

Fisiopatología de los Cuerpos Libres Intraarticulares Estudio Experimental.

J. RIBES IBORRA; F. GOMAR SANCHO ; J.A. MARTIN BENLLOCH Y J.M. DEL PINO ORTIZ.

Facultad de Medicina de Valencia. Departamento de Cirugía. Unidad Docente de Traumatología y Cirugía Ortopédica. (Prof. F. Gomar Sancho).

Resumen.—La cubierta cartilaginosa de los cuerpos libres intraarticulares tiene un origen no bien conocido. Se ha realizado un estudio experimental en conejos, liberando fragmentos osteocondrales en la cavidad articular de la rodilla, estudiando sus cambios histológicos desde la primera semana hasta el año. En todos los casos los fragmentos osteocondrales se observaron adheridos a la membrana sinovial. Hubo una remodelación progresiva del componente óseo y cartilaginoso, cubriéndose todo el fragmento de una cubierta fibrocartilaginosa, reabsorbiéndose el hueso central y formándose nuevo hueso en la porción periférica debajo del fibrocartilago. Todos los cambios tisulares dependieron de la actividad de la membrana sinovial. No pudo demostrarse crecimiento del cartílago articular.

Descriptor: Fracturas osteocondrales. Cuerpos libres articulares. Cartílago articular. Remodelación ósea.

Summary.—It is not well known the origin of the cartilaginous outer layer of the intrarticular loose bodies. An experimental study has been carried out on rabbits loosening out osteochondral fragments into the articular cavity of the knee joint and studying their histological changes between the first week and the first year. The osteochondral fragments were found adhered to the synovial membrane in all cases. A progressive remodeling took place within the osseous and cartilaginous components, the whole fragment became covered by a fibrocartilaginous covering, the central bone was reabsorbed and new bone was formed at the peripheral portion under fibrocartilage. All tissue changes were dependent on synovial membrane activity. Growth of articular cartilage could not be demonstrated.

Key Word: Osteochondral fractures. Intrarticular loose bodies. Articular cartilage. Bone remodeling.

INTRODUCCIÓN

Si desde el punto de vista clínico, la presencia de un cuerpo libre intraarticular tal vez está suficientemente explicada, no ocurre lo mismo cuando hablamos de su fisiopatología.

Gran parte de los cuerpos libres articulares tienen su origen en un fragmento osteocondral liberado en la cavidad articular, aceptándose que el cartílago articular crece secundariamente cubriendo la parte cruenta del hueso, gracias a la nutrición del cartíla-

go desde el líquido sinovial (1,2,3). Esta interpretación difícilmente puede aceptarse teniendo en cuenta que el cartílago articular carece de capacidad de reparación intrínseca, incluso para lesiones mínimas.

Los estudios sobre los cuerpos libres son numerosos, sin embargo, son escasas las referencias a los cambios anatomopatológicos que acontecen en el cuerpo libre tras la separación de la superficie articular.

En este trabajo se ha diseñado un modelo experimental en el conejo, liberando fragmentos osteocondrales en la cavidad articular de la rodilla para estudiar sus cambios estructurales, especialmente en el componente cartilaginoso.

Correspondencia:

JULIO RIBES IBORRA.
Cuenca, 30-2ª.
46007 Valencia

MATERIAL Y MÉTODO

Como animal de experimentación se ha utilizado el conejo blanco de raza "California", de ambos sexos, de 7 á 8 semanas de edad, con peso aproximado de 1.800 gramos.

Bajo anestesia general con éter anestésico, con asepsia rigurosa, en la rodilla derecha, se practicaba una artrotomía parapatelar medial, luxando lateralmente el aparato extensor, hasta quedar expuestos los cóndilos femorales. Con un sacabocados de 3 mm. de diámetro, se extraía, de la cara interna del cóndilo medial, un fragmento osteocondral cilíndrico de 3 mm. de diámetro y 3 mm. de altura. El fragmento osteocondral se dejaba libre en el espacio intercondíleo, cerrando seguidamente la artrotomía.

No se realizó inmovilización postoperatoria, dejando a los animales en libertad de movimientos en amplias jaulas, tan pronto se recuperaban de la anestesia.

Se intervinieron 36 animales en lotes de 4, sacrificando cada lote a 1,2,3 y 4 semanas y 2,3,6,9 y 12 meses después de la intervención.

Tras el sacrificio se disecaba la rodilla hasta localizar el cuerpo libre intraarticular, extirpándolo junto con las partes blandas que estaban adheridas a él. Todas las

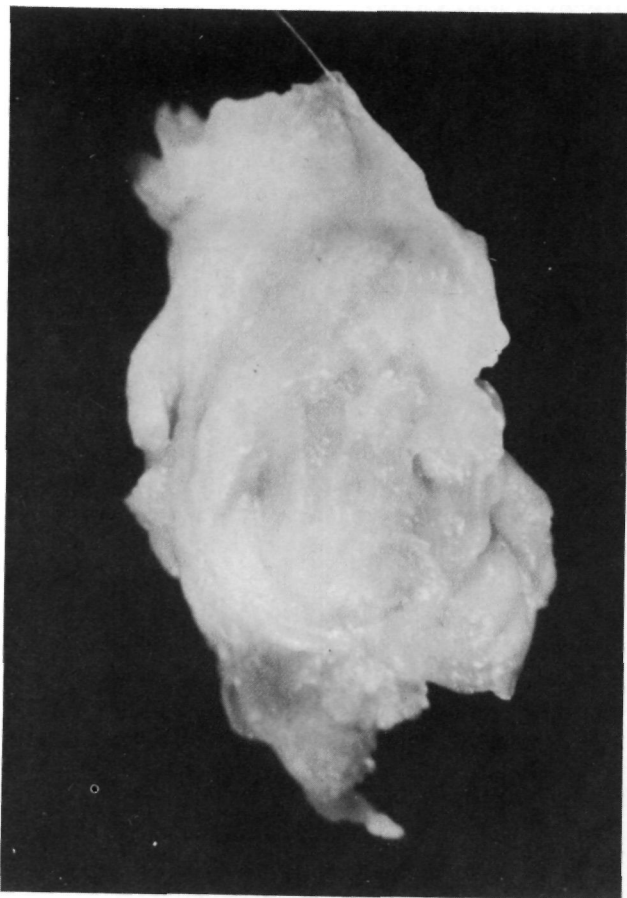


Figura nº 1. Fragmento osteocondral intraarticular a las 4 semanas. Se observa la amplia envoltura de partes blandas, especialmente grasa retropatelar.

piezas obtenidas se estudiaron radiográficamente para tener control del contenido óseo antes de la decalcificación.

Los especímenes de cuerpos libres intraarticulares se fijaron en formaldehído al 10%, se decalcificaron en solución formol-fórmico y fueron procesados hasta su inclusión en parafina. Se obtuvieron cortes histológicos de 5 micras de espesor, de todo el grosor de los cuerpos libres, tiñéndolos con Hematoxilina-Eosina y Tricrómico de Masson, para estudio a microscopía óptica.

RESULTADOS

Estudio Macroscópico:

En todos los animales fué posible encontrar el fragmento osteocondral en la cavidad articular, de tamaño semejante al inicial, no hubo, por lo tanto, ningún caso de reabsorción total o parcial.

El fragmento osteocondral siempre se encontró adherido y envuelto por los tejidos blandos intraarticulares circundantes, la mayor parte de las ocasiones a la sinovial del espacio intercondíleo, a veces incluido en la grasa retropatelar aunque adherido por un pedículo conjuntivo (Figura nº 1), y ocasionalmente fijo a estructuras ligamentosas.



Figura nº 2. Fragmento osteocondral a los 12 meses. Se encuentra adherido por un pedículo de sinovial fibrosa, mientras la superficie libre está cubierta por una capa de fibrocartilago.



Figura nº 3. Conejo sacrificado a las 2 semanas. HE. 25x. Una reacción hiperplásica sinovial engloba el fragmento osteocondral tanto en la vertiente cartilaginosa como ósea.

No se observó ningún fragmento osteocondral totalmente libre en la cavidad articular. No obstante, conforme avanzaba el tiempo de seguimiento, la envoltura y anclaje a partes blandas era menor, permitiendo localizarlo más fácilmente (Figura nº 2). En los animales de más largo período de seguimiento tan solo existía un fino pedículo sinovial o fibroso, uniendo el fragmento osteocondral a las partes blandas intraarticulares.

Estudio con microscopía óptica:

Todos los fragmentos osteocondrales se encontraron adheridos a las partes blandas intraarticulares por tejido conjuntivo más o menos maduro en función del tiempo de experimentación.

En los animales de menos tiempo de seguimiento (1-2 semanas), el fragmento osteocondral estaba anclado a una sinovial muy hiperplásica que lo envolvía parcialmente (Figura nº 3). Casi siempre era el componente óseo el que estaba en contacto con la sinovial, y sólo en un 20% de los casos se hacía sobre la vertiente cartilaginosa.

A partir de la tercera semana se observaba una

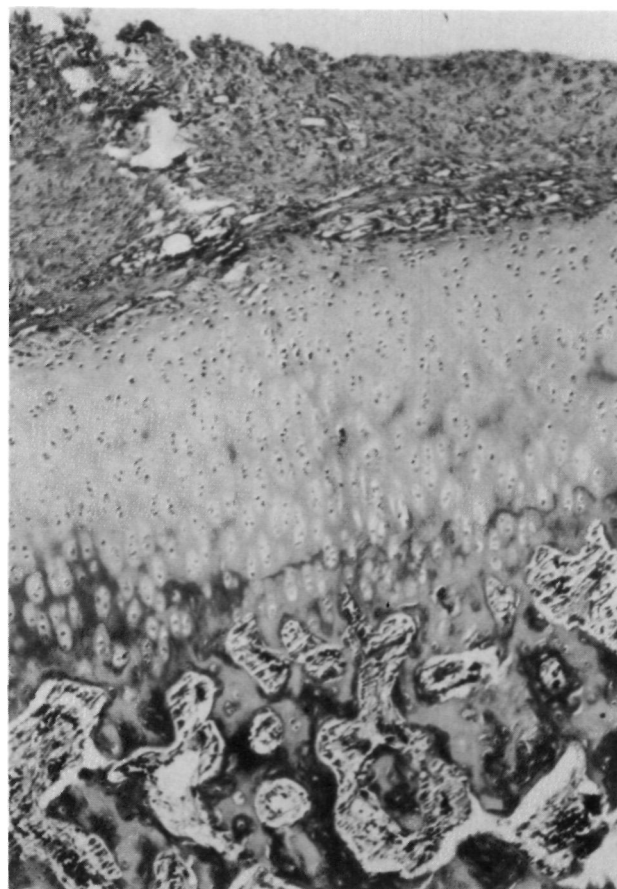


Figura nº 4. Conejo sacrificado a las 3 semanas. Tricrómico de Masson. 50x. El cartílago articular ha sido invadido por panus sinovial en las capas más superficiales.

densa envoltura de tejido de granulación alrededor del fragmento osteocondral, con carácter invasivo, tanto hacia el cartílago articular como hacia el componente óseo, a la vez que se producían cambios importantes en el cartílago articular, trabéculas óseas, médula ósea, junto con una metaplasia cartilaginosa que terminaría envolviéndolo. Estos cambios fueron analizados individualmente.

Cambios en el cartílago articular:

En las dos primeras semanas, el cartílago articular mostraba una imagen histológica normal en todas sus capas; la única anomalía era la presencia de algunos nidos celulares en los cortes laterales (Figura nº 3).

A partir de la tercera semana comenzaba una invasión de las capas más superficiales por "panus sinovial" reduciéndose progresivamente el grosor del cartílago (Figura nº 4). Simultáneamente hubo alteraciones de las capas más profundas, encontrando núcleos de condrocitos hipertróficos, semejantes a los de la capa de cartílago hipertrófico de la fisis (Figura nº 5). Por otro lado, en los márgenes laterales se formaba fibrocartílago por un proceso

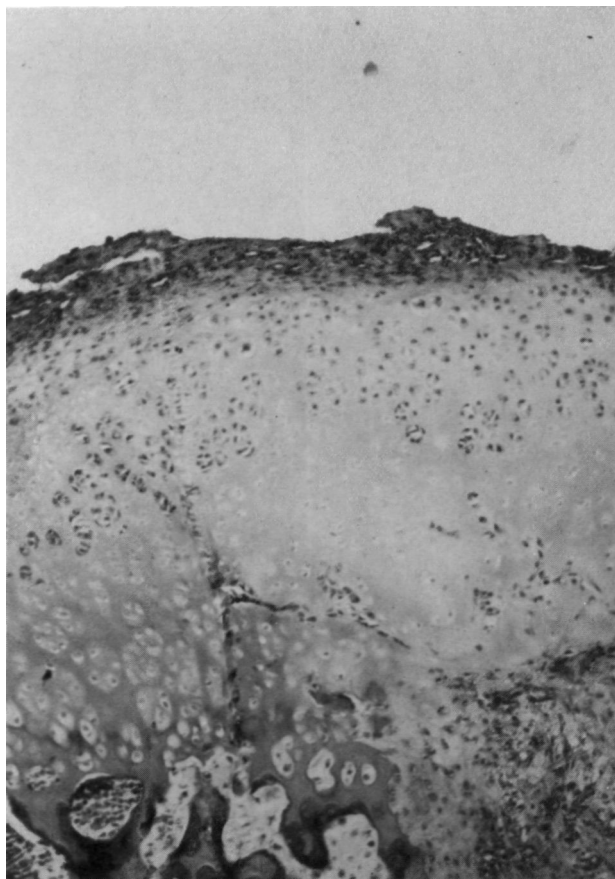


Figura nº 5. Conejo sacrificado a los 2 meses. HE. 50x. Las capas superficiales del cartílago articular están sustituidas por panus sinovial. En las capas profundas, hay un importante aumento de condrocitos hipertróficos y grupos isogénicos.

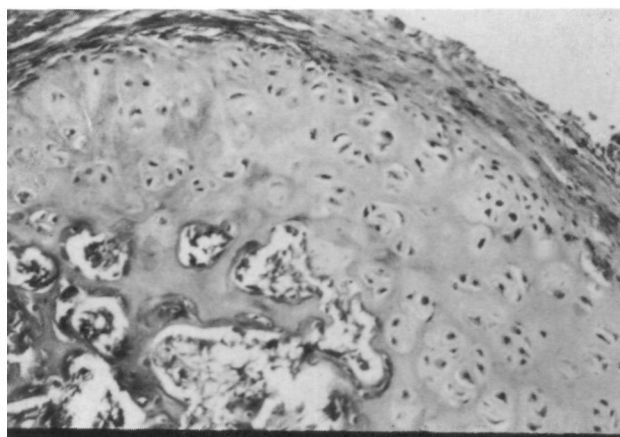


Figura nº 6. Conejo sacrificado a los 4 meses. HE. 100x. Más de la mitad del cartílago articular ha sido sustituido por el panus sinovial. Sólo queda una amplia zona de cartílago hipertrófico.

de metaplasia cartilaginosa desde la sinovial.

A los tres meses el panus sinovial había invadido más de la mitad de la profundidad del cartílago y las zonas de cartílago hipertrófico eran mucho más extensas y superficiales (Figura nº 6). Por su parte la metaplasia cartilaginosa de los márgenes del

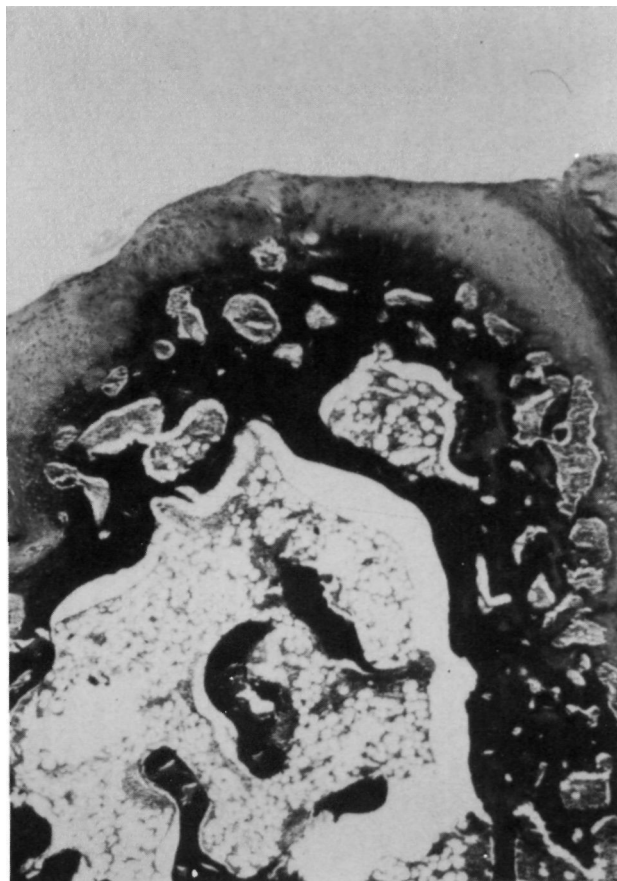


Figura nº 7. Conejo sacrificado a los 12 meses. Tricrómico de Masson. 25x. La cubierta cartilaginosa del fragmento osteocondral es fibrocartílago, y el componente óseo se concentra por debajo de él quedando pocas trabéculas en la zona central.

cartílago articular se había extendido ampliamente, casi hasta la mitad de todo el perímetro externo del fragmento osteocondral, a la vez que había aumentado de tamaño.

Entre los 4 y 9 meses, el cartílago articular seguía siendo sustituido por "panus sinovial" que a su vez se iba transformándose en fibrocartílago, mientras que las zonas de condrocitos hipertróficos sufrían un proceso de osificación endocranal.

En los animales de un año de seguimiento ya no era posible observar ningún resto del cartílago articular original, observando sólo una uniforme capa de fibrocartílago neoformado cubriendo unas trabéculas óseas periféricas, también neoformadas (Figura nº 7).

Cambios en el tejido óseo:

A partir de la segunda semana comenzaron a verse lagunas osteocíticas vacías, especialmente en las trabéculas óseas más centrales y porción ósea subcondral. A la tercera semana el porcentaje de lagunas osteocíticas vacías era mucho mayor, aproximadamente el 30% de la totalidad; en las zonas periféricas se iniciaba una actividad osteoblástica

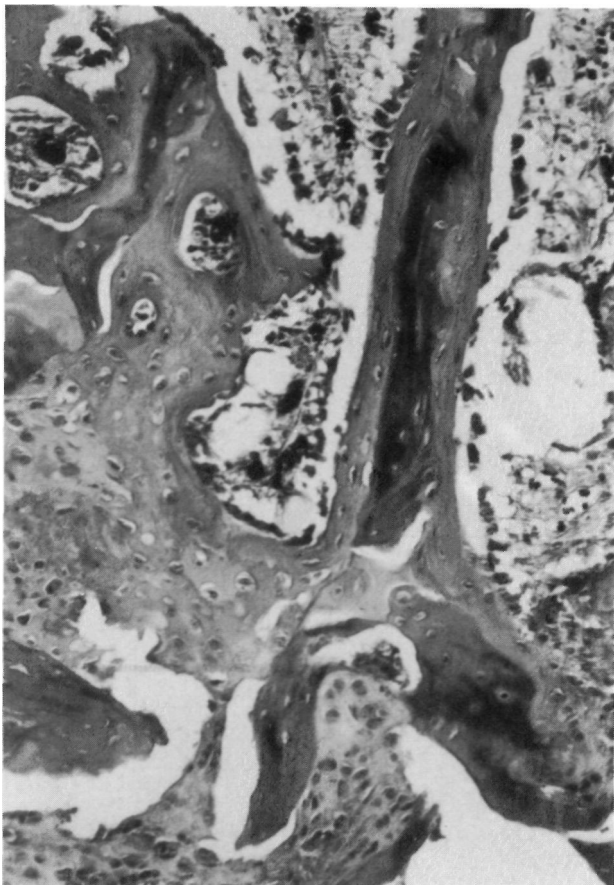


Figura nº 8. Conejo sacrificado a las 3 semanas. HE. 200x. En las zonas óseas periféricas hay gran actividad osteogénica formándose nuevo hueso, sobre trabéculas óseas muertas.

con aposición de nuevo hueso sobre las trabéculas originales.

A partir de la tercera o cuarta semana era evidente una fragmentación de las trabéculas óseas centrales, mientras que las periféricas estaban más reforzadas en un claro proceso de "creeping substitution" (Figura nº 8) al que se añadía un fenómeno de osificación membranosa por diferenciación del tejido sinovial de anclaje (Figura nº 9). En la vertiente cartilaginosa había un claro fenómeno de osificación endcondral, que junto con el fenómeno anterior, iba dando lugar a un casquete óseo periférico.

Conforme avanzaba el tiempo de seguimiento, el casquete óseo periférico iba densificándose, a la vez que disminuía su grosor y el hueso iba tomando un aspecto cada vez más maduro. La porción central se mostraba histológicamente vacía por pérdida del tejido en el procesado y corte del tejido, pérdidas propias de las zonas de necrosis ósea. No se tuvo de esta zona una información completa, pero en los cortes que se conservaba parte de ella, se observaron trabéculas muertas fragmentadas, médula fibrosa y pocas veces, alguna trabécula viva.



Figura nº 9. Conejo sacrificado a las 4 semanas. Tricrómico de Masson. 100x. La sinovial que invade el fragmento osteocondral forma un frente de osificación membranosa en una porción periférica.

El aspecto histológico del fragmento osteocondral, al año, era de una esfera hueca con paredes de hueso denso, cubierto por fibrocartilago y sujeto por un fino pedículo conjuntivo a una sinovial hipertrófica fibrosa (Figura nº 7).

Cambios en la médula ósea:

La médula ósea sufrió cambios paralelos a los de las trabéculas óseas. En las primeras semanas, en la zona de anclaje sinovial, se observó una hiperplasia medular que a partir de la cuarta semana se salpicaba de nuevas trabéculas óseas, formando parte del proceso de neoformación ósea descrito. Por el contrario, en la zona subcondral aparecían numerosos focos de necrosis medular.

A partir de los tres meses, sólo se observaba médula ósea viva alrededor de las trabéculas periféricas. En la porción central había una evidente fibrosis medular, con restos necróticos, rodeando las escasas trabéculas óseas que se encontraban en esa zona.

Metaplasia cartilaginosa:

La formación de una capa periférica de fibrocar-

tílago rodeando al fragmento osteocondral ha sido un hallazgo constante. Dicho tejido se formaba más rápidamente en la superficie cruenta de hueso que no había anclado a la sinovial. A nivel del cartílago articular inicialmente sólo se formaba en las zonas laterales, pero progresivamente iba sustituyendo al cartílago hialino previamente invadido por panus sinovial. En la zona de anclaje apenas se formaba este tejido en las primeras semanas, pero cuando el anclaje se iba afilando y pediculando el tejido fibrocartilaginoso crecía hacia él.

Este nuevo cartílago siempre mostró una apariencia histológica de fibrocartílago, con células fusiformes, abundantes fibras de colágena en haces desordenados y una sustancia fundamental poco homogénea. En ningún caso su aspecto se acercaba al del cartílago hialino.

En cuanto al tamaño de los fragmentos osteocondrales, en la mayoría de los casos conservaban su tamaño original, sólo algunos de ellos eran más pequeños, sin relación al tiempo de evolución y con un aspecto histológico semejante al de los que conservan su tamaño original.

DISCUSIÓN

Los estudios de los cuerpos libres intraarticulares humanos se han limitado a su composición tisular, por razones obvias, poco se conoce de sus cambios histológicos evolutivos.

La descripción más detallada de la composición de los cuerpos libres articulares humanos corresponde a Milgram (4,5). Este autor describe tres tipos de cartílago. Un primer tipo correspondería al cartílago hialino original, presenta ocasionalmente cambios degenerativos por fisuración de la matriz cartilaginosa y una débil tinción de sus proteoglicanos. Un segundo tipo, que denomina "reparador", forma pequeños islotes de matriz intercelular producida por los condrocitos, es un cartílago hiper celular con condrocitos distribuidos uniformemente por la matriz. El tercer tipo de cartílago lo denomina "lobular", por la distribución celular en grupos separados por septos, dando la impresión de islotes celulares; su matriz intercelular es intermedia entre el cartílago osteofítico y el cartílago articular normal.

La imagen histológica de los cuerpos libres articulares humanos apuntan claramente a la capacidad de supervivencia de su componente cartilaginoso por nutrición del líquido sinovial y que parte de ese cartílago, es un cartílago neoformado, pero la

pregunta fundamental es ¿cual es el origen de ese nuevo cartílago?.

Strangeways en 1920 (1), observa como los cuerpos libres intraarticulares presentan un aumento de tamaño progresivo, postulando que el fluido sinovial era una importante fuente nutricia para el cartílago articular.

Phemister en 1924 (6), puso en evidencia cambios graduales en los cuerpos libres una vez liberados a la articulación, apareciendo en todos ellos una tendencia a adoptar una morfología común, convirtiéndose en cuerpos biconvexos con una superficie cartilaginosa lisa.

Se ha aceptado que la capacidad del líquido sinovial para nutrir al cartílago articular permite un crecimiento por aposición de capas capaz de cubrir el componente óseo de un fragmento osteocondral, convirtiéndolo en un cuerpo libre redondeado cubierto por una uniforme capa de cartílago (5,6,7,8). Sin embargo, no se ha demostrado histológicamente, desde el punto de vista experimental que esto ocurría así, todos los crecimientos cartilaginosos lo han sido en un componente de fibrocartílago y no cartílago hialino, como es de esperar dada la reconocida incapacidad del cartílago articular para su regeneración y reparación de lesiones, como pusieron de manifiesto Gastaldi y Gomar Sancho al describir la secuencia de los fenómenos reparativos del defecto osteocondral provocado (9).

Los trabajos experimentales para estudiar la evolución de un fragmento osteocondral liberado en la cavidad articular demuestran la tendencia a fijarse en las paredes articulares. Para Milgram (5) el atrapamiento por parte de la sinovial de los fragmentos osteocondrales ocurre constantemente y considera que sólo excepcionalmente alguno de estos fragmentos osteocondrales llega a convertirse en un cuerpo libre.

Spranger (10) en un trabajo experimental en 20 animales, abandona en la cavidad articular de cada uno de ellos 4 fragmentos osteocondrales. Tras el sacrificio sólo encuentra 9 cuerpos libres y 41 fragmentos incluidos en los tejidos de alrededor. Estas 41 piezas están constituidas sólo por tejido condral sin encontrar restos de tejido óseo. Los 30 restantes fragmentos osteocondrales no fueron encontrados sin poder explicar el motivo de su desaparición. De la metodología seguida por Spranger hay que destacar que toma varios fragmentos osteocondrales de una misma rótula, lo que supone gran discrepancia en el grosor de cartílago y contenido óseo de cada

uno de los fragmentos, con las implicaciones que ello tiene en la interpretación de los resultados.

En nuestro trabajo experimental no se observó en el primer año la formación de verdaderos cuerpos libres. Si bien, la fijación sinovial fué progresivamente más débil conforme avanzaba el tiempo de experimentación, no se puede afirmar que el destino final fuese su liberación.

Experimentalmente no se ha podido demostrar que el origen del componente cartilaginoso de un cuerpo libre intraarticular sea el cartílago articular primitivo. La presencia de nidos celulares condrales en el cartílago articular del fragmento osteocondral, en las primeras semanas de su liberación, no debe interpretarse como un fenómeno reparativo, es un hecho común a cualquier lesión del cartílago articular sin formación de nuevo tejido. No es correcta la apreciación de Spranger de que éstas células tienen un gran tamaño por su gran capacidad de síntesis de sustancia fundamental, es una afirmación totalmente gratuita.

El cartílago articular lejos de intervenir en la formación de nuevo tejido sufre las consecuencias de la invasión sinovial. Este hecho fué constante en nuestra serie experimental al igual que en los trabajos de otros autores, aunque algunos de ellos realizan una interpretación, a nuestro juicio, claramente errónea. Bollet (11) al igual que Barrie (3) interpretan la pérdida de las capas superficiales del cartílago articular como la consecuencia de la acción de un fluido sinovial patológico rico en hialuronidasa que tendría un efecto de usura y degeneración fibrosa en la superficie. Spranger (9) reconoce también la formación de una cubierta conjuntiva de las capas superficiales del componente cartilaginoso, pero lo interpreta como un fenómeno de estímulo del cartílago hialino a la formación de más cartílago hialino que avanzaría hacia las zonas no cubiertas de cartílago, obteniéndose de este modo una estructura igual al cartílago hialino, esta interpretación contrasta con los hallazgos que muestra, donde se ve claramente que la nueva estructura es fibrocartílago y no cartílago hialino.

Milgram (4,5) reconoce histológicamente que el nuevo cartílago que se forma en los fragmentos osteocondrales está constituido por células que semejan microscópicamente a los fibroblastos, sobre una sustancia fundamental donde predominan las fibras de colágena sobre los proteinglicanos, estas células mostraron tendencia a la diferenciación a condroblastos y osteoblastos y su origen era dudoso, pero en ningún momento encuentra datos

para asociarlas a un crecimiento de cartílago hialino.

En nuestra serie experimental, la proliferación del nuevo tejido fibrocartilaginoso comenzaba en la cara opuesta al anclaje sinovial. Teniendo en cuenta que el anclaje sinovial casi siempre se producía en la vertiente ósea es lógico que esta proliferación tisular comenzase en la vertiente cartilaginosa, esta puede ser la explicación para que Spranger interpretase erróneamente que la proliferación tisular tuviese punto de partida en el cartílago articular.

En los cuerpos libres extraídos de la articulación humana, es difícil precisar y correlacionar el factor "tiempo de permanencia" en el interior de la articulación, respecto a los cambios estructurales que han acontecido en ese cuerpo libre desde que se desprendió de la superficie articular. Por el contrario, en el animal de experimentación si que puede establecerse una secuencia temporal de los cambios histológicos, más o menos constante.

Ya en las dos primeras semanas el fragmento osteocondral se encuentra anclado en la membrana sinovial, que de forma progresiva lo va envolviendo hasta rodearlo totalmente a las 4 semanas, tal como se observa en nuestra serie experimental, coincidiendo con los hallazgos de Ito(12) y Hiromota (13).

Se establece una dependencia mecánica y biológica del fragmento osteocondral con la sinovial, sirviendo ésta de vía nutricia y aportando el tejido del que se producirá una diferenciación tisular. En las porciones más periféricas hay una formación de fibrocartílago y en la profundidad una remodelación del tejido óseo formándose un hueso denso en forma de casquete, por debajo del fibrocartílago, mientras que en las zonas más centrales hay una reabsorción ósea después de su necrosis.

Una vez madurados los nuevos tejidos del fragmento osteocondral se va perdiendo la dependencia de la membrana sinovial, lo que se pone de manifiesto por la disminución progresiva del tamaño del pedículo.

En el tiempo de seguimiento de un año no hemos podido constatar ningún desprendimiento del fragmento osteocondral de la sinovial, su evolución parece anunciar que así debe ocurrir. Hasta el momento no ha sido demostrado que así ocurra, lo que representa una incógnita aún por resolver. Son razonadas las dudas de Kay (14) sobre si un cuerpo libre articular humano adherido a un pedículo sino-

vial es un fragmento osteocondral que se desprenderá en forma de cuerpo libre o es un cuerpo libre que tardíamente se ha fijado a la sinovial. Para Lloyd-Roberts (15), Murphy (16) y Green (17) todo fragmento osteocondral incluido en la membrana sinovial no llegaría nunca a formar un cuerpo libre sino que será reabsorbido por macrófagos y osteoclastos de las capas sinoviales, sin embargo, los estudios experimentales parecen apuntar a la dirección contraria.

En los cuerpos libres intraarticulares humanos no se observa actividad osteoblástica, por lo que hay que aceptar que la remodelación del componente óseo se hace en fase de anclaje sinovial. Lo que sí que

puede observarse en estos cuerpos libres es la presencia de osteocitos vivos en las porciones óseas más periféricas, así lo describe Milgram (5) y nosotros lo hemos comprobado en algunas piezas humanas que hemos tenido ocasión de estudiar. Hay pues que aceptar que parte del tejido óseo es capaz de nutrirse por imbibición desde el líquido sinovial. Son necesarios estudios experimentales de mayor tiempo de seguimiento para determinar si los fragmentos osteocondrales llegan a liberarse de la membrana sinovial y convertirse en cuerpos libres, cuando lo hacen, como y determinar la capacidad de supervivencia del tejido óseo por nutrición desde el líquido sinovial.

Bibliografía

- 1.- **Strangeways, T.S.P.:** Observations on the Nutrition of Articular Cartilage. *Brit. Med.* 1920, 1: 161.
- 2.- **Sokoloff, L.:** Cell biopsy and the repair of articular cartilage. *J. Rheumatol.* 1974, 1: 9-16.
- 3.- **Barrie, H.J.:** Intra-articular loose bodies regarded as organ cultures in vivo. *J. Path.* 1978, 125: 163.
- 4.- **Milgram, J.W.:** The classification of loose bodies in human joint. *Clin. Orthop.* 1977, 124: 282-291.
- 5.- **Milgram, J.W.:** The development of loose bodies in human joints. *Clin. Orthop.* 1977, 124: 292-303.
- 6.- **Phemister, D.P.:** The causes of and changes in loose bodies arising from the articular surface of the joint. *J. Bone Joint Surg.* 1924, 6: 278-315.
- 7.- **Fisher, A.G.T.:** A study of loose bodies composed of cartilage or of cartilage and bone occurring in joints. With special reference to their pathology and etiology. *Br. J. Surg.* 1931, 8: 493-523.
- 8.- **Bailey, R.W. y Habel, D.W.:** The fate of surgically created osteochondral fractures in adult and young dogs. *Surg. Forum.* 1960, 11:438.
- 9.- **Gastaldi, E. y Gomar-Sancho, F.:** Comportamiento del regenerado de cartílago en superficie articular de carga. Estudio experimental, en MAPFRE sobre "Artrosis". XI Symposium Internacional de Traumatología MAPFRE sobre Artrosis. Madrid, 1986 pp. 241-253.
- 10.- **Spranger, M.:** Der traumatisch entstandene gelenkkörper. Eine Klinische und experimentelle untersuchung. *Orthop. Prax.* 1979, 15/8: 637-641.
- 11.- **Bollet, A.J.:** Connective tissue polysaccharide metabolism and the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv. Int. Med.* 1967, 13: 33-60.
- 12.- **Ito, L.K.:** The nutrition of articular cartilage and its method of repair. *Brit. J. Surg.* 1924, 12: 31-42.
- 13.- **Hiromata, K. y Morimoto, K.:** Ultrastructure of bone and joint diseases. Tokyo, 1971, Igaku Shoin Ltd. (Citado por Milgram, 1977).
- 14.- **Kay, P.R., Freemont, A.J., Davies, D.R.A.:** The aetiology of multiple loose bodies. *J. Bone Joint Surg.* 1989, 71-B: 501-504.
- 15.- **Lloyd-Roberts, G.C.:** The role of capsular changes in osteoarthritis of the hip joint. *J. Bone Joint Surg.* 1953, 35-B: 627.
- 16.- **Murphy, F.P.:** Articular Synovial Chondromatosis. *J. Bone Joint Surg.* 1962, 44-A: 77-86.
- 17.- **Green, J.P.:** Osteochondritis dissecans of the knee. *J. Bone Joint Surg.* 1966, 48-B: 82-91.