



**VNiVERSiDAD  
DSALAMANCA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
ÁREA DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

D. JUAN FRANCISCO BLANCO BLANCO, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA Y PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

**CERTIFICO:**

Que el presente trabajo titulado "*Estudio de la correlación entre el grado de gonartrosis y el estado de inervación del ligamento cruzado anterior de la rodilla*" ha sido realizado bajo mi dirección por D. Adrián Guerra González en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, y reúne a mi juicio las condiciones de originalidad requeridas para optar al **Grado de doctor de la Universidad de Salamanca**.

Salamanca, a        de marzo de 2020.

Fdo. D. Juan Francisco Blanco Blanco.





**VNiVERSiDAD  
DSALAMANCA**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
ÁREA DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA

D. FRANCISCO LOZANO SÁNCHEZ, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA POR LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, CATEDRÁTICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA,

**CERTIFICO:**

Que el presente trabajo titulado "*Estudio de la correlación entre el grado de gonartrosis y el estado de inervación del ligamento cruzado anterior de la rodilla*" ha sido realizado por D. Adrián Guerra González en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, y cumple con los requisitos necesarios para optar al **Grado de doctor de la Universidad de Salamanca**.

Salamanca, a        de marzo de 2020.

Fdo. D. Francisco Lozano Sánchez.





**VNiVERSiDAD  
D SALAMANCA**

*DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA*

*ÁREA DE TRAUMATOLOGÍA Y ORTOPEDIA*

**ESTUDIO DE LA CORRELACIÓN ENTRE EL  
GRADO DE GONARTROSIS Y EL ESTADO DE  
INERVACIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO  
ANTERIOR DE LA RODILLA**

**ADRIÁN GUERRA GONZÁLEZ**

*Salamanca 2020*



## AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este trabajo.

En primer lugar, al doctor Juan Francisco Blanco Blanco, Jefe del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Para mí es un ejemplo a seguir por su capacidad de trabajo, rigor científico y su pasión por la medicina. Le considero un maestro y un amigo, y sin su ánimo y dedicación habría sido imposible el desarrollo de este trabajo.

A todo el personal del Área de Traumatología y Ortopedia de la Universidad de Salamanca, en especial a la doctora Lorena Benito Garzón, por abrirme su laboratorio y ayudarme con el estudio histológico, un campo que era una total novedad para mí.

A Carmen da Casa, por brindarme su ayuda en la realización y comprensión del estudio estadístico que ha sido fundamental a la hora de analizar este trabajo.

A mis compañeros y al personal no facultativo del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, que no sólo han colaborado en el desarrollo de este estudio, sino a mi formación como traumatólogo y como persona.

A María, por haber estado a mi lado siempre y aconsejarme día tras día en todos los aspectos de mi vida.

A mis hermanos y a mi madre, que tantos esfuerzos y sacrificios han realizado para que pudiera embarcarme en este viaje de la medicina, y a los que estaré siempre agradecido.

Por último y especialmente, quiero agradeceré a mi padre, la razón por la que siempre intento dar lo mejor de mi mismo, a quién siempre tengo presente y que espero que esté orgulloso de mí.



## ABREVIATURAS

<b>AAOS</b>	American Association of Orthopaedic Surgeons
<b>AGEs</b>	Advanced Glycation End-Products
<b>AH</b>	Ácido Hialurónico
<b>AINES</b>	Antiinflamatorio No Esteroideo
<b>AL</b>	Anterolateral
<b>AM</b>	Anteromedial
<b>AMA</b>	Antero Medial Accesorio
<b>ANOVA</b>	Analysis of Variance
<b>BCR</b>	Bicruzado Retentiva
<b>CCK</b>	Constrained Condylar Knee
<b>CEIM</b>	Comité Ético de Investigación con Medicamentos
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CR</b>	Cruzado Retentiva
<b>DAMPs</b>	Damage Associated Molecular Patterns
<b>DMNID</b>	Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico por sus siglas en inglés
<b>DPX</b>	Distyrene Plasticizer Xylene
<b>DS</b>	Desviación Estándar
<b>EVA</b>	Escala Visual Analógica
<b>GDF</b>	Factor de Diferenciación del Crecimiento
<b>gr</b>	Gramo
<b>H-E</b>	Hematoxilina-Eosina
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>HRP</b>	Horseradish Peroxidase

<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>IGF</b>	Factor de Crecimiento Insulínico
<b>IKDC</b>	International Knee Documentation Committee
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>iv</b>	Intravenoso
<b>K-L</b>	Kellgren-Lawrence
<b>Kg</b>	Kilogramos
<b>KOOS</b>	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
<b>LAD</b>	Ligament Augmentation Device
<b>LARS</b>	Ligament Advanced Reinforcement System
<b>LCA</b>	Ligamento Cruzado Anterior
<b>LCP</b>	Ligamento Cruzado Posterior
<b>m</b>	Metro
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mM</b>	Milimolar
<b>N</b>	Newton
<b>nm</b>	Nanómetro
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PBS</b>	Buffer Fosfato Salino
<b>PEEK</b>	Poliéter Éter Cetona
<b>PL</b>	Posterolateral
<b>PM</b>	Posteromedial
<b>PRP</b>	Plasma Rico en Plaquetas



<b>PS</b>	Posterior Estabilizada
<b>PTFE</b>	Politetrafluoroetileno
<b>SYSADOA</b>	Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis
<b>TGF</b>	Factor de Crecimiento Transformante
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>VVC</b>	Varus Valgus Constrained
<b>WOMAC</b>	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
<b><math>\mu\text{m}</math></b>	Micrómetro



## RESUMEN

La gonartrosis, es una enfermedad degenerativa de la rodilla y una de las patologías más frecuentes relacionada con condiciones de discapacidad asociadas al envejecimiento. Múltiples sugerencias se han propuesto en relación a las causas que provocan el fracaso de la articulación: afectación del cartílago, sinovial, hueso subcondral o ligamentos, podrían predisponer a las personas a sufrir esta patología.

Así surge la idea de este trabajo, con el objetivo de estudiar la posible correlación entre el grado de gonartrosis y el estado del ligamento cruzado anterior (LCA) de la rodilla.

El grado de gonartrosis de los pacientes, se determinó clínicamente de manera objetiva mediante una clasificación radiológica, y se realizó una valoración del dolor y de la función de la rodilla. En aquellos casos de gonartrosis susceptibles a estudio, se obtuvieron muestras de LCA para ser procesadas y estudiadas histológicamente, mediante técnicas tintoriales e inmunohistoquímicas, para determinar el estado del tejido y estudiar las posibles alteraciones en la inervación del LCA.

Como resultado principal, encontramos que ni la inervación ni la degeneración histológica del LCA mantienen una correlación estadísticamente significativa con el grado de gonartrosis primaria en los pacientes de la muestra estudiada. También observamos, que los pacientes en los que hubo una ausencia de fibras nerviosas en el LCA, presentaban un grado máximo de incapacidad funcional.

En conclusión, la inervación y la degeneración histológica del LCA puede generar de manera directa o indirecta la aparición de gonartrosis, pero sin poder asegurar una correlación significativa con el grado de gonartrosis del paciente.

### Palabras clave

**Gonartrosis, ligamento cruzado anterior, inervación, artrosis, fibras nerviosas, degeneración.**





# **ÍNDICES**



## **ÍNDICE**

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>1.1 ANATOMÍA DE LOS LIGAMENTOS CRUZADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 HISTOLOGÍA DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3 VASCULARIZACIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR .....</b>	<b>26</b>
<b>1.4 INERVACIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR.....</b>	<b>29</b>
<b>1.5 FISIOLOGÍA Y CINEMÁTICA DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR .....</b>	<b>32</b>
<b>1.6 LESIONES DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR .....</b>	<b>34</b>
1.6.1 Mecanismo lesional del ligamento cruzado anterior.....	34
1.6.2 Inervación del ligamento cruzado anterior, tras su ruptura .....	36
1.6.3 Técnicas de reparación del ligamento cruzado anterior .....	36
<b>1.7 FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS .....</b>	<b>44</b>
1.7.1 Epidemiología y factores de riesgo de la artrosis.....	44
1.7.2 Clasificación, patogénesis y evolución clínica.....	46
<b>1.8 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LA GONARTROSIS .....</b>	<b>52</b>
<b>1.9 TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS .....</b>	<b>55</b>
1.9.1 Tratamiento conservador.....	55
1.9.2 Tratamiento quirúrgico .....	57
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
<b>2.1 HIPÓTESIS.....</b>	<b>65</b>
<b>2.2 OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>67</b>
<b>3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
<b>3.2 ESCALAS DE VALORACIÓN .....</b>	<b>72</b>
3.2.1 Valoración radiológica. Clasificación de Kellgren y Lawrence.....	72
3.2.2 Escala Visual Analógica (EVA).....	73
3.2.3 Índice de Lequesne. ....	74
3.2.4 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) .....	74
<b>3.3 OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS DEL LCA .....</b>	<b>75</b>
3.3.1 Consentimiento Informado.....	75
3.3.2 Extracción del ligamento en los casos.....	75
3.3.3 Extracción del ligamento en los controles .....	77
<b>3.4 ANÁLISIS HISTOLÓGICO .....</b>	<b>77</b>

3.4.1 Análisis macroscópico .....	77
3.4.2 Análisis microscópico .....	78
<b>3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>82</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1 EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DE LA POBLACIÓN .....</b>	<b>87</b>
<b>4.2 ANÁLISIS MACROSCÓPICO .....</b>	<b>91</b>
<b>4.3 ANÁLISIS HISTOLÓGICO .....</b>	<b>91</b>
4.3.1 Análisis histológico de la degeneración .....	91
4.3.2 Análisis histológico de la inervación.....	137
<b>4.4 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN .....</b>	<b>142</b>
4.4.1 Análisis de las características de la población .....	142
4.4.2 Estadio de Kellgren-Lawrence .....	144
4.4.3 Escala Visual Analógica (EVA).....	146
4.4.4 Índice de Lequesne.....	148
4.4.5 Escala WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) .....	151
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>155</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>169</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>173</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>201</b>

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.- Anatomía macroscópica del Ligamento Cruzado Anterior (LCA). Fascículo anteromedial (AM) y Posterolateral (PL).....</b>	<b>16</b>
<b>Figura 2.- Teoría de los 3 haces propuesta por Amis y Dawnins.....</b>	<b>17</b>
<b>Figura 3.- Relación del Ligamento Cruzado Posterior (PCL) con el menisco externo y los ligamentos de Humphry (aMFL) y Wrisberg (pMFL).....</b>	<b>20</b>
<b>Figura 4.- Esquema axial de la anatomía de la rodilla.....</b>	<b>21</b>
<b>Figura 5.-Diferencia entre las tres zonas histológicas del LCA. (A) Zona proximal con alta celularidad y células redondas y ovoides. (B) Zona media con células fusiformes y alta densidad de colágeno. (C) Zona de inserción distal con fibroblastos ovoides y baja densidad colágena. ....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 6.- Corte transversal de las fibras de colágeno (A y B) y de fibras de oxitalán (O). ....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 7.- Imágenes anatómicas mediante preparación “Spalteholz” y esquema de la vascularización del LCA, donde observamos la arteria poplítea (P), arterias geniculares superiores (SG), arteria media de la rodilla (MG), arteria accesoria a la media de la rodilla (AMG),arterias capsulares (C), arterias geniculares inferiores (IG) y arteria tibial anterior recurrente (ATR).....</b>	<b>27</b>
<b>Figura 8.- Diferentes mecanorreceptores teñidos con anticuerpo anti S-100. Corpúsculo de Ruffini (A), Corpúsculo de Paccini (B) y Órgano tendinoso de Golgi (C).....</b>	<b>30</b>
<b>Figura 9.- Esquema en el plano sagital de la orientación de los fascículos AM y PL durante la extensión y flexión de 90°. ....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 10.- Dispositivo de fijación artificial tipo Leeds-Keio. ....</b>	<b>38</b>
<b>Figura 11.- Casificación de Kellgren-Lawrence. ....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 12.-Escala EVA utilizada para nuestro estudio .....</b>	<b>73</b>
<b>Figura 13.- Microfotografía panorámica de una sección longitudinal del ligamento en el que presenta una disposición de las fibras colágenas paralelas entre sí y muy compactas. En el lado izquierdo aparece la sinovial. 2x (H-E).....</b>	<b>94</b>
<b>Figura 14.- Disposición altamente organizada y compacta de las fibras colágenas. Fibroblastos aplanados dispuestos entre las fibras. 10x (H-E) .....</b>	<b>94</b>
<b>Figura 15.- Detalle de la disposición en haces paralelos de las fibras colágenas íntimamente unidos con hileras de fibroblastos aplanados repartidos entre ellos. 20x (H-E).....</b>	<b>95</b>
<b>Figura 16.- Presencia de la envoltura sinovial, altamente conservada con elevada vascularización, con predominio de pequeños vasos. 4x (H-E).....</b>	<b>95</b>
<b>Figura 17.- Microfotografía que muestra la relación entre la presencia de vasos en asociación a fascículos nerviosos (círculo). Imagen correspondiente a la zona de la sinovial. 10x (H-E) .....</b>	<b>96</b>
<b>Figura 18.- Detalle de un grupo de fascículos nerviosos rodeados por tejido conectivo laxo y tejido adiposo. 20x (H-E).....</b>	<b>96</b>

<b>Figura 19.-</b> Fascículos nerviosos en proximidad a un vaso sanguíneo de gruesa pared. A) H-E, B) plata. 40x.....	97
<b>Figura 20.-</b> Microfotografía panorámica de un ligamento normal donde las fibras de colágeno se encuentran altamente compactadas. 4x (H-E) .....	99
<b>Figura 21.-</b> Disposición de los fibroblastos entre las fibras de colágeno con una disposición paralela.10x (H-E) .....	100
<b>Figura 22.-</b> Detalle de un tejido condroide, donde las células se presentan de forma ovoide y la matriz extracelular es amorfa, pudiendo apreciar la ausencia de disposición paralela entre fibras colágenas. 10x (H-E) .....	100
<b>Figura 23.-</b> Panorámica de la zona de inserción del fémur que presenta diferencias tintoriales, signo de calcificaciones tisulares. 4x (H-E).....	101
<b>Figura 24.-</b> Zona de inserción del fémur que presenta escaso componente celular, de aspecto ovoide, junto con pobre componente fibrilar. 10x (H-E) .....	101
<b>Figura 25.-</b> Detalle de una zona donde se ha desarrollado tejido mucoide. 10x (H-E) .....	102
<b>Figura 26.-</b> Microfotografía correspondiente a la envoltura sinovial conservada. Se aprecia una elevada vascularización, presencia de vasos de grandes luces y gruesas paredes, además de paquetes nerviosos (círculo). 4x (H-E).....	102
<b>Figura 27.-</b> Detalle de tres fascículos nerviosos en proximidad a un vaso sanguíneo rodeados del tejido adiposo de la sinovial. 20x (H-E) .....	103
<b>Figura 28.-</b> Detalle a gran aumento de un corte transversal de un fascículo nervioso rodeado de tejido adiposo. 40x (H-E).....	103
<b>Figura 29.-</b> Detalle de varios fascículos nerviosos con cortes tanto transversales como longitudinales, en proximidad a un vaso sanguíneo. 40x (H-E) .....	104
<b>Figura 30.-</b> Detalle de las fibras nerviosas revelada con la tinción basada en impregnación argéntica. 20x.....	104
<b>Figura 31.-</b> Detalle de un corte longitudinal de un fascículo nervioso donde se aprecian numerosas fibras nerviosas. 40x (Impregnación argéntica).....	105
<b>Figura 32.-</b> Detalle a gran aumento de un corte longitudinal de un paquete nerviosos constituido por numerosas fibras nerviosas. 40x (Impregnación argéntica) .....	105
<b>Figura 33.-</b> Detalle del elevado número de fibras nerviosas y su alta compactación en un paquete nervioso con corte longitudinal. 40x (Impregnación argéntica) .....	106
<b>Figura 34.-</b> Microfotografía que muestra una zona de degeneración focal mucoide en transición con zonas de distribución paralela de las fibras de colágeno.4x (H-E) .....	108
<b>Figura 35.-</b> Imagen histológica que refleja una degeneración de tejido condroide, con pérdida la de organización fibrilar y células de morfología condrocitaria. 4x (H-E) .....	109

<b>Figura 36.-</b> Detalle de una degeneración focal condrocitaria, con desarrollo de condronas hiperplásicas en asociación a una sustancia amorfa. Aún se mantiene cierto paralelismo de las fibras de colágeno. 10x (H-E).....	109
<b>Figura 37.-</b> Detalle deformaciones quísticas en asociación a una respuesta hiperplásica. 10x (H-E).....	110
<b>Figura 38.-</b> Detalle de formaciones quísticas con un tejido de elevado componente celular. 10x (H-E).....	110
<b>Figura 39.-</b> Detalle de la vascularización del tejido de la sinovial con presencia de fascículos nerviosos en la proximidad. 10x (H-E).....	111
<b>Figura 40.-</b> Detalle a gran aumento de vasos de pequeño diámetro en asociación a estructuras nerviosas en el tejido perisinovial. 20x (H-E).....	111
<b>Figura 41.-</b> Detalle de un corte longitudinal de un fascículo nervioso constituido por un elevado número de fibras nerviosas. 20x (Impregnación argéntica).....	112
<b>Figura 42.-</b> Detalle de tres fascículos nerviosos de corte transversal y longitudinal. 40x (Impregnación argéntica) .....	112
<b>Figura 43.-</b> Detalle de dos fascículos nerviosos con escaso número de fibras nerviosas.40x (Impregnación argéntica) .....	113
<b>Figura 44.-</b> Detalle de un fascículo nervioso constituido por escasas fibras nerviosas. 40x (Impregnación argéntica) .....	113
<b>Figura 45.-</b> Imagen panorámica de una extensa degeneración mucinosa del ligamento. Predominio de sustancia fundamental amorfa con escaso componente fibrilar. 2x (H-E).....	115
<b>Figura 46.-</b> Microfotografía de un tejido con degeneración mucoide, constituido por una matriz espumosa y escaso componente celular de núcleos redondeados. 10x (H-E).....	116
<b>Figura 47.-</b> Detalle de la degeneración del tejido conectivo el cual presenta fisuras, alteración de la disposición de las fibras, sustancia fundamental amorfa y celularidad con distribución aleatoria, desorganizada. 10x. (H-E).....	116
<b>Figura 48.-</b> Microfotografía que muestra degeneración mucoide, con aspecto espumoso sin organización de fibras ni de células. 10x (H-E).....	117
<b>Figura 49.-</b> Detalle de degeneración mucinosa, con principio de formaciones quísticas. Presencia de metaplasia condroide. 20x (H-E).....	117
<b>Figura 50.-</b> Panorámica de transición tisular desde un tejido conectivo denso a un tejido de aspecto fibrocartilaginoso que termina, en la zona de anclaje al fémur, en tejido de apariencia condroide. Se aprecia un cambio en la apetencia tintorial. 4x (H-E) .....	118
<b>Figura 51.-</b> Detalle de una metaplasia condroide, con células de apariencia condroide y núcleos redondeados. Presencia de algún grupo isogénico. Matriz extracelular de apetencia basófila. 10x (H-E).....	118
<b>Figura 52.-</b> Detalle de un corte transversal de un fascículo nervioso con escasas fibras nerviosas. 10x (Impregnación argéntica).....	119

<b>Figura 53.-</b> Detalle de un fascículo nervioso donde únicamente se aprecia una fibra nerviosa. 10x (Impregnación argéntica) .....	119
<b>Figura 54.-</b> Panorámica de la gran extensión y confluencia de áreas que presentan degeneración mucoide del ligamento. Irregularidad tanto de las fibras como de la distribución celular. 4x (H-E) .....	122
<b>Figura 55.-</b> Microfotografía de una degeneración severa de tejido mucoide. Se aprecian formaciones quísticas. 4x (H-E).....	122
<b>Figura 56.-</b> Detalle de la desintegración de las fibras colágenas, con formaciones quísticas y tejido mucoide. 10x (H-E).....	123
<b>Figura 57.-</b> Detalle de matriz degenerada con escaso componente celular, con apariencia condrocitaria. 10x (H-E) .....	123
<b>Figura 58.-</b> Detalle de la degeneración tisular con la formación de cavidades quísticas y tejido mucoide. 10x. A) H-E, B) Gallego. ....	124
<b>Figura 59.-</b> Microfotografía que muestra degeneración mucoide del ligamento. 10x A) H-E, B) Gallego.....	124
<b>Figura 60.-</b> Microfotografía a gran aumento de metaplasia condroide. 10x (H-E) .....	125
<b>Figura 61.-</b> Detalle de la reacción basófila que pone en evidencia un cambio en la composición de la matriz. 10x (H-E) .....	125
<b>Figura 62.-</b> Grandes depósitos basófilos en asociación a condronas hiperplásicas. 10x (H-E) .....	126
<b>Figura 63.-</b> Sinoviotelio conservado, presencia de fibroblastos y elevada vascularización. 4x (H-E).....	126
<b>Figura 64.-</b> Microfotografía de cuatro fascículos nerviosos en proximidad a un vaso. 10x (Impregnación argéntica) .....	127
<b>Figura 65.-</b> Detalle de dos fascículos nerviosos donde se aprecias diversas fibras nerviosas. 20x (Impregnación argéntica) .....	127
<b>Figura 66.-</b> Imagen histológico de gran aumento que refleja dos fascículos nerviosos. 40x (Impregnación argéntica) .....	128
<b>Figura 67.-</b> Imagen a gran aumento de dos fascículos nerviosos. 40x (Impregnación argéntica).....	128
<b>Figura 68.-</b> Detalle de a gran aumento de un corte longitudinal de un fascículo nervioso compuesto por numerosas fibras nerviosas. 40x A) Impregnación argéntica, B) H-E. ....	129
<b>Figura 69.-</b> Imagen de un LCA con una disposición fibrilar ligeramente desorganizada y ondulada. 10x (H-E) .....	131
<b>Figura 70.-</b> Tejido fibrilar correspondiente a un ligamento que presenta ligera compactación y reducido componente celular. 10x (H-E).....	131
<b>Figura 71.-</b> Imagen que representa una morfología normal del ligamento, con alta organización de fibras y disposición celular. Encontramos vascularización del ligamento. 10x (H-E) .....	132
<b>Figura 72.-</b> Detalle de la disposición y elevada compactación de las fibras colágenas. Escasa presencia celular dispuestas entre las fibras. Se distingue algún vaso sanguíneo de pequeño diámetro con hematíes en su interior. 20x (H-E).....	132

<b>Figura 73.-</b> Detalle de un paquete vasculo-nervioso en el seno del ligamento. El fascículo nervioso (círculo rojo) se presenta en corte transversal. 40x (H-E) .....	133
<b>Figura 74.-</b> Microfotografía correspondiente a la sinovial donde aparece una levada y diversa vascularización. Encontramos vasos de paredes gruesas frente a vasos pequeños de pequeño calibre. En asociación se aprecian fascículos nerviosos (círculo rojo). 10x (H-E) .....	133
<b>Figura 75.-</b> Imagen que muestra la presencia de dos fascículos nerviosos, en este caso con corte longitudinal (círculo rojo), en cercanía a vasos sanguíneos de diversa morfología. 10x (H-E) .....	134
<b>Figura 76.-</b> Detalle de un fascículo nervioso de corte transversal. 40x (H-E).....	134
<b>Figura 77.-</b> Detalle de un par de fascículos nerviosos en asociación a vasos sanguíneos. 40x (H-E).....	135
<b>Figura 78.-</b> Imagen a gran aumento representativa de fascículos nerviosos presentes tanto con corte transversal como longitudinal en cercanía a un vaso sanguíneo. 40x (H-E).....	135
<b>Figura 79.-</b> Detalle de un fascículo nervioso de corte transversal. 40x (H-E).....	136
<b>Figura 80.-</b> Detalle fascículos nerviosos con abundantes fibras nerviosas. 40x (H-E).....	136

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.-</b> Causas secundarias de la artrosis.....	47
<b>Tabla 2.-</b> Características de la población de estudio. ....	70
<b>Tabla 3.-</b> Interpretación del Índice de Lequesne. ....	74
<b>Tabla 4.-</b> Puntuación obtenida en el Índice de Lequesne.....	88
<b>Tabla 5.-</b> Puntuación obtenida en la escala WOMAC.....	90
<b>Tabla 6.-</b> Análisis macroscópico del LCA .....	91
<b>Tabla 7.-</b> Diferentes grados de degeneración histológica, y su inervación.....	129
<b>Tabla 8.-</b> Características de los ligamentos con fibras nerviosas tipo large .....	138
<b>Tabla 9.-</b> Características de los ligamentos con fibras nerviosas tipo medium .....	139
<b>Tabla 10.-</b> Características de los ligamentos en ausencia de inervación .....	141
<b>Tabla 11.-</b> Diferentes tipos de inervación de los ligamentos y su degeneración .....	141
<b>Tabla 12.-</b> Distribución de los fascículos nerviosos según la escala de K-L.....	145
<b>Tabla 13.-</b> Distribución de los fascículos nerviosos según la escala EVA .....	146

## **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1.-</b> Distribución de la gonartrosis según la escala de Kellgren-Lawrence .....	87
<b>Gráfico 2.-</b> Clasificación de pacientes según los valores del Índice de Lequesne .....	89
<b>Gráfico 3.-</b> Clasificación de pacientes según los valores de la escala WOMAC .....	90
<b>Gráfico 4.-</b> Distribución de muestras según los cambios histológicos .....	92

<b>Gráfico 5.-</b> Inervación de los LCA en el grado de degeneración normal .....	93
<b>Gráfico 6.-</b> Inervación de los LCA con degeneración leve.....	99
<b>Gráfico 7.-</b> Inervación de los LCA con degeneración media .....	108
<b>Gráfico 8.-</b> Inervación de los LCA con degeneración moderada .....	115
<b>Gráfico 9.-</b> Inervación de los LCA con degeneración marcada.....	121
<b>Gráfico 10.-</b> Tipos de fibras nerviosas según el análisis histológico.....	137
<b>Gráfico 11.-</b> Degeneración en fibras tipo large.....	138
<b>Gráfico 12.-</b> Degeneración en fibras tipo medium.....	139
<b>Gráfico 13.-</b> Degeneración en ligamentos sin inervación presente.....	140
<b>Gráfico 14.-</b> Correlación entre la edad y el número de fascículos nerviosos.....	143
<b>Gráfico 15.-</b> Correlación entre el IMC y el número de fascículos nerviosos .....	143
<b>Gráfico 16.-</b> Grado de degeneración histológica según la EVA.....	146
<b>Gráfico 17.-</b> Correlación entre la EVA y el número de fascículos nerviosos .....	147
<b>Gráfico 18.-</b> Correlación entre el Lequesne y el número de fascículos nerviosos.....	149
<b>Gráfico 19.-</b> Grado de degeneración histológica según la WOMAC .....	151
<b>Gráfico 20.-</b> Correlación entre la WOMAC y el número de fascículos nerviosos.....	152



# ***1. INTRODUCCIÓN***



### **1.1 ANATOMÍA DE LOS LIGAMENTOS CRUZADOS**

La rodilla es una articulación del tipo diartrosis, cuyas superficies articulares están recubiertas por cartílago hialino, presentando un recubrimiento capsular y un complejo sistema ligamentoso. Dentro de este tipo de articulaciones, la consideramos una articulación del tipo troclear, permitiendo movimientos eminentemente de flexión y extensión, aunque también se pueden considerar mínimos movimientos de rotación interna y externa, así como de traslación anteroposterior. Dentro del sistema ligamentoso de la rodilla, destacan los ligamentos cruzados, dos cordones fibrosos situados en el área intercondílea de la rodilla, de naturaleza intraarticular, pero extrasinovial. Estos ligamentos se entrecruzan en dos planos del espacio, en el plano anteroposterior y en el plano transversal (1).

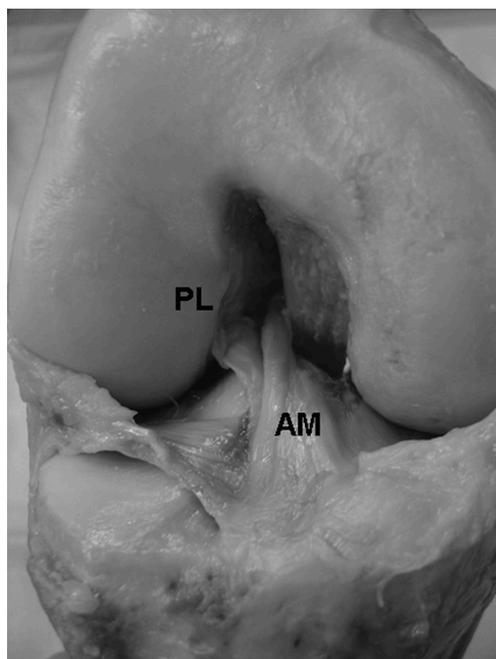
El *Ligamento Cruzado Anterior (LCA)*, se origina como una condensación del mesénquima embrionario a las 6,5 semanas de gestación aproximadamente, antes de la cavitación articular. Está rodeado en su inicio, por un pliegue sinovial parecido al mesenterio, que se origina desde la capsula posterior de la rodilla. Debido a esto, el LCA está situado de manera intraarticular, pero se presenta extrasinovial, a lo largo de su trayecto (2).

El LCA se inserta proximalmente en la superficie medial del cóndilo femoral lateral, por detrás de la cresta intercondílea, en forma de segmento circular. La porción anterior es en casi todo su trayecto recta, mientras que, en su zona más posterior está cercana a la convexidad. A lo largo de su recorrido las fibras longitudinales tienen tendencia a la rotación externa. La longitud media del LCA se encuentra aproximadamente en los 38 mm con una anchura de 11 mm (3).

Complementando la inserción femoral ya descrita, el LCA se inserta a nivel tibial de forma más oblicua y presenta una resistencia ampliamente mayor que su inserción femoral. Esta característica es de suma importancia, ya que es una de las posibles explicaciones por las que las roturas del LCA de forma usual, se consideran en su inserción femoral. Concretamente a nivel tibial, este ligamento se inserta en una zona amplia y deprimida en la fosa intercondílea, ligeramente lateral a la espina tibial anterior. En otros

casos, aunque con menos frecuencia, la inserción se encuentra rodeando esta espina tibial por su zona más posterior. A este nivel, la distancia entre el cartílago articular y la inserción es de aproximadamente 15 mm (2).

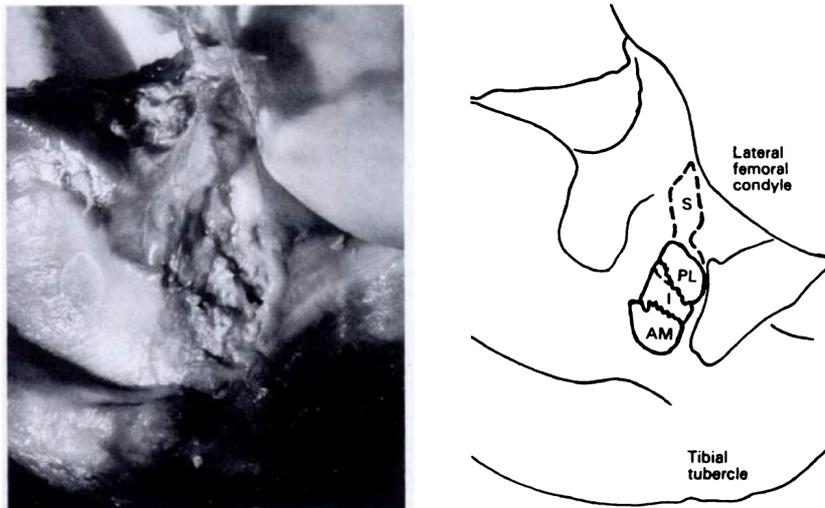
En cuanto a la morfología del LCA, presenta anatómica y funcionalmente dos fascículos claramente diferenciados, uno de ellos Anteromedial (AM) y otro Posterolateral (PL), en referencia a su situación insercional a nivel tibial (**Figura 1**). Esta diferencia ya se evidencia incluso en el desarrollo embriológico de la rodilla, tal y como estudiaron *Tena-Arregi et al.* en el que describen la morfología del ligamento en sus dos fascículos entre la semana 24 y 40 de gestación (4).



**Figura 1.-** Anatomía macroscópica del Ligamento Cruzado Anterior (LCA). Fascículo anteromedial (AM) y Posterolateral (PL).

Modificada de "Petersen W, Zantop T. Anatomy of the anterior cruciate ligament with regard to its two bundles. *Clin Orthop.* 2007 Jan;454:35–47" (5).

Algunos autores como *Amis* y *Dawnins* también han referido, que el LCA se presenta como tres diferentes fascículos; AM, PL e intermedio (6) (**Figura 2**).



**Figura 2.-** Teoría de los 3 haces propuesta por Amis y Dawnins.

Tomada de "Amis AA, Dawkins GP. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament. Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries. *J Bone Joint Surg Br.* 1991 Mar;73(2):260–7" (6).

Artículos clásicos como el de *Odensten y Gilquist* han propuesto la teoría de un LCA único sin diferenciar ninguna separación de entre sus fibras (7).

Recientemente varios autores han descrito la "teoría de la anatomía plana del ligamento cruzado anterior". Estos autores, abogan por una configuración plana del LCA ("ribbon-like") en continuidad con la cortical femoral posterior, cuyas fibras se ubican posteriormente sobre la cresta intercondílea y donde no es posible una diferenciación clara entre fascículos. Apuestan por una inserción en la zona proximal sobre el cóndilo femoral de dos formas distintas. Una mediante fibras directas sobre la huella anatómica y otra que se expande en abanico hasta el margen del cartílago articular. La inserción tibial la describen como un área plana y en forma de "C" a lo largo de toda la espina tibial medial (8–10).

El fascículo AM, se origina anteriormente y proximal, en la zona de inserción femoral mientras que el PL lo hace en la parte más posterior e inferior. Aproximadamente, de manera grosera, es de utilidad usar las horas del reloj para referenciar el origen femoral de estos fascículos, encontrándose en una rodilla derecha entre las 10 y 11 en punto, y entre la 1 y 2 en una rodilla izquierda (11). En muchas ocasiones, las dos inserciones están separadas por una fina cresta de manera muy sutil (12). No está muy clara el área que

ocupan en la inserción femoral los dos fascículos y hay discrepancia entre los autores, ya que unos afirman idénticas áreas de inserción (13), mientras que otros afirman que el AM ocupa aproximadamente 1,5 veces la inserción de PL (8). Generalmente, es aceptado que el fascículo AM se origina aproximadamente entre 6-8 mm anterior a la zona más posterior del cóndilo femoral, y el PL en torno a 5-8 mm posteriormente al cartílago articular femoral (11).

La inserción tibial ocupa prácticamente toda la extensión entre las dos superficies articulares de la meseta tibial interna y externa al presentar una disposición oblonga o trapezoidal. En esta huella, el eje mayor en el que consiste dicho trapecio, es el anteroposterior con aproximadamente una longitud insercional de 13-18 mm, con unas medidas en el eje lateral de entre 11-15 mm (5). La inserción del fascículo AM está alineada con el cuerno anterior del menisco lateral, mientras que la del PL está íntimamente ligada al cuerno posterior del menisco externo, llegando en algunos casos a desdibujarse y enviar alguna fibra hacia la inserción de este menisco. Se consigue diferenciar la inserción de cada fascículo, debido a la diferente orientación espacial de sus fibras (14).

En cuanto a su posicionamiento durante la movilidad de la rodilla, en el plano sagital ambos fascículos son paralelos en extensión completa. En el plano coronal, el fascículo AM es más vertical que el PL, en comparación con la interlínea articular, cercanos a 70 y 50 grados respectivamente. Con la rodilla flexionada, los fascículos cambian su posicionamiento, sobre todo el PL, que se vuelve más anterior y hace que los dos se crucen (14).

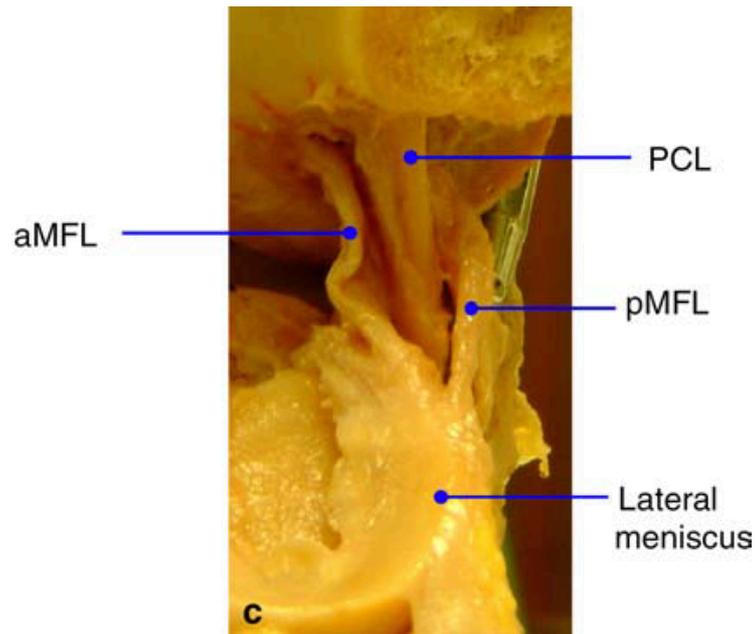
El *Ligamento Cruzado Posterior (LCP)*, consiste en un ligamento corto y potente que cruza posteriormente al LCA, desde el cóndilo femoral interno, hacia la meseta tibial. Presenta una longitud intraarticular de entre 32 y 34 mm, y una sección transversal con un grosor de unos 11 mm (15). Es el principal mecanismo estabilizador de la traslación posterior tibial y realiza el 90% de la fuerza estabilizadora de la rodilla durante la flexión de la misma (16).

En cuanto a la descripción anatómica del LCP, se presenta como un único ligamento con dos fascículos, un fascículo AnteroLateral (AL) y otro PosteroMedial (PM). En cuanto a la fisiología, se diferencian en la morfología cambiante que presenta el ligamento con la rodilla en flexión o extensión.

En cuanto a las diferencias anatómicas, las dos bandas se distinguen en sus zonas de inserción femorotibiales. En referencia a su zona de inserción femoral, el fascículo AL se sitúa a 9,6 mm del cartílago articular y el PM a aproximadamente 10,6 mm tomando como referencia una línea paralela en el cóndilo femoral, paralela a la línea de *Blumensaat*. Estas dos inserciones están separadas anatómicamente, con poca frecuencia, por una cresta ósea que las divide completamente (17).

En la zona de inserción tibial, el LCP se inserta macroscópicamente como una masa tendinosa conjunta posterior al cartílago articular. Esta estructura examinada con detalle, se encuentra dividida en 2 inserciones cercanas que corresponden a los fascículos AL y PM. El fascículo AL se inserta prácticamente en contacto con el cartílago articular y el PM se inserta unos 4,6 mm posteriormente a este (18).

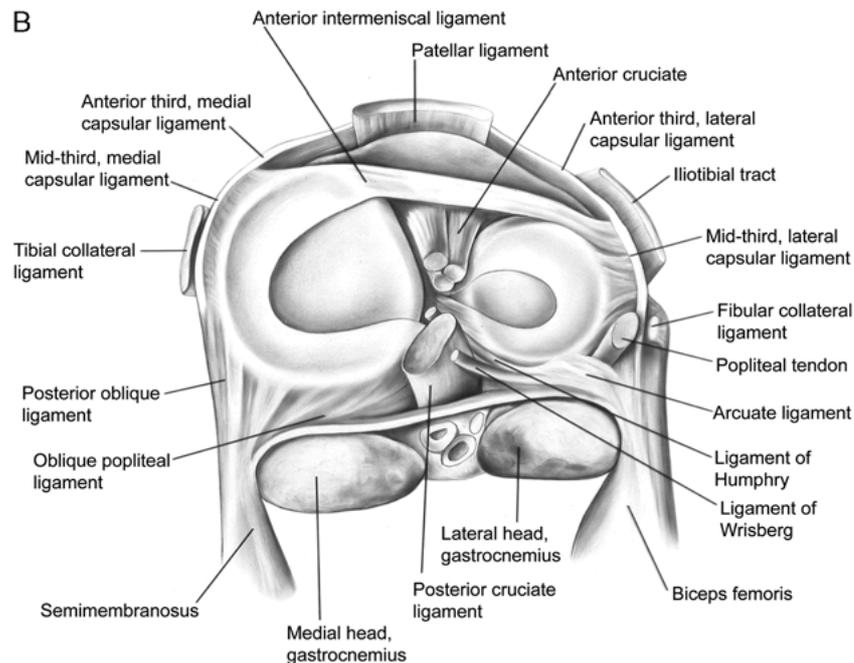
Esta inserción tibial está íntimamente ligada al menisco externo y se utiliza para establecer una diferenciación en anterior o posterior, según su localización en torno al LCP, de los ligamentos meniscefemorales de *Humphry* y de *Wrisberg* (**Figura 3**).



**Figura 3.-** Relación del Ligamento Cruzado Posterior (PCL) con el menisco externo y los ligamentos de Humphry (aMFL) y Wrisberg (pMFL).

Modificada de "Amis AA, Gupte CM, Bull AMJ, Edwards A. Anatomy of the posterior cruciate ligament and the menisofemoral ligaments. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2006 Mar;14(3):257–63" (16).

El ligamento menisofemoral anterior, o de *Humphry* se inserta por delante del LCP, cercano al cartílago articular y se dirige a la cara lateral del cóndilo femoral interno (19). El ligamento menisofemoral posterior, o de *Wrisberg*, es el más potente de los ligamentos menisofemorales y se inserta posteriormente a la huella de inserción del LCP, originándose cercano al techo del surco intercondíleo (20) (**Figura 4**).



**Figura 4.-** Esquema axial de la anatomía de la rodilla.

Modificada de "Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2011 Jun;19(2):82–92" (21).

### 1.2 HISTOLOGÍA DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR

La mayor parte del LCA se encuentra revestido en su zona externa por tejido sinovial (los ligamentos cruzados son intraarticulares, pero extrasinoviales). Además, alrededor de este tejido sinovial, se encuentra tejido conectivo, por el cual discurren gran cantidad de vasos sanguíneos, que contribuyen a su vascularización (22).

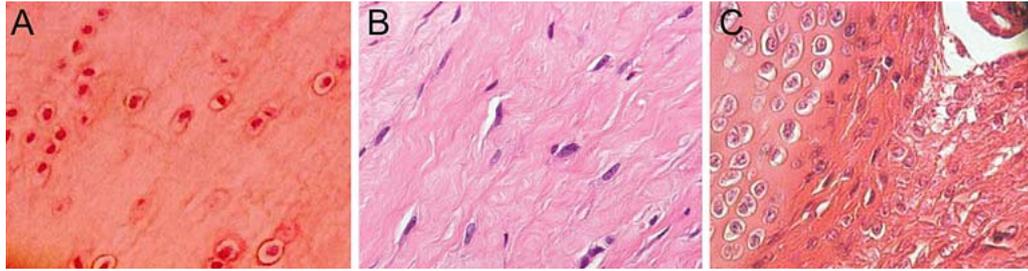
En su morfología macroscópica, generalmente se divide el LCA en dos fascículos, el AM y el PL. El fascículo AM presenta un 43% más de fibrocartílago calcificado y un 143% más de fibrocartílago no calcificado que el fascículo PL. Además las fibras que se insertan en el fémur se insertan microscópicamente en un mayor ángulo de ataque que las del fascículo PL (23).

En el caso de la estructura histológica del LCA, se divide en 3 regiones según su eje longitudinal, hablando así de zona proximal, donde el LCA presenta su inserción femoral, una zona intermedia y una zona distal que corresponde a la inserción tibial (2) (**Figura 5**).

La inserción femoral, junto a la zona más proximal del mismo, es una zona menos sólida que el resto del ligamento, con una celularidad incrementada y que contiene fibroblastos fusiformes, así como de una manera marcada colágeno del tipo II y glucoproteínas como la fibronectina y la laminina (2).

La zona media del LCA, se compone básicamente de células fusiformes y fibroblastos, con fibras de colágeno tipo I y fibras elásticas, que absorben la energía en el LCA cuando es sometido a un estrés mecánico (2). Las células fusiformes y los fibroblastos, son muy abundantes en esta zona ligamentosa, hasta el punto de haberse denominado en algunos casos “zona fusiforme” del LCA. En esta región las células se sitúan de manera alargada en dirección cráneo caudal, acompañadas de vasos con disposición longitudinal. Estos fibroblastos son muy similares a los encontrados en el ligamento colateral medial de la rodilla y a los fibroblastos dérmicos. El citoplasma de estas células, está íntimamente relacionado con el colágeno extracelular, siguiendo los núcleos la dirección de las fibras (24). El resto de esta parte del LCA, lo compone la sustancia intermedia, que está formada por fibras de alta densidad colágena con una baja celularidad y fibroblastos de morfología alargada (24).

La zona distal del ligamento, a nivel tibial, se inserta de una forma similar a una “pata de ganso”. La estructura resulta ser la más sólida y es rica en condroblastos y fibroblastos de características ovoides, con baja densidad de fibras colágenas. Estos fibroblastos son muy parecidos a los encontrados en el tejido cartilaginoso. Además, esta zona distal del LCA, muestra una alta tasa de actividad celular, presentando múltiples microvellosidades y muchas organelas intracelulares. La sustancia intermedia parte desde la zona posterior de esta “pata de ganso” de forma plana, para ir a insertarse en el platillo tibial en forma de “C”. Asimismo, las fibras más externas del cuerno anterior y posterior del menisco externo, están íntimamente ligadas a esta inserción ligamentosa, tanto es así que sólo se llegan a distinguir de manera microscópica por la orientación de sus fibras (25).



**Figura 5.-**Diferencia entre las tres zonas histológicas del LCA. (A) Zona proximal con alta celularidad y células redondas y ovoides. (B) Zona media con células fusiformes y alta densidad de colágeno. (C) Zona de inserción distal con fibroblastos ovoides y baja densidad colágena.

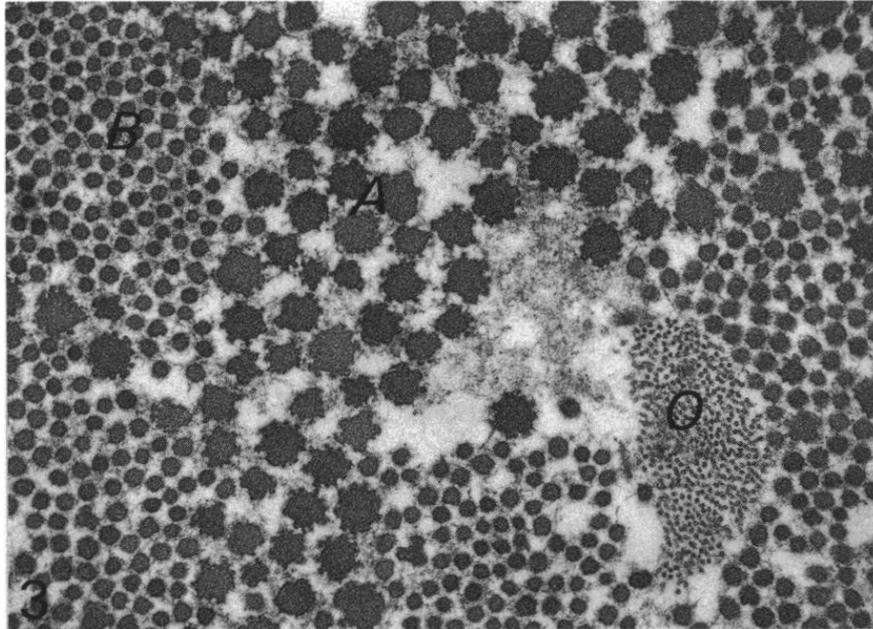
Imagen tomada de "Duthon VB, Barea C, Abrassart S, Fasel JH, Fritschy D, Ménétrey J. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006 Mar 1;14(3):204–13" (2).

La microestructura del LCA es similar a otras ultraestructuras de tejido conectivo (26). Está compuesto fundamentalmente por grandes fibras de colágeno de tipo I, envuelto en tejido conectivo laxo, donde es más frecuente el colágeno tipo III (12,22,27). Está compuesto de múltiples fascículos cuya base unitaria es el colágeno. Estos fascículos pueden medir entre 250  $\mu\text{m}$  y varios milímetros de calibre y están rodeados de tejido conectivo denso similar a un paratenon. Cada fascículo, está formado por entre 3 y 20 subfascículos que están rodeados de epitenon (2). Las unidades subfasciculares que conforman estos subfascículos, varían entre 100 y 250  $\mu\text{m}$  de diámetro. Presentan características onduladas, están dispuestos en varias orientaciones y se disponen subdividiéndose, mediante la interposición de tejido conectivo muy fino, el endotenon, formado por colágeno tipo II. Estas unidades subfasciculares están constituidas por fibrillas colágenas de aproximadamente 25-250 nm de diámetro. Además de estas fibras colágenas, se observan zonas con fibras elásticas y fibras de oxitalán, un tipo de fibra orgánica parecida a la elastina, que se encuentra en tejidos que están sometidos a constantes esfuerzos de tracción, compresión o deformación elástica, en los lugares donde estas fibras estaban ausentes (27).

Para completar el estudio de la estructura íntima del LCA, se describen los componentes más importantes del mismo.

### El Colágeno:

El *colágeno tipo I*, es el que se encuentra con mayor frecuencia en el LCA y en el resto de ligamentos y tendones, y se distribuye en fibras paralelas al eje longitudinal del mismo (**Figura 6**).



**Figura 6.-** Corte transversal de las fibras de colágeno (A y B) y de fibras de oxitalán (O).

Imagen modificada de "Strocchi R, de Pasquale V, Gubellini P, Facchini A, Marcacci M, Buda R, et al. *The human anterior cruciate ligament: histological and ultrastructural observations. J Anat. 1992 Jun;180 ( Pt 3):515–9*" (27).

El *colágeno tipo II*, es el que típicamente se encuentra en el cartílago y no suele encontrarse en los ligamentos. Sin embargo, en el LCA se puede encontrar en la zona de inserción femoral y tibial del mismo, ya que son zonas de transición. Asimismo, se encuentran entre las filas de condrocitos, que se encuentran intermedios entre las fibras del colágeno tipo I. Se puede encontrar también en el endotenon (2).

El *colágeno tipo III*, está localizado con mayor frecuencia en el tejido conjuntivo laxo, que divide las fibras de colágeno tipo I anteriormente descritas. Está distribuido

uniformemente en el ligamento, aumentando su concentración en las zonas insercionales (2).

El *colágeno tipo IV*, se encuentra íntimamente ligado a la trama vascular, principalmente en la zona proximal y distal del ligamento, siendo menos frecuente encontrarlo en el tercio medio, donde está menos vascularizado (28).

El *colágeno tipo VI*, presenta una orientación paralela a las fibras de colágeno tipo III. Su función consiste en servir como medio de deslizamiento a las unidades fibrilares. Se presenta también con mayor frecuencia en la zona proximal y distal del LCA (2).

#### Glucosaminglucanos:

Son moléculas grandes con carga negativa, que presentan numerosos grupos hidroxilo con el poder de atraer grandes cantidades de agua. Esto es tan llamativo, que se describe que, entre el 60 al 80% del peso total del LCA es agua atraída por estas moléculas (29). En el LCA cabe destacar, una proporción entre 2 y 4 veces mayor de glucosaminglucanos que en el resto de tendones y ligamentos. Esto podría explicar las propiedades viscoelásticas del ligamento y su mejor respuesta a la absorción de energía (30).

#### Glucoconjugados:

Incluye la laminina, la entactina, tenascina y fibronectina. Esta última constituye un papel importante en la migración celular y adhesión celular a la matriz extracelular (31).

#### Componentes elásticos:

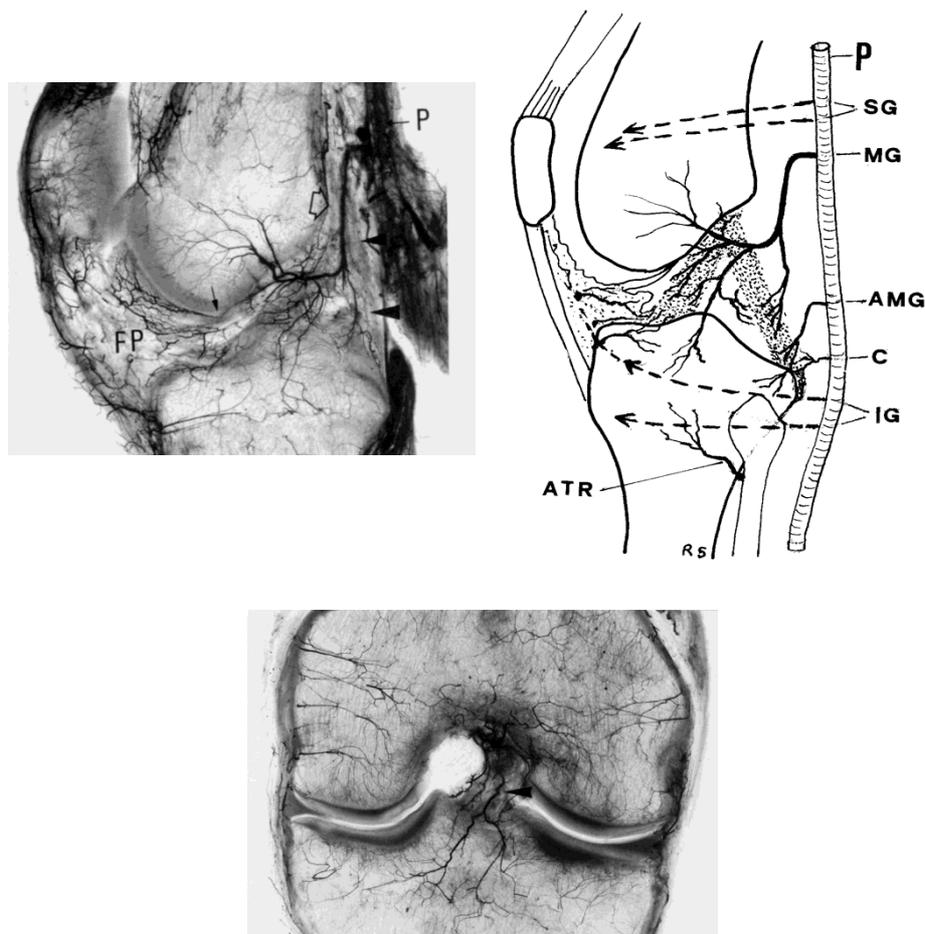
Entre ellos destacan el oxitalán (**Figura 6**), la elaunina y las fibras elásticas maduras, que permiten los cambios de longitud del LCA cuando la rodilla está en movimiento (30).

### **1.3 VASCULARIZACIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR**

El aporte vascular a la zona de la escotadura intercondílea y en especial al LCA, se debe, en orden de importancia a (32):

- Arteria media de la rodilla
- Arteria accesoria a la arteria media de la rodilla
- Arterias geniculares inferiores y capsular posterior

La vascularización fundamental del LCA proviene de la arteria media de la rodilla (**Figura 7**), una pequeña rama arterial que se origina en la arteria poplítea, en la zona posterior de la rodilla. Se origina saliendo en un ángulo de aproximadamente 90° de la arteria poplítea, que corresponde al nivel proximal de los cóndilos femorales. En sus relaciones topográficas, se encuentra inmediatamente por debajo de la salida de la arteria geniculada superomedial y justo por encima de la salida de la arteria sural. En su trayecto, penetra la articulación de la rodilla en su zona posterior, íntimamente ligado a la grasa poplítea y acompañado de sus venas satélites. Posteriormente, perfora la cápsula articular posterior en una zona de paso en el ligamento poplíteo oblicuo, cercano al cóndilo femoral externo. Esta arteria, cruza la articulación en un sentido casi vertical, con dirección a la escotadura intercondílea, dividiéndose en múltiples ramas para las zonas de partes blandas circundantes, entre ellas, los ligamentos cruzados de la rodilla. En esta zona, emergen ramas para irrigar, de forma concomitante con otras redes vasculares, a la zona de los cóndilos femorales, epífisis tibial y por cercanía anatómica, ya que están íntimamente ligados, el cuerno posterior de ambos meniscos (33).



**Figura 7.-** Imágenes anatómicas mediante preparación “Spalteholz” y esquema de la vascularización del LCA, donde observamos la arteria poplítea (P), arterias geniculares superiores (SG), arteria media de la rodilla (MG), arteria accesoria a la media de la rodilla (AMG), arterias capsulares (C), arterias geniculares inferiores (IG) y arteria tibial anterior recurrente (ATR).

Modificada de “Scapinelli R. Vascular anatomy of the human cruciate ligaments and surrounding structures. Clin Anat N Y N. 1997;10(3):151–62” (32).

También se ha descrito, que la arteria media de la rodilla, finaliza como bifurcación distal en una rama terminal derecha e izquierda, justo en la zona de la espina tibial. Esto hace que esta misma arteria, aporte riego a la zona más proximal de ambos platillos tibiales (34).

La distribución de los vasos no es homogénea en todo el territorio del LCA (2). La zona más proximal está mejor vascularizada que la distal, dado que es la zona donde los vasos

penetran directamente desde la zona de la escotadura intercondílea (32). Por otra parte, una pequeña cantidad de vascularización, penetra desde las zonas de las arterias geniculadas inferiores, sobre todo a la zona distal del LCA, proporcionándole menor vascularización que la que reciben directamente la zona proximal (22).

Asimismo, los vasos sinoviales que discurren junto al LCA, se disponen oblicuos y longitudinales al eje del mismo, justo por debajo de la membrana sinovial. Esta red vascular sinovial, penetra directamente hacia el espesor del LCA, anastomosándose a una red de vasos capilares endoligamentosos que discurren entre los haces de colágeno del tejido conjuntivo laxo y que proporcionan, aunque en mucha menor medida, irrigación al ligamento (35).

Se han descrito variaciones de la vascularización del LCA en función de la edad del sujeto de estudio. En el neonato, la arteria media de la rodilla presenta un calibre mayor que en el adulto y un recorrido intraarticular, proporcionalmente más largo. También se han descrito, conexiones con las arterias geniculadas inferiores y con la arteria recurrente tibial anterior, las cuales van involucionando y se pierden en la edad adulta. Tal y como pasa en los neonatos, en la tercera edad la vascularización también sufre cambios. En este grupo de edad, la arteria media sufre tortuosidades en su camino intraarticular y rupturas de vasos correspondientes a alteraciones debidas a la arterioesclerosis (32).

La arteria accesoria a la arteria media de la rodilla, es una rama inconstante de esta, de menor calibre y que sigue su mismo recorrido anatómico. Después de realizar un pequeño trayecto hacia distal en el plano sagital, perfora la cápsula posterior con sus venas y se ramifica por la articulación de la rodilla. Asimismo, da una serie de ramas que irrigan a la base del LCP de la rodilla. Una vez alcanza la base del LCP, penetran en la epífisis tibial y acaban anastomosándose a las ramas finales de la arteria media de la rodilla, que se presenta en la tibia junto a otras arterias epifisarias (32).

La arteria capsular posterior y las arterias geniculares inferiores, son las que menos importancia tienen en la vascularización del LCA de la rodilla. Cobran mayor importancia si no está presente la arteria accesoria. En estos casos, la arteria capsular posterior, rama directa de la arteria poplítea, se encarga de dar vascularización a la zona de la base del

LCP y el cuerno posterior de los meniscos. Además, se dirige en dirección anterior, para acabar desembocando en la red arterial infrapatelar de la rodilla junto con ramas terminales de las arterias geniculadas inferiores medial y lateral. Desde esta red anastomótica, se da vascularidad a la zona de la membrana sinovial que recubre al LCA y con ramas perforantes directas menos importantes (35).

#### **1.4 INERVACIÓN DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR**

La primera evidencia de la existencia de nervios en el LCA, se tiene con los estudios de *Fick et al.* (36) en 1904. Tras estos estudios, se inicia una mejor comprensión de cómo está conformado el LCA de la rodilla. Se cree que el tejido nervioso dentro del LCA puede representar hasta el 1% de su área (37).

El LCA está inervado por fibras nerviosas procedentes del nervio tibial, por medio de sus ramas articulares posteriores. Estas fibras, al igual que las arterias capsulares posteriores, penetran en la cápsula articular posterior y recorren el trayecto ligamentoso junto a la membrana sinovial y los vasos periligamentosos hasta alcanzar la zona anterior de la grasa infrapatelar y acceder al LCA desde ahí. La mayoría de las fibras, están asociadas con la red vascular endoligamentosa y presentan función vasomotora (2), discurriendo principalmente por el tejido subsinovial y entre los fascículos de colágeno. Además, existen fibras nerviosas, tanto mielinizadas como no mielinizadas, que discurren solas en el espesor del ligamento. Dentro de este tejido subsinovial, se encuentran a su vez dos tejidos diferenciados por donde se abren paso los fascículos nerviosos que inervan el ligamento. Un primer tejido areolar sinovial y un segundo tejido areolo-adiposo sinovial. En este último tejido, se establecen las fibras más gruesas de nervios en el LCA con hasta unos 250  $\mu\text{m}$  de diámetro (38).

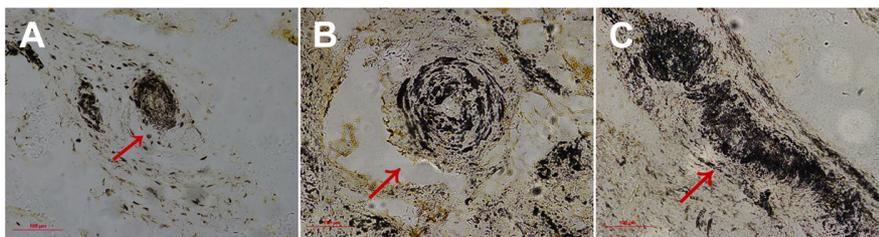
*Kennedy et al.* identificaron fibras neurales perivasculares, que están involucradas fundamentalmente en el control vasomotor de los vasos del LCA. Además, las ramas distales que no están acompañadas de vasos, están relacionadas principalmente con la transmisión lenta de impulsos dolorosos en el LCA (39).

Se pueden describir 4 tipos principales de nervios periféricos en el LCA (40).

- Nervios finos, con fibras nerviosas sin mielina
- Nervios mixtos, con fibras mielinizadas y otras desmielinizadas
- Nervios mixtos, con entre 1 y 3 vasos en sus márgenes
- Nervios mixtos, con vasos en sus márgenes y en el tejido perineural

Además de fibras nerviosas, es frecuente encontrar mecanoreceptores (41) de los siguientes tipos (**Figura 8**):

- Corpúsculos de *Ruffini*: Son receptores de sensibilidad muy sensibles al estiramiento. Se localizan en la superficie del ligamento, más frecuentemente en la zona proximal, cerca de los cóndilos femorales, donde el ligamento está más expuesto a fuerzas deformantes.
- Corpúsculos de *Paccini*: Su función principal es la captación de movimientos rápidos del ligamento. Se localizan en las zonas distal y proximal del LCA, cercanos a su inserción ósea.
- Órgano tendinoso de *Golgi*: Localizados cerca de las inserciones del LCA y también en la superficie del mismo, debajo de la membrana sinovial.



**Figura 8.-** Diferentes mecanoreceptores teñidos con anticuerpo anti S-100. Corpúsculo de Ruffini (A), Corpúsculo de Paccini (B) y Órgano tendinoso de Golgi (C).

Modificada de "Gao F, Zhou J, He C, Ding J, Lou Z, Xie Q, et al. A Morphologic and Quantitative Study of Mechanoreceptors in the Remnant Stump of the Human Anterior Cruciate Ligament. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2016 Feb;32(2):273–80" (42).

Los corpúsculos de *Ruffini* y el órgano tendinoso de *Golgi*, son mecanorreceptores de adaptación lenta, que muestran una actividad continua en adaptación a los cambios continuos de movimiento, posición y ángulo rotacional de la articulación de la rodilla (41).

Los corpúsculos de *Paccini* son mecanorreceptores de adaptación rápida. Son los indicadores más sensibles de los cambios de tensión del ligamento. Además, identifican la aceleración y se excitan independientemente de la posición de la articulación (41).

Asimismo, sin ser propiamente dicho un mecanoreceptor, existen terminaciones nerviosas libres que pueden actuar como neuromoduladores y como nociceptores, liberando neuropéptidos vasoactivos a nivel local (41).

Todos estos receptores, presentan una función propioceptiva en el LCA y nos aportan señales aferentes que nos informan de los cambios posturales en la rodilla.

En cuanto a la localización anatómica, los estudios de *Schutte et al.* consideran la diferenciación de estructuras nerviosas en cuanto a la proximidad con la zona de inserción femoral. De esta manera, entre 0 y 5 mm desde la inserción, se encuentran fundamentalmente las terminaciones nerviosas libres, entre 5 y 12 mm se encuentran de manera poco frecuente todo tipo de organelas, y entre 12 y 26 mm es donde se encuentran en una cantidad muy numerosa los mecanorreceptores, aunque no se tiene una idea clara del porqué, en la zona más cercana a la inserción tibial se encuentran en mayor número (37).

Funcionalmente, la activación de fibras nerviosas aferentes en la zona proximal de LCA, influyen en la actividad motora en los músculos periarticulares de la rodilla, mediante un fenómeno llamado “reflejo LCA”. Estas respuestas musculares, son provocadas en mayor medida, por los mecanorreceptores. Este reflejo, es parte esencial del funcionamiento correcto de la rodilla, siendo muy estudiado para su uso en los programas musculares de recuperación en la rodilla (2).

### **1.5 FISIOLÓGÍA Y CINEMÁTICA DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR**

La cinemática de la articulación de la rodilla se describe como una maquinaria compleja de componentes óseos y de partes blandas que interactúan entre sí para un correcto funcionamiento de ellos. La movilidad articular, implica movimientos de flexo-extensión sobre el eje sagital, así como de mecanismos de rotación sobre el eje longitudinal (43).

La mejor manera de describir la cinemática de la rodilla es con la teoría del “centro de la movilidad instantánea” (*“instantaneous center of motion”*) que sugiere que, en cada momento del rango de movilidad de la rodilla, un punto diferente actúa como centro de rotación. El principal movimiento de la rodilla, es el movimiento de flexo-extensión, que viene marcado fundamentalmente por la congruencia ósea articular (aumentada por los meniscos), así como por el aparato extensor de la rodilla (43).

Además, la geometría articular y la relación de los cóndilos femorales con las mesetas tibiales hace que, en la dinámica de la rodilla, durante la flexión y extensión, se produzcan movimientos de deslizamiento anterior y posterior de la tibia sobre el fémur. De esta manera, cuanto más nos acercamos a la extensión, el movimiento predominante de la articulación femorotibial será el de rotación de los cóndilos femorales sobre las mesetas tibiales, y cuando nos acerquemos más a la flexión, el movimiento que predominará será el de traslación posterior del fémur sobre la tibia (fenómeno de *rollback*) (44).

Asimismo, la diferencia anatómica que presenta el radio de los cóndilos femorales, crea una pequeña incongruencia en la dinámica articular y hace que, en los últimos grados de flexión, la rodilla tenga un cierto movimiento de rotación interna y a su vez en el inicio de la extensión se realice una mínima rotación externa (43).

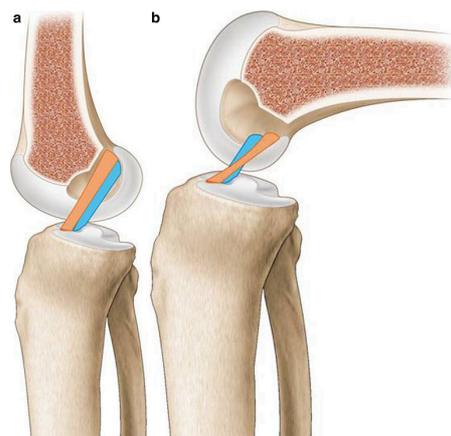
Poniendo el foco en el LCA, se describe como el principal estabilizador de la rodilla contra la traslación tibial anterior. Realiza el 87% de la fuerza de estabilización del cajón anterior a 30° de flexión de la rodilla y el 85% de la fuerza a 90° de flexión (45). El tracto iliotibial, la cápsula articular medial, el ligamento colateral medial y el ligamento colateral lateral proporcionan una restricción secundaria de este movimiento. El LCA, permite durante la extensión un telescopaje anteroposterior de la rodilla de unos 2 mm,

incrementándose en la marcha hasta los 3 mm y ascendiendo hasta 5,5 mm cuando se realiza el movimiento de traslación tibial anterior (46). Asimismo, el LCA actúa como un restrictor secundario en los movimientos rotacionales de la rodilla. La función del LCA es, por tanto, limitar los movimientos combinados de traslación tibial anterior y su rotación interna, sobre todo en posiciones cercanas a la extensión completa. Además, es un estabilizador menos importante de la rotación externa y de estrés en varo-valgo. Cada fascículo, proporciona estabilidad a la rodilla, como resultado de su patrón tensional a lo largo de todo el recorrido articular, teniendo el fascículo AM y el PL funciones complementarias (47).

Evaluando primero el desplazamiento anteroposterior de la tibia en la extensión completa, ambos fascículos están orientados de manera paralela en el plano sagital y en el plano coronal están ligeramente inclinados, con el fascículo AM más vertical en comparación con el PL, unos 70° y 50° respectivamente. A medida que la rodilla se flexiona, la zona femoral del haz PL se mueve hacia anterior y este ligero movimiento es el que los hace cruzarse (5,48).

Funcionalmente, en la extensión (0-20°) es el fascículo PL el que se tensa e impide la traslación tibial anterior mientras que, el fascículo AM se relaja moderadamente. Por el contrario, cuando la rodilla está entre 20° y 90° de flexión, el que se tensa es el fascículo AM relajándose el fascículo PL (6) (**Figura 9**). Esto es lo que se conoce como “carga recíproca”. Por otra parte, autores como *Noyes* o *Gabriel MT et al.* (47,49), piensan que el LCA funciona en lo que ellos denominan “carga compartida”, que supone que todas las fibras del LCA se distribuyen un porcentaje variable de carga en los diferentes grados de flexión de la rodilla, actuando todas de manera sincrónica. Autores como *Petersen et al.*, describen la teoría isométrica en el LCA, donde advierten de la ausencia de cambios en el patrón tensional y longitud de las fibras durante todo el arco del movimiento (5).

Cuando se evalúa el mecanismo del LCA como restrictor rotacional, esta función se debe a que el movimiento de cajón anterior se ve acompañado de esta rotación tibial interna. En este caso el haz PL, realiza su función máxima a unos 15° de flexión y se relaja a los 30°, mientras que el haz AM presenta en estos mismos grados, similar fuerza antirotacional (12).



**Figura 9.-** Esquema en el plano sagital de la orientación de los fascículos AM y PL durante la extensión y flexión de 90°.

Imagen modificada de "Bicer EK, Lustig S, Servien E, Selmi TAS, Neyret P. Current knowledge in the anatomy of the human anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2010 Aug;18(8):1075–84" (12).

## **1.6 LESIONES DEL LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR**

### **1.6.1 Mecanismo lesional del ligamento cruzado anterior**

Son muy numerosas las teorías que intentan explicar la etiología de la rotura del LCA, sin embargo sus causas no están muy bien definidas (50).

La mayoría de las lesiones, en torno al 75%, se producen por mecanismos indirectos y en su mayor parte relacionadas con la práctica deportiva. Se describen dos mecanismos fundamentales de lesión (51).

El primero consiste en una deceleración durante las actividades de pivotaje de la rodilla, iniciándose con el pie apoyado, una flexión de rodilla de aproximadamente 20 grados y una contracción del cuádriceps (52). El segundo mecanismo, es el de caída tras salto, con posterior flexión y giro, asociado a valgo forzado de la rodilla con una contracción continua del cuádriceps. Esto ocurre en acciones de salto, giro o pivotaje con cambio de dirección. En este mecanismo, múltiples vectores de fuerza convergen en la rodilla (53). Especialmente la carga sagital y coronal, acompañada de las fuerzas de contracción muscular previamente descritas, hacen que la fuerza de soporte del LCA sea

vencida y se rompa (54). En ambos mecanismos coexisten la contracción del cuádriceps, que es la que transmite la fuerza de traslación tibial anterior y la escasa resistencia de los estabilizadores secundarios de la misma, sobre todo en esta flexión mínima de la rodilla hasta los 20° (52).

Otras teorías son la de la rotación tibial externa máxima combinada con valgo forzado, propuesta por *Fung et al.* en 2003, donde se propone la existencia de un choque del LCA contra la zona medial del cóndilo femoral externo (55).

*Boden et al.* analizaron el papel de las fuerzas del cuádriceps y los isquiotibiales con respecto a la tibia, observando que ambos grupos musculares someten al LCA a una fuerza de compresión axial que puede aumentar la tensión del LCA y provocar su ruptura (56).

En cuanto a las lesiones sobre mecanismo directo, suelen ocurrir en traumatismos de alta energía, que se dan tanto en lesiones deportivas como no deportivas. Pueden incluir patología ligamentosa compleja de la rodilla e incluso asociarse a luxación femorotibial (57). Típicamente estas lesiones se producen por una deceleración muy rápida, o por cambios bruscos en la dirección de la rodilla, tras un mecanismo traumático directo en la articulación.

Para que se produzca la ruptura, la fuerza ejercida debe sobrepasar la fuerza que es capaz de soportar el ligamento. Este mecanismo fue estudiado en profundidad por *Woo et al.*, que describieron las propiedades tensionales del complejo Fémur-LCA-Tibia (58). En sus estudios experimentales, encontraron los valores de carga y laxitud necesarios para que el LCA fracasara. De esta manera, en pacientes jóvenes de hasta 35 años encontraron que se necesitaban aproximadamente 2.160 (+/- 157) N y 242 (+/- 28) N/mm respectivamente en carga y laxitud para que el LCA se rompiera. Estos valores decrecían con la edad, en la que el LCA es más frágil, encontrando que, por encima de los 60 años, los valores disminuían hasta 658 (+/- 129) N y 180 (+/- 25) N/mm respectivamente.

Cuando el LCA se rompe, la dinámica articular se ve muy alterada, pudiendo alcanzar la traslación tibial anterior hasta 10 o 14 mm con la rodilla flexionada 30° (59,60).

### **1.6.2 Inervación del ligamento cruzado anterior, tras su ruptura**

Para la mejor comprensión del rol que tienen la inervación y sobre todo los mecanorreceptores del LCA, en la propiocepción de la rodilla, se ha estudiado la presencia de estos en el LCA tras su ruptura, es decir, en el remanente de tejido que se presenta en la rodilla tras una lesión traumática del ligamento (12).

Los estudios publicados por *Georgoulis et al.* en 2001, demostraron la presencia de mecanorreceptores tipo Corpúsculos de *Ruffini* y de *Paccini* en la mayor parte de los pacientes y en los ligamentos que llevaban rotos desde un período de tiempo desde los 4 meses hasta los 3 años y medio. En menor media, encontraron órganos tendinosos de *Golgi* en el remanente del LCA. Las fibras nerviosas libres fueron un hallazgo constante en los resultados obtenidos. La inervación de este tejido remanente degenerado, se encontró fundamentalmente en el tejido subsinovial (61).

Otros autores como *Adachi et al.*, encontraron la presencia de mecanorreceptores y establecieron una correlación positiva entre el número de estos y la propiocepción articular, tras la ruptura del LCA. Este hecho, les hizo considerar el mantenimiento constante del muñón del LCA en la cirugía de reconstrucción, algo que se vio muy discutido, dadas las altas tasas de lesión de Cíclope que se presentaron (62).

### **1.6.3 Técnicas de reparación del ligamento cruzado anterior**

Desde que *Hey Groves* en 1915 realizó la primera reconstrucción del LCA con fascia lata (63), muchas técnicas han sido propuestas para la estabilización de la rodilla tras la ruptura del LCA. Se han desarrollado técnicas muy variadas desde intra hasta extraarticulares, pasando por numerosos tipos de injertos y diferentes métodos de fijación de los mismos, según ha ido avanzado la tecnología (63).

Uno de los avances más importantes en la cirugía de rodilla en el siglo XX fue la descripción de la base y de las técnicas que hoy en día se utilizan con mayor frecuencia para la reparación de las rupturas del LCA, siendo descrito el uso del tendón rotuliano en

1970 por *Keneth-Jones* (64) y en 1986 la utilización de los isquiotibiales por *Zarins y Rowe* (65), como método de estabilización articular.

### **1.6.3.1 Tipos de injerto**

#### *Injertos sintéticos:*

Se remonta la utilización de este tipo de injerto al inicio del siglo XX, comenzando con injertos compuestos por hilos de plata y acero inoxidable, nylon, seda y varias fibras sintéticas. Posteriormente en los años 70, se comercializaron sustitutos del LCA, a base de productos sintéticos como el "*Proplast*", realizado en teflón y carbón, o el "*Polyflex*", hecho en polipropileno (66).

También en la misma década, se utilizó la fibra de carbono, primero como material de sutura del ligamento y posteriormente utilizado como injerto propiamente dicho (67). Estos procedimientos se realizaban "a cielo abierto", hasta que uno de estos implantes de fibra de carbono fue implantado por *Dandy et al.* en 1981, mediante técnica artroscópica (68).

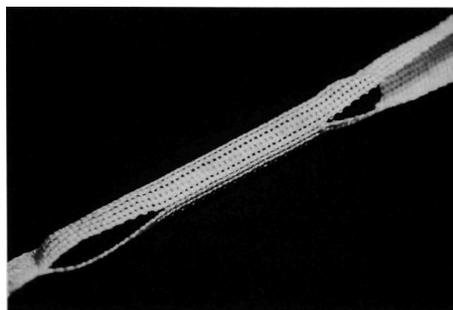
En 1986, este tipo de injertos fue sustituido por unos más modernos de PoliTetraFluoroEtileno (PTFE) más conocido como *Gore-Tex*<sup>®</sup>, que ya se venía utilizando en procedimientos de cirugía vascular. Este tipo de implantes, tuvieron una mayor acogida y fueron utilizados y estudiados en numerosas publicaciones, presentando una mayor resistencia a la tensión que otros materiales e incluso que el LCA nativo (66).

Según pasó el tiempo, un mayor número de materiales se propusieron como solución al material idóneo para el injerto del LCA. Así, apareció el poliéster como tejido para sustitución del LCA. También surgió el "*Trevira*" y posteriormente, en Francia en 1985 el "*Proflex*", ambos compuestos de poliésteres (69).

Ya llegando a la década de los 90, se aprobó el injerto artificial para el LCA de Dacron, con pobres resultados en cuanto a duración del injerto, con un ratio de fallo mayor al 40% (70).

Posteriormente se desarrollaron técnicas de aumentación, con la introducción del dispositivo *Kennedy LAD (Ligament Augmentation Device)* (71), utilizado como método de refuerzo a un injerto autólogo, o para una reparación directa del LCA. En esta misma línea, funcionaron los dispositivos *Leeds-Keio*, hechos en fibras de poliéster, funcionando a modo de andamiaje mediante un recubrimiento poroso, que trataba de inducir la proliferación de tejido vivo, creando un neoligamento intraarticular (72) (**Figura 10**).

Por último, en los años 2000, se probó a reconstruir el LCA, con sistemas *LARS (Ligament Advanced Reinforcement System)*, un sistema hecho en tereftalato de polietileno, que también permite crecimiento de tejido vivo en su interior, pero que como el resto de injertos sintéticos no es muy utilizado en la actualidad.



**Figura 10.-** Dispositivo de fijación artificial tipo Leeds-Keio.

Modificada de "Matsumoto H, Fujikawa K. Leeds-Keio artificial ligament: a new concept for the anterior cruciate ligament reconstruction of the knee. *Keio J Med.* 2001 Sep;50(3):161–6" (73)

#### **Autoinjertos:**

Las ventajas que tienen los autoinjertos son que presentan mayor estabilidad, menor tasa de revisión, menor tasa de infección y un menor coste. Además, no presentan riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas del donante (74).

En este grupo se pueden incluir como más frecuentes los siguientes injertos:

### Isquiotibiales:

Es uno de los autoinjertos más usados en la actualidad. Su uso se ha extendido, entre otros factores, por presentar una menor morbilidad en la zona donante. Los tendones extraídos son los del el semitendinoso y el recto interno generalmente, pudiendo después ser usados a modo de injerto bifascicular o tetrafascicular, dependiendo de la técnica y el método de fijación utilizado. Se puede extraer por una vía tradicional oblicua, medial a la tuberosidad tibial anterior, justo por debajo de la fascia muscular del sartorio. Se realiza primero un *stripping* y después se realiza una tenotomía a nivel de la unión miotendinosa. Otro método por el cual acceder a este injerto, es por un miniabordaje posterior, justo en la zona posteromedial de la rodilla, individualizando los tendones y realizando el desbridamiento de adherencias (74).

### Tendón rotuliano:

Es otro de los injertos más utilizados en la actualidad, junto con el de isquiotibiales. Se realiza obteniendo unos pequeños bloques óseos trapezoidales, de la tuberosidad anterior de la tibia y del polo inferior de la rótula, unidos por un segmento longitudinal del tendón rotuliano. Parece ser que presenta alguna tasa mayor de dolor en cara anterior de la rodilla y presenta riesgo de fractura intraoperatoria durante su extracción (75).

### Tendón cuadricipital:

Se usa con menor frecuencia, pero es uno de los injertos cuyo uso está creciendo más en el momento actual. Es un injerto muy versátil en anchura y grosor, y se puede obtener con o sin bloque óseo acompañante. Entre sus inconvenientes está la mayor dificultad técnica para su obtención, asociado a una cicatriz menos estética en su localización. Los resultados obtenidos con este injerto son similares a los obtenidos con otros usados con mayor frecuencia y puede ser una buena opción tanto en cirugía primaria como de revisión (76).

### Peroneo Lateral Largo (“*Peroneus Longus*”):

Este injerto es menos utilizado que el resto de los mencionados anteriormente, pero presenta buenos resultados en la literatura, similares a los anteriores (77,78). En algunos

casos se utiliza como injerto simple y en otros casos se puede utilizar la zona más anterior y proximal como técnica de aumentación para otros injertos. Es equiparable biomecánicamente al injerto de isquiotibiales, con similares características en cuanto a resistencia a la tensión y además parece no perjudicar al tobillo donante tras su extracción (79).

#### *Aloinjertos:*

La ventaja teórica que presenta el aloinjerto, es que presenta una recuperación más precoz, menor dolor postoperatorio, ausencia de morbilidad en la zona donante y mayor variedad de injertos disponibles (74).

Entre los usos más frecuentes se encuentran los pacientes donde hubo previamente cirugía en la localización de la zona donante, y en pacientes jóvenes y esqueléticamente inmaduros, donde se elimina la posibilidad de dañar la fisis. Asimismo, es una excelente opción en cirugía de revisión, dado que acorta los tiempos quirúrgicos y minimiza la iatrogenia periarticular al no realizar autoinjerto de varias localizaciones del donante (80).

Los aloinjertos más frecuentemente utilizados son los de hueso-tendón-hueso congelado, sobre todo el compuesto por tuberosidad anterior de la tibia-tendón rotuliano-polo inferior de la rótula. Por otra parte, en los años 90 se popularizó el aloinjerto de fascia lata, que posteriormente cayó en desuso debido a los buenos resultados obtenidos por las técnicas de hueso-tendón-hueso. Otro de los injertos más utilizados en la actualidad, es el aloinjerto de tendón de Aquiles, con su fragmento óseo de tuberosidad posterior del calcáneo (81).

Menos frecuentemente utilizados, son los aloinjertos de tejidos blandos. Entre ellos, se usan con cierta frecuencia el semitendinoso, el tendón del músculo *gracilis* y en ocasiones el tendón cuadrícipital. El tendón del tibial anterior o del tibial posterior, son otra buena opción para la reconstrucción con aloinjerto, dadas sus características morfológicas y resistencia a la rotura (82).

### **1.6.3.2 Dispositivos de fijación**

Varios tipos de dispositivos han sido utilizados a lo largo de los años para los diferentes mecanismos de sujeción de la plastia. En general, se dividen en dos grandes grupos (83):

#### *Dispositivos de apertura o intratúnel:*

Este tipo de sistemas actúan dentro del hueso, cercanos a la articulación de la rodilla. En este bloque se encuentran los tornillos interferenciales y los sistemas tipo *cross-pin*. Los dispositivos intratúnel pueden ser de materiales metálicos como se utilizaban tradicionalmente, o biodegradables como los fabricados de ácido poliglicólico o incluso *biocomposites*, que incorporan sustancias como el fosfato tricálcico, con propiedades osteoconductoras. Actualmente, se utilizan con mayor frecuencia los implantes de *PEEK* (PoliÉter-Éter-Cetona). Parecen ser el sistema *gold standar* para la fijación del injerto con pastilla ósea (83)

#### *Dispositivos suspendidos o extraarticulares:*

Su acción se localiza fuera del espacio articular, normalmente yuxtacorticales. Son dispositivos tipo botón o similar y pueden ser, bien de medida fija o ajustable. También se incluyen los sistemas de fijación con grapas. Cuando se habla de un injerto sin pastilla ósea, solamente conformado de partes blandas (isquiotibiales, cuádriceps,...) no hay diferencias entre el uso de un dispositivo u otro (84–86).

### **1.6.3.3 Tipos de reparación**

#### *Tratamiento conservador:*

Numerosos estudios han descrito las diferencias entre el tratamiento quirúrgico y el conservador en las lesiones del LCA, sin tener aún consenso sobre cual es el mejor algoritmo de actuación. El tratamiento conservador es una manera de actuación totalmente válida a largo plazo en pacientes, siguiendo un adecuado protocolo rehabilitador, aunque parece ser mejor un tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes

jóvenes y activos, con inestabilidad sintomática en la rodilla lesionada, sin encontrarse diferencias en el estado de la rodilla a largo plazo (87,88).

#### *Sutura directa:*

Este procedimiento, descrito por primera vez en 1903 por *Robson AW* (89), ha sido utilizado con mayor o menor éxito en el campo de reconstrucción del LCA de la rodilla. Este tipo de reparación directa, popularizado por *Feagin et al.* en los años 70 (90), reportó buenos resultados iniciales, pero con peores resultados a medio y largo plazo.

Posteriormente, ya mediante técnicas artroscópicas, varios autores han utilizado técnicas de reparación primaria con resultados no favorables, por lo que la técnica quedó en desuso (91–93).

Actualmente, con las nuevas técnicas de aumentación para la reparación del LCA, cada vez más estudios promueven la sutura directa del ligamento, dados los buenos resultados clínico-funcionales que presentan (94,95).

#### *Técnicas no anatómicas:*

La técnica más representativa de este tipo de reconstrucción es la transtibial, descrita inicialmente por *Morgan et al.* en 1995 (96), donde el túnel femoral se realiza a través de un túnel tibial inicial, que se localiza aproximadamente unos 7 mm anterior al LCP. Se basa, en el concepto de isometría descrito en los años 90 (97), donde se busca que la plastia tenga la misma tensión a lo largo de todo el rango articular. A pesar de ser una técnica fiable y presentar una tasa de éxito cercana al 90%, la plastia frecuentemente se encuentra verticalizada y no controla la rotación tibial al generar túneles fuera de su huella de inserción (98–100). Para paliar este defecto, se ha intentado modificar esta técnica transtibial, haciendo que este monotúnel, pase por la *footprint* del LCA a nivel de la escotadura intercondílea, requiriendo un túnel tibial muy corto y posterior, técnicamente más complejo (101).

### *Técnicas anatómicas:*

Como resultado de las limitaciones de la técnica transtibial, se describieron técnicas de reconstrucción, donde los túneles femoral y tibial se crean con independencia (102). De esta manera, los túneles se pueden emplazar en una localización más precisa, coincidiendo con las inserciones femoral y tibial del LCA (103). Así se crean las técnicas anatómicas de reconstrucción. Como técnica más representativa en este grupo, se encuentra la técnica portal AM (104), donde con el uso de un portal AM, o un portal AnteroMedial Accesorio (AMA), se obtiene mayor versatilidad en la creación de los túneles (105). Para la creación de este túnel femoral, es necesario la hiperflexión de la rodilla, para evitar los túneles femorales cortos y el estallido de la pared posterior del fémur, en el fenómeno conocido como *blow out* (106).

Posteriormente, gracias al avance tecnológico, se desarrollan nuevas técnicas, las llamadas *all-inside*, donde gracias al uso de dispositivos de brocado retrógrado, se puede crear un túnel ciego dentro-fuera (*inside-out*), para emplazar la plastia (107). Como ventajas fundamentales, evita la fuga de fluidos en la artroscopia, no se necesita hiperflexión de la rodilla y permite el uso de plastias más cortas (108,109).

Dentro de estas técnicas anatómicas cabe mencionar la reconstrucción de la lesión parcial del LCA y la reconstrucción bifascicular del mismo.

En las lesiones unifasciculares del fascículo AM o PL, tradicionalmente se empleaba la técnica quirúrgica estándar, reemplazando ambos fascículos. Sin embargo los últimos estudios al respecto, abogan por realizar una ligamentoplastia y reemplazo solo del ligamento afecto, conservando el que está intacto (110). Esto hace que mejore la recuperación funcional, permitiendo un mayor potencial de curación biológica por mayor aporte vascular y conservar los mecanorreceptores del fascículo no lesionado, para mejorar la estabilidad articular y la propiocepción de la rodilla (111).

A pesar de que las técnicas previamente descritas han demostrado resultados más que satisfactorios, en cuanto a funcionalidad y sintomatología clínica, aún siguen presentando, en algunos estudios, problemas como no controlar de manera adecuada la estabilidad rotacional de la rodilla (112).

Por ello, a partir de los años 80, se han desarrollado las técnicas de reconstrucción bifascicular, que promueven una reproducción más fidedigna de la anatomía del LCA de la rodilla. Estas reconstrucciones se basan en que el LCA no es un ligamento isométrico, sino que cada fascículo actúa de diferente manera como restrictor de la movilidad de la rodilla, acción que se quiere restituir con la reconstrucción de cada fascículo por separado. Las técnicas más frecuentes son las que presentan un túnel tibial y dos femorales, o directamente dos túneles tibiales y dos femorales (113).

Actualmente los resultados obtenidos en la literatura acerca de estas reconstrucciones de doble fascículo son contradictorias (114,115). Unos autores han demostrado la superioridad de la técnica del doble fascículo (116), mientras que otros no encuentran diferencias con la técnica monofascicular (117,118).

## **1.7 FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS**

### **1.7.1 Epidemiología y factores de riesgo de la artrosis**

La artrosis es una enfermedad lentamente progresiva, que afecta a diferentes articulaciones del cuerpo, principalmente a las pequeñas articulaciones de las manos, pies, columna vertebral y articulaciones de carga como la cadera o la rodilla (119).

Es una patología muy frecuente, tanto es así, que su prevalencia se sitúa en la población mayor de 65 años, en torno al 34%, siendo esta proporción ligeramente mayor en mujeres que en hombres (120). El número de personas que padecerá esta entidad, está incrementando en asociación con el envejecimiento de la población y la “epidemia” de obesidad que acontece en el momento actual, por lo que además de ser un problema en la actualidad, se convierte en un problema de futuro (121). Esta elevada prevalencia, hace que la artrosis se haya convertido en la alteración articular más frecuente en prácticamente todo el mundo (122).

En referencia a la gonartrosis, se puede decir que aproximadamente, la prevalencia de la misma se sitúa en torno al 4,8% en mujeres y al 2,8% en varones, (123). La prevalencia

de gonartrosis en Europa y Estados Unidos es similar, siendo ligeramente más baja en el continente asiático (124,125).

La artrosis presenta un origen multifactorial que puede ser el producto de factores tanto sistémicos como locales y a su vez mediado por factores mecánicos y celulares (126). Entre los múltiples factores de riesgo, se pueden encontrar la edad, el género, factores genéticos, daño articular previo, factores anatómicos y obesidad entre otra gran cantidad de variables.

En cuanto a la *edad*, es uno de los predictores más potentes de la artrosis. Hay un incremento de la incidencia a partir de los 50 años, estabilizándose en torno a los 80. El mecanismo por el cual se relaciona la edad con la artrosis no ha sido establecido claramente (120).

El *género* femenino, es el que presenta una mayor prevalencia de artrosis. Se calcula que en la población mundial, existe un 10% de varones y un 13% de mujeres que presentan algún tipo de artrosis sintomática (127). Además de mayor prevalencia, se asocia con mayor grado de severidad e incapacidad, particularmente tras la menopausia (126,128). En este apartado, hablando de la gonartrosis, se puede incluir el estudio *Framingham*, donde se describió una mayor incidencia de gonartrosis en el género femenino comparado con el masculino de 1,7 veces mayor (129).

Los factores *genéticos* también han sido estudiados, como factores de riesgo en el desarrollo de la artrosis. Se cree, que al menos el 30% del riesgo de padecer artrosis proviene de factores genéticos, estando más asociado con la localización en las manos y en la cadera (130,131). Dentro de estos factores, se ha sugerido que el riesgo aumentado de presentar artrosis, se asocia con alteraciones de las áreas de los cromosoma 2q y 11q, así como con la presencia de los *HLA (Human Leukocyte Antigen)* -B35, -B40, -DQ1 y -CW4 (132).

La *lesión articular* previa, también está relacionada con el desarrollo de artrosis. Generalmente la rodilla es la articulación que más se ve afectada dentro de este apartado y la rotura del LCA en particular está relacionada con su aparición aproximadamente en

un 13% de los casos a los 10-15 años (133). Se ha estudiado que, en general, un 5% de todas las gonartrosis, presenta un origen postraumático (134).

*Factores anatómicos*, como la congruencia y el alineamiento articular, también son factores predisponentes para el desarrollo de artrosis. Como ejemplo, tras realizar mediciones mediante resonancia magnética, se ha descrito la malalineación de la rodilla como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de gonartrosis (135).

La *obesidad*, es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de artrosis, sobre todo en articulaciones de carga. El efecto de la obesidad, es multifactorial, combinando un efecto mecánico de sobrecarga articular, disminución de la fuerza articular y una biomecánica articular alterada. Además, la relación de la obesidad con un estado inflamatorio disminuido, hace que puedan verse afectados tanto el cartílago articular, membrana sinovial y hueso (136). En cuanto a la gonartrosis, pacientes con un IMC mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>, tienen 6,8 veces más riesgo de presentar gonartrosis que la población con normopeso (137).

Finalmente, otros factores de riesgo considerados son, la ocupación laboral, donde trabajos de carga física alta, movimiento repetidos, exposición a vibración constante, tienen más opciones de desarrollar artrosis en la mayor parte de articulaciones (138). El consumo de tabaco, el aumento de la densidad mineral ósea o una actividad física muy intensa y prolongada, también se presentan como factores de riesgo para el desarrollo de esta entidad (139,139,140).

### **1.7.2 Clasificación, patogénesis y evolución clínica de la artrosis**

Generalmente se puede clasificar la artrosis en función de su etiología. De esta manera se diferencia entre una artrosis primaria, cuando no se reconoce ninguna alteración articular preexistente y una artrosis secundaria, cuando existe una causa claramente identificable que predispone al desarrollo. En cuanto a las de tipo primario o idiopático, es posible agruparlas en mono o poliarticulares. Las de tipo secundario se pueden clasificar según la causa (119) (**Tabla 1**).

**Tabla 1.- Causas secundarias de la artrosis**

<b>Traumáticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fracturas</li> <li>- Luxaciones</li> </ul>
<b>Congénitas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dismetrías</li> <li>- Displasias óseas</li> </ul>
<b>Metabólicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alcaptonuria</li> <li>- Hemocromatosis</li> <li>- Enfermedad de Wilson</li> <li>- Enfermedad de Gaucher</li> </ul>
<b>Endocrinas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acromegalia</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Diabetes Mellitus</li> <li>- Hiperparatiroidismo</li> </ul>
<b>Enfermedades por depósito de calcio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pirofosfato cálcico</li> <li>- Dihidratoapatita</li> </ul>
<b>Otras enfermedades óseas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Necrosis avascular</li> <li>- Gota</li> <li>- Infecciones</li> <li>- Osteocondritis</li> <li>- Enfermedad de Paget</li> </ul>
<b>Neuropáticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Charcot</li> </ul>
<b>Endémicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Kashin-Beck</li> <li>- Enfermedad de Mseleni</li> </ul>
<b>Otras</b>	

En cuanto a la patogénesis, en el pasado, la artrosis se consideraba simplemente un proceso degenerativo de desgaste. Sin embargo, es un proceso mucho más complejo con un componente multifactorial, incluyendo factores biomecánicos, inflamatorios y enzimáticos (140). Por este motivo, se está trabajando en descifrar bien los mecanismos de producción de esta entidad, para así poder disponer de nuevas armas terapéuticas para el combate de esta enfermedad (141).

El rol de la inflamación en la patogenia de las artritis inflamatorias, ha sido clásicamente descrito como un aumento local del número de leucocitos a nivel de la superficie articular y líquido sinovial. Esta proliferación celular no es típica de la artrosis, donde el número de leucocitos es normal y raramente excede los 2000/ mL.

La inflamación que presenta de la membrana sinovial, se caracteriza por presentar mediadores proinflamatorios, incluidas citosinas y quimiocinas, como respuesta a una agresión del tejido (141).

Los hallazgos patológicos que se presentan con este tipo de patología son muy variables entre individuos, pero todos presentan ciertas características en común, lo que sugiere una respuesta común hacia una gran variedad de noxas. A continuación, se describen algunos de ellos.

- *Cartílago articular:*

Los cambios más precoces en el cartílago se dan en la superficie articular, donde se experimenta la mayor carga biomecánica. En esta zona articular, la actividad celular del condrocito aumenta de manera exponencial, de manera que pierde su equilibrio entre catabolismo y anabolismo, produciendo una producción celular exagerada a expensas de perder la capacidad de producir matriz extracelular. Cuando la artrosis avanza, esta pérdida y degradación de la matriz extracelular, hace que aumente la producción de proteasas y citocinas proinflamatorias, estimulando de nuevo al condrocito de manera autocrina y paracrina, que a su vez produce mayor número de proteasas y citosinas cerrando el círculo. El cartílago pierde su capacidad de reparación y se produce la degradación del colágeno, produciendo el daño articular (142).

- *Hueso:*

Se produce un engrosamiento del hueso subcondral, debido al aumento de la producción de colágeno, que se mineraliza de manera anómala. Se forman osteofitos de hueso anómalo en las zonas de anclaje de tendones y ligamentos. Se producen lesiones en la médula ósea, que se pueden evidenciar mediante resonancia magnética, sobre todo

en áreas con pérdida de cartílago y aumento de carga. Estas lesiones focales, consisten en daños microestructurales al hueso, acompañados de necrosis y fibrosis localizadas (143).

- *Membrana sinovial:*

La mayoría de pacientes que presentan artrosis sintomática, cursan con sinovitis e hipertrofia sinovial en la historia natural de la enfermedad (144). Además, esta sinovitis contribuye al dolor, a la progresión de la destrucción del cartílago y a la producción de mediadores proinflamatorios que dañan los tejidos, mediante la producción de *DAMPs* (*Damage-Associated Molecular Patterns*) (141,145).

- *Tejidos blandos:*

El engrosamiento de la cápsula articular, junto al desarrollo de osteofitos, contribuyen al desarrollo del engrosamiento articular característico de la artrosis. Además, en pacientes de edad avanzada con lesiones degenerativas de ligamentos y meniscos, hacen que, por aumento de mediadores locales proinflamatorios y por la propia historia natural, se desarrolle más precozmente la artrosis (146,147).

Por otra parte, en cuanto a las posibles hipótesis de la patogénesis de la artrosis según los factores de riesgo anteriormente expuestos, se ha descrito la asociación de la *edad* con la artrosis, por diversos factores. Entre ellos, se encuentran la degeneración de la matriz extracelular y el envejecimiento celular asociado a la edad. Los cambios producidos en la matriz extracelular, son el adelgazamiento cartilaginoso, la reducción en la hidratación y la acumulación de proteínas que contienen productos finales de la glicación avanzada (*AGEs* por sus siglas en inglés "*Advanced Glycation End-Products*") (148). Estos productos, aumentan el entrecruzamiento de las fibras colágenas, alterando las propiedades biomecánicas y con ello la alteración del cartílago (149).

Los cambios celulares, incluyen alteraciones mitocondriales relativas a los procesos de estrés oxidativo y en torno al daño del *DNA* mitocondrial, reduciendo la producción de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (*IGF-1*) y el factor de crecimiento transformante beta (*TGF-β*), resultando en una senescencia celular y disminuyendo el fenómeno de

autofagia, el cual es un mecanismo protector, destruyendo las células cartilaginosas dañadas (148).

En cuanto a la diferencia en la génesis de esta patología entre *géneros*, se afecta mayor frecuencia en el género femenino. Se cree que esta diferencia puede ser debida al déficit de estrógenos que se produce en el período postmenopaúsico (150,151).

En la patogenia de la artrosis pueden intervenir *factores genéticos*, siendo los más conocidos, las alteraciones en los genes del colágeno tipo II, IX o XI, que se encuentran formando el armazón estructural del cartílago articular (152,153). Asimismo, mutaciones en el gen de factor de diferenciación del crecimiento 5 (*GDF-5*), pueden predisponer a la artrosis tras producir cambios morfogenéticos en el hueso periarticular (154).

En la anteriormente descrita artrosis postraumática, o relacionada con el *daño articular*, se ha descrito un aumento de factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF- $\alpha$* ) y la Interleucina 6 (*IL-6*), que están elevados hasta en 1000 veces con respecto a los niveles normales, desde fases iniciales tras el traumatismo (155).

La alteración de la *anatomía articular*, puede desarrollar una artrosis precoz. Ejemplos como este se encuentran en pacientes que presentan de manera congénita enfermedad en el desarrollo de la cadera (156) o en pacientes con alteraciones del eje articular de la rodilla (157).

El efecto de la *obesidad* sobre la aparición de la artrosis, se considera no solo como un factor mecánico, sino también un factor metabólico. Esto es así, dado que, además de producirse un aumento de la tasa de artrosis en las principales articulaciones de carga, la obesidad predispone al desarrollo de artrosis en las manos (158). Los macrófagos del tejido adiposo, son fuente de citosinas proinflamatorias, así como los adipocitos, son productores de adipocinas, como la leptina, que contribuyen a la generación de la artrosis (159).

Por último, la evaluación clínica de la artrosis, se desarrolla según una serie de signos y síntomas, como los que se presenta a continuación.

- *Dolor:*

El dolor corresponde a un dolor de características mecánicas, que empeora con la actividad y mejora con el reposo. Es el síntomas más frecuente y se puede clasificar según 3 estadios (160):

- Estadio 1: Dolor predecible y agudo, generalmente provocado por un agente mecánico, que limita las actividades de alto impacto y no produce alteraciones de la función.
- Estadio 2: El dolor se vuelve más constante y comienza a afectar a las actividades diarias. Puede haber episodios aislados de rigidez.
- Estadio 3: Dolor sordo y constante, acentuado por episodios de dolor agudo, intenso y que produce limitación severa de la función.

- *Alteración de la sensibilidad:*

El aumento de la sensibilidad en la línea articular sugiere patología articular, mientras que la sensibilidad fuera de la línea articular, indica patología de partes blandas periarticular.

- *Rigidez articular:*

El grado de movilidad reducido viene dado fundamentalmente por la aparición de osteofitos y el engrosamiento capsular, aunque también puede contribuir la hipertrofia sinovial.

- *Hipertrofia ósea:*

La hipertrofia ósea refleja la remodelación del hueso y el cartílago a ambos lados de la articulación y de los osteofitos marginales, y puede ser evidente tanto en las articulaciones pequeñas como en las grandes.

- *Deformidad articular:*

Es un signo de artrosis avanzada.

- Inestabilidad:

La inestabilidad es un síntoma frecuente en los pacientes con artrosis. Generalmente se manifiesta en forma de tropiezos y pseudobloqueos articulares, sin llegar a presentar caídas por esta causa. Predominantemente se asocia a la debilidad muscular a causa del desuso por el dolor.

### **1.8 CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS Y CLASIFICACIÓN DE LA GONARTROSIS**

Si nos centramos en la artrosis de rodilla, su diagnóstico se fundamenta en los signos y síntomas que presenta el paciente. Además, se hace necesario para un correcto diagnóstico que haya ciertos criterios radiológicos que nos confirmen esta patología. Cuando el diagnóstico de gonartrosis no es claro, se debe hacer un diagnóstico diferencial con otro tipo de artropatías y además utilizar diversas pruebas de imagen para asegurar la presencia y severidad de la gonartrosis (161).

La *radiografía convencional* es la prueba más utilizada para la evaluación y diagnóstico de la gonartrosis. Por orden, los hallazgos que se pueden observar como regla general son (162):

- 1.- Osteofitos marginales.
- 2.- Disminución del espacio articular.
- 3.- Esclerosis subcondral.
- 4.- Aparición de quistes o geodas.

Es importante añadir, que existe una pobre correlación clínico radiológica entre los síntomas y las imágenes en la gonartrosis (163).

La *ultrasonografía*, es otro método de imagen válido para la evaluación de la gonartrosis. Nos ayuda a visualizar la hipertrofia sinovial, el derrame articular y osteofitosis (162).

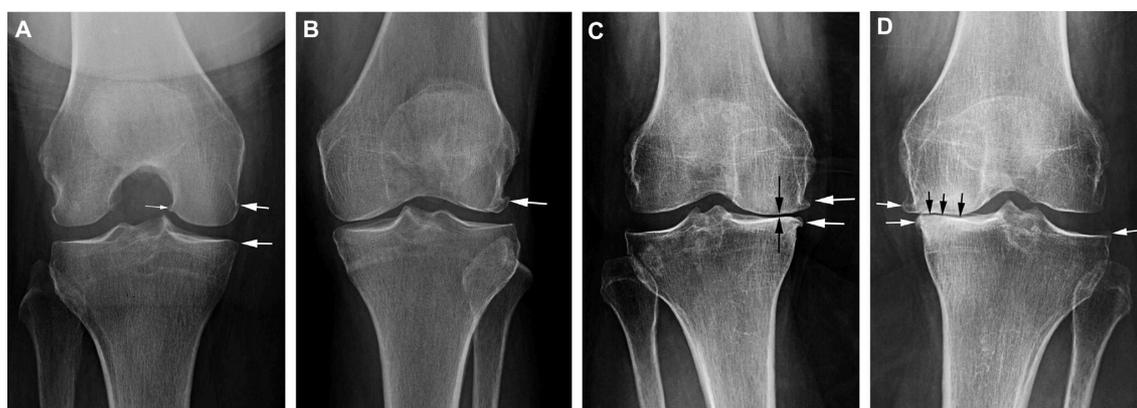
Por último, la *resonancia magnética* es una buena prueba para realizar un diagnóstico precoz de la gonartrosis, antes de que aparezcan signos en la radiografía simple. Los cambios pueden ser evaluados como alteraciones del cartílago y de la médula ósea. No está indicada como prueba rutinaria (162).

Diversas clasificaciones radiológicas se utilizan para la mejor sistematización de la gonartrosis, siendo algunas de las más usadas las siguientes:

*Clasificación de Kellgren-Lawrence (164) :*

Descrita en 1957, se compone de una clasificación en 5 grados, desde el 0 hasta el 4 según la siguiente escala (**Figura 11**).

- Grado 0: Sin alteraciones evidentes en la radiografía.
- Grado 1: Dudoso. Dudoso estrechamiento del espacio articular. Posibles osteofitos.
- Grado 2: Leve. Posible estrechamiento articular, asociado a osteofitos.
- Grado 3: Moderado. Estrechamiento del espacio articular. Osteofitosis moderada múltiple.
- Grado 4: Grave. Marcado estrechamiento articular. Abundantes osteofitos. Esclerosis grave. Deformidad epifisaria.



**Figura 11.-** Clasificación de Kellgren-Lawrence.

Imagen tomada de "Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging for osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Jun;59(3):161-9" (174)

Clasificación de Ahlbäck(165) :

Publicada en 1968, es una de las clasificaciones más utilizadas en el momento actual, clasifica la gonartrosis en 5 grados, según el grado de pinzamiento articular.

- Grado I: Adelgazamiento del espacio articular < 50% respecto al lado sano.
- Grado II: Desaparición del espacio articular.
- Grado III: Destrucción ósea leve < 5 mm.
- Grado IV: Destrucción ósea moderada 5-10 mm.
- Grado V: Destrucción ósea grave >10 mm y/o subluxación > 5 mm en carga.

Clasificación de la International Knee Documentation Committee (IKDC) (166,167) :

Es una clasificación en 4 grados, que se caracteriza por ser una de las que mayor fiabilidad interobservador presenta.

- Grado A: No hay alteración del espacio articular.
- Grado B: Más de 4 mm de espacio articular. Pequeños osteofitos. Leve esclerosis subcondral.
- Grado C: Espacio articular entre 2-4 mm.
- Grado D: Espacio articular < 2 mm.

Clasificación de Merchant de la artrosis femoropatelar (168,169):

Descrita por *Merchant et al.* en 1974, establece un grado de artrosis femoropatelar en función de los hallazgos con una radiografía simple realizada en 45 grados de flexión. Se establecen 4 grados:

- Grado A: Leve. Rótula centrada con más de 3 mm de espacio articular.
- Grado B: Moderada. Menos de 3 mm de espacio articular, pero sin llegar al contacto óseo.
- Grado C: Grave. Contacto óseo femoropatelar, con menos de un cuarto de la superficie de contacto.

- Grado D: Muy grave. Contacto completo entre patela y fémur.

## **1.9 TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS**

Dada la alta prevalencia de la gonartrosis y su impacto socioeconómico, es fundamental conocer bien, qué alternativas hay para mejorar la calidad de vida de nuestro paciente. Para ello se debe de comenzar con un tratamiento conservador con medidas no invasivas, para después ir escalando en el algoritmo terapéutico, hasta utilizar medidas más agresivas como la cirugía. Entre estos dos extremos, multitud de opciones han sido descritas, para paliar los síntomas de la enfermedad (170,171).

### **1.9.1 Tratamiento conservador**

Inicialmente, con un grado fuerte de evidencia, se debe comenzar con medidas como actividad física con ejercicio aeróbico de bajo impacto, asociado a programas educativos y de fortalecimiento de la musculatura (172,173). Íntimamente ligado a este paso previo, se recomienda la pérdida de peso en pacientes sintomáticos que presenten un Índice de Masa Corporal (IMC)  $\geq 25$  puntos (174,175).

Ampliamente estudiado, es la efectividad del tratamiento mediante diferentes terapias físicas y fisioterapia (176). En relación a estas modalidades de tratamiento conservador, la literatura es muy variable en cuanto resultados y no se puede concluir una recomendación definitiva en torno a este tipo de terapias (170). Algunos estudios muestran mejoría con técnicas de ultrasonidos (177), mientras que otros estudios como el de *Battisti et al.* (178), no muestran diferencia alguna.

Tampoco hay un apoyo claro en cuanto al uso de ortesis valguizantes, que buscan descargar el compartimento interno, para paliar los síntomas del dolor a nivel subcondral (179).

En cuanto a las medidas farmacológicas, el uso de analgésicos orales según la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS), está reconocido como una buena medida

para el tratamiento sintomático de la gonartrosis (170). Empezando por Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES) (180,181) y continuando escalando por la escala con opioides menores y mayores (182), que han demostrado ser eficaces para el control sintomático de la enfermedad. No está tan claro el efecto de estos mismos principios activos dispensados de forma tópica en forma de parches o similar.

Otros fármacos usados tradicionalmente en el tratamiento de la osteoartritis y más frecuentemente en la gonartrosis, son los llamados *SYSADOA* (*SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis*), entre los que se encuentran el condroitín sulfato y la glucosamina. Este tipo de fármacos, a pesar de ser seguros, no han demostrado mejorar la sintomatología y calidad de vida de los pacientes en los que se indican, por lo que no están indicados en el momento actual (170,183,184). Es cierto que los criterios para utilizar este tipo de fármacos no están claramente establecidos y sus efectos se deben de determinar en base varios factores como la mejoría de los síntomas, el uso decreciente de AINES, la progresión radiológica de la gonartrosis e incluso en función de la necesidad de implante de una prótesis de rodilla, por lo que es necesario establecer de una manera precisa qué pacientes son mejores candidatos para el uso de estos fármacos (185).

Como siguiente paso en el tratamiento de la gonartrosis, se pueden emplear medidas más invasivas, como procedimientos intervencionistas como las infiltraciones intraarticulares. Entre este tipo de técnicas, las más usadas en el momento actual son las infiltraciones de corticoides, las de ácido hialurónico (AH) y las de plasma rico en plaquetas (PRP).

Las infiltraciones de corticoides con gonartrosis sintomática, han demostrado en el momento actual, presentar resultados inconclusos en cuanto a su eficacia terapéutica (170). La carencia de resultados favorables y de una evidencia científica alta (186), asociado a un balance no muy claro entre los beneficios y el daño potencial, hacen que no se pueda contraindicar, ni tampoco aconsejar su uso (187,188).

En cuanto al tratamiento con ácido hialurónico, ya sea de alto o bajo peso molecular, la tendencia actual debida a los estudios publicados, de una alta potencia estadística, es hacia no aconsejar su uso, aunque la bibliografía no es clara en este aspecto (189–191).

Esta recomendación se fundamenta, no en el daño potencial que se crea al realizarlas, que es mínimo, sino por la dudosa eficacia que presentan este tipo de infiltraciones (170).

El último tipo de infiltraciones usadas en la actualidad, son aquellas realizadas con factores de crecimiento y/o Plasma Rico en Plaquetas (PRP). En este último caso, la documentación científica de calidad no está muy desarrollada y aunque algunos estudios presenten buenos resultados (192–194), aún no se puede decantar la balanza hacia una recomendación firme de su uso y en el momento actual los resultados de aplicar esta técnica son inconclusos (170).

### **1.9.2 Tratamiento quirúrgico**

Cuando las medidas conservadoras fracasan y la gonartrosis continúa siendo sintomática a pesar de ellas, se puede optar por el tratamiento quirúrgico de la misma.

Uno de los procedimientos más frecuentes para paliar los síntomas de la gonartrosis ha sido clásicamente, el uso de la artroscopia como medida quirúrgica inicial, para los pacientes con gonartrosis dolorosa. Este método mínimamente invasivo, ha sido utilizado durante muchos años, pensando que un lavado articular, asociado a un desbridamiento artroscópico de la hipertrofia sinovial producida por la artrosis era capaz de mejorar la sintomatología, aunque fuera a corto plazo.

Ese paradigma ha cambiado en los últimos años, hasta no ser aconsejada su realización, con un grado de recomendación alto por la AAOS (*American Association of Orthopaedic Surgeons*) (170). Este alto grado de recomendación se debe a las conclusiones de ensayos clínicos aleatorizados, publicados por *Kirkley et al.*, *Kalunian et al.* y *Moseley et al.*, donde no encuentran superioridad del desbridamiento artroscópico frente a placebo (195–197).

Haciendo mención especial dentro de la realización de una artroscopia de rodilla, para el tratamiento de la gonartrosis asociada a una rotura meniscal, los resultados no son tan tajantes como en el caso anterior, ya que la realización de la artroscopia y meniscectomía,

aún crea resultados contradictorios y en este caso especial la bibliografía no es concluyente a favor o en contra de su realización (198).

Otro de los métodos posibles para el tratamiento de la gonartrosis, es la realización de osteotomías correctoras, tanto varizantes como valgizantes. Su fundamento está en la corrección de la deformidad angular del miembro inferior, para la minimización de la carga corporal en un compartimento concreto, ya sea el interno (*genu varo*) o externo (*genu valgo*) (199).

Podrían estar indicadas en pacientes con el eje de la rodilla alterado, asociado a un correcto estado ligamentario del LCA y LCP, con un compartimento contralateral intacto, más si cabe en pacientes jóvenes. Parece ser que este tipo de osteotomías puede reducir el dolor (170,200). Aún así los resultados de los estudios publicados no son suficientes claros como para recomendar esta técnica, que si bien presenta buenos resultados, se deben mejorar la calidad de los estudios científicos para establecer una indicación clara de la diferentes técnicas y el criterio de utilización de las mismas (201,202).

Por último, otra de las alternativas quirúrgicas, es el tratamiento protésico de la gonartrosis.

En primer lugar, se ha de considerar que, la gonartrosis puede afectar de forma aislada al compartimento femoropatelar en hasta un 11-24 % de los pacientes mayores de 55 años con gonartrosis sintomática. Por esta razón, una de las posibles alternativas en estos pacientes, cuando fracasa la batería de medidas conservadoras, es el implante de una artroplastia femoropatelar (203).

Un requisito previo para la elección de este dispositivo es una correcta selección del paciente (204,205). En cuanto a la indicación, un paciente ideal para la realización de esta cirugía sería un paciente joven (entre 40-60 años) con gonartrosis patelofemoral ya sea primaria o secundaria, que no permita la realización de actividades de la vida diaria. Asimismo, se puede indicar como tratamiento de la displasia troclear femoral, subluxación patelar o fallo de cirugías previas en torno al aparato extensor de la rodilla (206).

Se debe evitar el uso de este tipo de prótesis en paciente con artrosis femorotibial concomitante, modificaciones con aumento del ángulo Q de la rodilla y del eje coronal con mas de 8 grados de valgo o 5 grados de varo. Los ligamentos cruzados y laterales deben de permanecer intactos, así como los meniscos.

Los resultados obtenidos con este tipo de artroplastia muestran una supervivencia del implante a los 10 años de aproximadamente el 90% cuando se realiza una correcta selección del paciente (206,207), incluso si es asociada con una prótesis unicompartmental femorotibial (208).

Otro tipo posible de prótesis a utilizar en casos de gonartrosis son los modelos unicondíleos, o prótesis unicompartmentales de rodilla. Este tipo de implante, desarrollado en los años 50, ha ganado popularidad en los últimos años y es considerado una buena alternativa a la prótesis total de rodilla convencional en los casos de gonartrosis localizada en un compartimento femorotibial sintomática en paciente mayores de 60 años (209).

Las indicaciones fundamentalmente de este implante, son gonartrosis localizadas unicompartmentales, ya sea en el compartimento interno o externo femorotibial. Además, se debe mantener el eje mecánico de la rodilla sin superar un varo de 10 grados y un valgo de 5 grados. Se debe presentar integridad de los ligamentos cruzados y laterales de la rodilla. No se debe presentar artrosis bicompartimental. El paciente debe de presentar una deformidad en flexión menor a 15 grados y mantener un rango articular activo de al menos 90 grados (210).

Los resultados de las artroplastias unicompartmentales de rodilla son generalmente buenos en la literatura actual (211). Se han publicados resultados de supervivencia del implante a los 10 años, de hasta el 95% en casos de gonartrosis unicompartmental medial (212,213).

Finalmente, el tercer tipo de prótesis de rodilla utilizado, son las prótesis totales de rodilla. Este tipo de prótesis, las más usadas en el momento actual, consisten en el reemplazo articular de toda la superficie articular de la rodilla, pudiendo en este caso realizar o no, la protetización rotuliana. Este tipo de artroplastias, se indican en pacientes

que presentan gonartrosis sintomática que no cede tras el manejo con medidas conservadoras, asociados a hallazgos radiológicos compatibles con gonartrosis en al menos dos de los tres compartimentos de la rodilla. Con este tipo de intervenciones, los objetivos que se deben buscar es paliar los síntomas de la artrosis, sobre todo el control del dolor, asociado a una corrección del eje de carga de la articulación y un correcto equilibrio de las partes blandas periarticulares (214).

Desde que, en 1860, *Verneuil* sugiriera la interposición de tejidos blandos para reconstruir la superficie articular de una articulación, muchos diseños de artroplastia se han propuesto hasta llegar a los sofisticados modelos actuales. Tras una exquisita indicación y una correcta planificación preoperatoria, se debe individualizar cada paciente y elegir el implante más adecuado a cada caso. En este momento, se dispone de diferentes tipos de prótesis, las cuales varían en diseño y funcionamiento, así como en su grado de constricción. Como regla general, se recomienda utilizar el implante con el menor grado de constricción necesaria (214).

Los diferentes tipos de prótesis que se pueden utilizar en el momento actual son:

*Prótesis BCR (BiCruzado Retentivas-BiCruciate Retaining):*

Este tipo de prótesis presentan un funcionamiento, que depende de la integridad y el mantenimiento de ambos ligamentos cruzados, tanto en LCA como el LCP. Son prótesis con un bajo grado de constricción, que fueron utilizadas y estudiadas con resultados aceptables en los años 90 (215,216). En el momento actual, este tipo de implante no es muy utilizado, dados los resultados contradictorios que se han obtenido con este tipo de prótesis, intercalando estudios con unas tasas de revisión mayores a las prótesis convencionales que sacrifican el LCA (217), con resultados aceptables a largo plazo (218,219).

*Prótesis CR (Cruzado Retentivas-Cruciate Retaining):*

Son otro tipo de prótesis de grado bajo de constricción. Se utilizan generalmente como método de cirugía primaria de la gonartrosis. Para su correcto funcionamiento, necesitan de una correcta integridad anatómica y funcional del LCP, y la ausencia del LCA. Durante muchos años se ha establecido el debate en cuanto a la utilización de este tipo de prótesis como tratamiento protésico *gold estándar*, en comparación con las prótesis postero estabilizadas (PS), sin que en el momento actual se hayan encontrado diferencias entre la utilización de uno u otro tipo (171).

*Prótesis PS (Postero Estabilizadas-Posterior Stabilized):*

No conservan ninguno de los dos ligamentos cruzados de la rodilla. Están diseñadas en torno a un pivote central en el polietileno tibial, que se encaja en la zona intercondílea del componente femoral y es el encargado de realizar el fenómeno del “rollback” de la rodilla. Mantienen una estabilidad en el eje anteroposterior, pero no en el eje medio-lateral. En este tipo de implantes, que no reproducen perfectamente el mecanismo cinemático de la rodilla, se ha defendido el buen balance de partes blandas, para no provocar un conflicto de espacio posterior en el que pueda haber un pinzamiento posterior con la flexión de la rodilla (214,220). Como indicábamos antes, no se han demostrado diferencias entre el uso de este tipo de implantes y los CR, en la artroplastia primaria de rodilla (221).

*Prótesis VVC o CCK (Varus Valgus Constrained o Constrained Condylar Knee):*

Este tipo de implante está diseñado con un moderado grado de constricción entre el componente femoral y el polietileno, pero no solidarizados entre sí. Este hecho, le confiere a la prótesis una aceptable estabilidad rotacional y varo-valgo. Por otra parte, el alto estrés mecánico que produce el implante, hace que se realice una sobrecarga mayor en la interfaz implante-hueso (222).

Usualmente son utilizadas para cirugía de revisión y cirugía de inestabilidad de partes blandas (223,224). Como método de elección en cirugía primaria, se reserva para paciente generalmente por encima de los 75 años, donde existe una contractura en flexión de la

rodilla, una deformidad en el plano axial de más de 10-15 grados de varo o valgo (ya sea por incompetencia de los ligamentos laterales o no) o una pérdida masiva de hueso, que no hace posible un buen resultado con prótesis de menor grado de constricción (225,226).

*Prótesis de alta constricción:*

Son modelos cuyos componentes femoral y tibial están solidarizados entre sí. Este mecanismo de unión, hace que la trasmisión de fuerzas se realice de forma axial, incrementando la carga a los componentes y consiguiendo generalmente un aflojamiento precoz (222).

Sus indicaciones como cirugía primaria de la gonartrosis son escasas, entre las que destacan graves deformidades en varo-valgo, la pérdida masiva de hueso o una anquilosis articular (227).



## ***2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***



## 2.1 HIPÓTESIS

Determinar si existe relación entre el estado histológico del ligamento cruzado anterior y el estado artrósico de la rodilla, que pueda aportar información sobre la patogenia de la gonartrosis.

## 2.2 OBJETIVOS

1. Describir las características biodemográficas, clínicas y radiológicas de un grupo de pacientes con gonartrosis primaria que van a ser sometidos a una artroplastia total de rodilla.
2. Evaluar las características macroscópicas del LCA en pacientes con gonartrosis primaria.
3. Estudiar histológicamente los cambios microscópicos en la estructura de las muestras del LCA de los pacientes evaluados.
4. Estudiar histológicamente el estado de inervación del LCA mediante técnicas histológicas básicas e inmunohistoquímicas en la población de estudio.
5. Establecer si existe una correlación entre el grado de gonartrosis radiológica, evaluada mediante la escala de *Kellgren-Lawrence* y los hallazgos histológicos de degeneración de las muestras de los ligamentos cruzados estudiados.
6. Establecer si existe una correlación entre el grado de gonartrosis radiológica, evaluada mediante la escala de *Kellgren-Lawrence* y los hallazgos histológicos de inervación de las muestras de los ligamentos cruzados estudiados.
7. Determinar si existe una correlación entre el estado histológico del LCA, y el grado de dolor y capacidad funcional de los pacientes con gonartrosis primaria.
8. Analizar las muestras de los LCA lesionados con origen traumático, para evaluar si pueden servir como muestras control.





### ***3. MATERIAL Y MÉTODOS***



Nuestro trabajo se trató de un estudio observacional, longitudinal y prospectivo de 30 pacientes afectados de gonartrosis, realizado en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. La metodología del mismo, consistió en analizar histológicamente los LCA extraídos durante la realización de una cirugía de artroplastia total de rodilla, en pacientes con gonartrosis y examinarlos mediante diferentes técnicas histológicas. Como controles se seleccionaron pacientes sin gonartrosis, que presentaron una rotura traumática aguda del LCA (<6 semanas) y que fueron sometidos a cirugía de reconstrucción del LCA. A su vez, se realizó un estudio clínico y radiológico como se muestra a continuación.

### **3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Los pacientes seleccionados para el estudio, fueron aquellos diagnosticados previamente de gonartrosis e incluidos en lista de espera quirúrgica, para ser intervenidos mediante el procedimiento quirúrgico de artroplastia total de rodilla, en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. La selección de los pacientes considerados como **casos**, se realizó mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos, optando por todos aquellos, que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión propuestos, hasta llegar al número máximo de 30.

Los criterios de selección consistieron en:

#### Criterios de inclusión:

- Edad entre 60 a 80 años.
- Sexo: tanto hombres como mujeres
- Tratamiento quirúrgico de gonartrosis primaria, es decir, sin que exista una causa secundaria de artrosis.
- Aceptación y firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Procesos infecciosos.
- Tumores.
- Procesos reumatológicos: patologías inflamatorias como la artritis reumatoide u otras patologías autoinmunes.
- Cirugía previa en la rodilla.

Todos los pacientes, además de la evaluación clínica habitual en consulta, fueron evaluados en el momento del ingreso hospitalario mediante una entrevista clínica. Durante esta valoración, se realizó una anamnesis por aparatos, una exploración física de la rodilla afectada y una recogida de datos de sus antecedentes personales. Las características de la población de estudio se exponen en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.-** Características de la población de estudio.

<b>Características clínicas</b>	<b>Pacientes</b>
<b>Género, mujer [n (%)]</b>	22 (73,33%)
<b>Edad [ <math>\bar{x} \pm DS</math>] (años)</b>	71,53 $\pm$ 4,40
<b>Talla [ <math>\bar{x} \pm DS</math>] (cm)</b>	157,41 $\pm$ 6,45
<b>Peso [ <math>\bar{x} \pm DS</math>] (Kg)</b>	76,40 $\pm$ 10,96
<b>IMC [ <math>\bar{x} \pm DS</math>]</b>	30,83 $\pm$ 4,14
<b>HTA, Sí [n (%)]</b>	17 (56,67%)
<b>DM tipo II, Sí [n (%)]</b>	7 (23,33%)
<b>Dislipemia, Sí [n (%)]</b>	14 (46,67%)
<b>Lateralidad, Derecha [n (%)]</b>	17 (56,67%)

Un total de 3 pacientes de la muestra, tenían algún tipo de alergia, dos de ellos presentaban alergia a metales (Cromo, cobalto y níquel) y un paciente era alérgico a penicilinas.

Solamente un paciente varón, manifestó ser fumador activo de aproximadamente 30 paquetes/año, y otro paciente varón haber sido exfumador de 20 paquetes/año hasta hace 10 años. En cuanto al consumo de alcohol, el 10% de los pacientes, todos varones, evidenciaron ser consumidores habituales con una media aproximada de 3 UBE al día.

Los pacientes candidatos a ejercer de **controles** de nuestras muestras, fueron pacientes jóvenes diagnosticados de rotura completa del LCA, que iban a ser intervenidos mediante técnica artroscópica, de dicha lesión del LCA, por parte de dos miembros de Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Estos también firmaron el consentimiento informado y no presentaban comorbilidad reseñable, como patología infecciosa o tumoral, similar al grupo de los casos.

Criterios de inclusión:

- Edad: menor a 40 años.
- Sexo: tanto hombres como mujeres.
- Tratamiento quirúrgico de rotura aguda del LCA.
- Duración de la rotura: < 6 semanas.
- Sin cirugía previa en la rodilla.
- Ausencia de patología autoinmune, infecciosa o tumoral.
- Aceptación y firma del consentimiento informado.

### 3.2 ESCALAS DE VALORACIÓN

Tras ser considerado apto para formar parte del estudio y previamente a la intervención quirúrgica, a cada uno de los pacientes se les realizó un estudio radiológico mediante la realización de una radiografía en carga anteroposterior y lateral de la rodilla en la que iba a ser sometido a cirugía. Asimismo, todos los candidatos cumplimentaron las escalas de valoración seleccionadas, para medir su grado de dolor, rigidez y capacidad funcional de la rodilla.

Las escalas de valoración utilizadas fueron:

- Radiológica:
  - *Clasificación de Kellgren y Lawrence (Figura 11)*
  
- Clínica:
  - *Escala Visual Analógica (EVA) (Anexo 1)*
  - *Índice de Lequesne (Anexo 2)*
  - *Cuestionario WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) (Anexo 3)*

#### 3.2.1 Valoración radiológica. Clasificación de Kellgren y Lawrence.

Propuesta en 1957 por *J.H. Kellgren* y *J.S. Lawrence* (164), establece 4 grados patológicos de gonartrosis, valorados según radiografía simple.

– *Grado 0:* Normal

– *Grado 1:* Dudoso

- Dudoso estrechamiento del espacio articular
- Posible osteofitosis

– *Grado 2:* Leve

- Posible estrechamiento del espacio articular
- Osteofitos

– Grado 3: Moderado

- Estrechamiento del espacio articular
- Osteofitosis moderada múltiple
- Leve esclerosis
- Posible deformidad de los extremos de los huesos

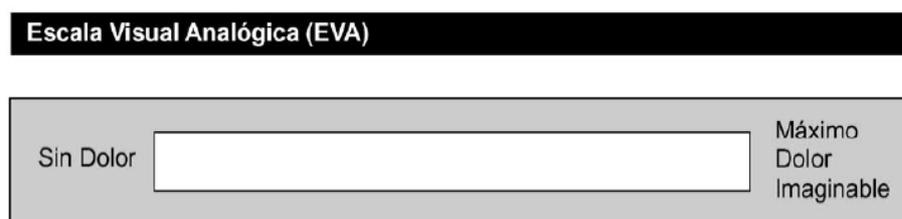
– Grado 4: Grave

- Marcado estrechamiento del espacio articular
- Abundantes osteofitos
- Esclerosis grave
- Deformidad de los extremos de los huesos

### 3.2.2 Escala Visual Analógica (EVA).

Es una sencilla herramienta en la que el paciente, en una escala de 1 al 10, marca la intensidad del síntoma que se le propone, en nuestro caso el dolor. Consiste en una línea recta de 10 cm, en donde uno de sus extremos, aparece rotulado con la nota “Sin dolor” y en el extremo contrario el “Máximo dolor imaginable” (**Figura 12**). La distancia en centímetros desde el punto “sin dolor”, a la marcada por el paciente, representa la intensidad del dolor. Puede disponer o no de marcas cada centímetro, aunque para algunos autores la presencia de estas marcas disminuye su precisión (228).

Un valor inferior a 4 en la EVA significa dolor leve o leve-moderado, un valor entre 4 y 6 implica la presencia de dolor moderado-grave y un valor superior a 6 implica la presencia de un dolor muy intenso.



**Figura 12.**-Escala EVA utilizada para nuestro estudio

### 3.2.3 Índice de Lequesne.

Es una escala compuesta, publicada en 1980 para la evaluación de la coxartrosis y validada para la gonartrosis en 1987 (229). Es muy utilizada debido a su simplicidad y lo rápido que se realiza.

Su objetivo es medir las repercusiones dolorosas y funcionales de la gonartrosis.

Este índice reúne 11 cuestiones relacionadas con el dolor, las molestias y las repercusiones funcionales. La puntuación oscila entre 0 (ningún tipo de dolor o incapacidad) y 24 (dolor e incapacidad máximas) (229).

Su interpretación valora el deterioro funcional de la siguiente forma (**Tabla 3**).

**Tabla 3.- Interpretación del Índice de Lequesne.**

<b>Total</b>	<b>Deterioro funcional</b>
≥14	Casi insoportable
11-13	Muy importante
8-10	Importante
5-7	Media
1-4	Modesta

### 3.2.4 Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

Escala compuesta de un cuestionario creado inicialmente en lengua inglesa, muy utilizada desde los años 80 debido a su simplicidad y cuyo objetivo es medir las repercusiones dolorosas y funcionales de la artrosis (230).

El paciente debe responder a cuestiones de 3 dominios (dolor, funcionalidad y rigidez) asignando una respuesta de las 5 posibles opciones. El paciente decide responder entre las opciones “ninguno”, “poco”, “bastante”, “mucho” y “muchísimo”, según sea su valoración de la cuestión propuesta. A cada valor se le asigna un valor numérico desde 0 (ninguno) hasta 4 (muchísimo).

La puntuación total se corresponde con el total de las puntuaciones seleccionadas por el paciente, hasta un máximo de 96 puntos.

Cuanto mayor sea la puntuación, más grave será la repercusión funcional de la coxartrosis o gonartrosis (230).

### **3.3 OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS DEL LCA**

#### **3.3.1 Consentimiento Informado**

Todos los procedimientos se hicieron bajo aprobación del Comité Ético de Investigación (CEIM) del Hospital Universitario de Salamanca (código de referencia *CEIm PI 2020 02 436*). Cada uno de los pacientes fue informado por parte de miembros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, de la finalidad y objeto del estudio a realizar. De manera totalmente voluntaria deciden participar en el estudio, donde toda la información personal que se recopila, queda protegida según la legislación vigente. El paciente firma un documento por escrito (consentimiento informado), con los detalles pormenorizados, donde entiende y acepta el objeto del estudio (**Anexo 4**).

#### **3.3.2 Extracción del ligamento en los casos**

Todas las intervenciones se realizaron en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, por parte de miembros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, según el procedimiento asistencial habitual, que en resumen consiste en:

En primer lugar, se realizó profilaxis antibiótica preoperatoria. El antibiótico de elección fue una dosis intravenosa de Cefazolina 2 gr., administrada en los 60 minutos previos de la incisión quirúrgica. En el caso de alergia a beta-lactámicos, el antibiótico seleccionado fue la Vancomicina 1 gr.

El lavado de manos quirúrgico se realizó con Clorhexidina en el caso de elegir el medio acuoso, o bien con presentaciones alcohólicas como alternativa, poniendo especial atención y énfasis en el cepillado de las uñas.

La preparación cutánea se realizó con Clorhexidina alcohólica (gluconato de clorhexidina al 2% conjugado con alcohol al 70%).

La técnica quirúrgica se desarrolló bajo isquemia crural preventiva y mediante una vía de abordaje tipo parapatelar interna, llegando a la articulación de la rodilla. Una vez realizada la artrotomía, se localizó el origen e inserción del LCA a nivel del cóndilo femoral externo y platillo tibial. Se procedió al marcado de la zona de inserción a nivel femoral, mediante sutura identificativa, para una vez se hubiera extraído el LCA, se pudiera diferenciar, según su eje longitudinal, la zona femoral de la zona tibial.

Se realizó la exéresis del ligamento con bisturí estéril desechable del N° 23 para, inmediatamente después de la disección, cada muestra de forma aislada, se fijó en formaldehído neutro al 4%, para su posterior evaluación histológica, detallada más adelante.

Tras la exéresis del LCA, la cirugía continuó según la técnica quirúrgica habitual empleada en este tipo de procedimientos de sustitución protésica. Una vez colocado el implante, se utilizó a criterio del cirujano un drenaje aspirativo intraarticular de tipo redón. Tras la retirada de la isquemia preventiva, se realizó hemostasia cuidadosa y se procedió al cierre por planos de la vía de abordaje quirúrgica.

Tras las primeras horas de la cirugía, se realizó una radiografía anteroposterior y lateral de la rodilla intervenida.

Durante el postoperatorio, se continuó con la pauta antibiótica según el protocolo del hospital, con la administración de Cefazolina 1 gr i.v. cada 8 horas durante 24 horas, o bien Vancomicina 1 gr i.v. cada 12 horas durante las primeras 24 horas en casos de pacientes alérgicos.

En el caso de utilización de drenaje, este fue retirado entre 24 a 48 horas tras la intervención.

En todos los casos se utilizó como medida de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa, heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica,

introduciéndola de manera protocolaria entre 6 y 24 horas tras la cirugía, siguiendo el protocolo de anticoagulación y trombosis del hospital.

Durante el postoperatorio inmediato, el paciente fue evaluado por el Servicio de Rehabilitación del hospital, iniciando ejercicios activos, así como la movilización mecánica mediante dispositivo de movimiento pasivo continuo de la rodilla.

El inicio de la deambulaci3n se produjo entre las 24 y 48 horas de la cirugía.

Una vez iniciada la deambulaci3n, el ajuste analgésico y la introducci3n de las medidas de profilaxis contra la enfermedad tromboemb3lica venosa, el paciente fue dado de alta hospitalaria con seguimiento en consultas externas peri3dicas.

### **3.3.3 Extracci3n del ligamento en los controles**

Se realiz3 en todos los casos, la extracci3n de los restos del LCA vía artrosc3pica, mediante posicionamiento del paciente en dec3bito supino e isquemia crural preventiva del miembro a intervenir.

Tras ello, se establecieron los portales artrosc3picos de rodilla AL y AM. Una vez dentro de la articulaci3n y visualizado el LCA, se procedi3 a retirar los restos de membrana sinovial, con sinoviotomo motorizado de 4 mm. Tras la disecci3n del ligamento, se procedi3 a su exéresis, con bisturí estéril desechable N° 15 y tijera artrosc3pica.

Inmediatamente despu3s de la disecci3n, cada muestra de forma aislada se fij3 en formaldehído neutro al 4%, para su posterior evaluaci3n histol3gica.

## **3.4 ANÁLISIS HISTOL3GICO**

### **3.4.1 Análisis macrosc3pico**

Tras la artrotomía de la rodilla afectada y la correcta exposici3n del LCA, se realiz3 una primera inspecci3n “*de visu*” del espécimen a analizar, para confirmar su presencia o ausencia y determinar de manera grosera sus característic3s macrosc3picas. Se observ3

el grosor total del ligamento, el grado de degeneración que presentaba, así como otras características como la vascularización periférica. Para ello, se dividieron los ligamentos en 3 grupos tal y como describen *Allain et al.*: *normal*, *anormal* o “*roto*” (231).

Se consideró ligamento *normal*, cuando en la morfología macroscópica no había alteraciones, *anormal* cuando era más pequeño de lo normal o asociaba esclerosis y por último “*roto*” cuando aparecía como una interrupción en sus inserciones completas, había persistencia de unas pocas fibras o bien estaba destruido o no aparecía.

### **3.4.2 Análisis microscópico**

#### **3.4.2.1 Procesamiento histológico**

Una vez fijadas las muestras, se colocaron en casetes y se deshidrataron mediante el paso por una serie ascendente de soluciones de etanol desde 70 hasta 100%. Después se colocaron en soluciones de etanol-tolueno y tolueno puro antes de ser embebidas en parafina líquida a 60 °C. Por último, las muestras fueron incluidas en bloques de parafina a - 20 °C. Los bloques fueron cortados mediante el empleo de un micrótopo rotatorio estándar (HM310 micrones).

Finalmente, se realizaron cortes histológicos finos (5µm) longitudinales al eje mayor del LCA y se tiñeron, previo desparafinado, con la técnica de Hematoxilina-Eosina (H-E) y *Gallego* (fibras elásticas). Además, se realizó la técnica de impregnación argéntica de *Llombart*, que pone de manifiesto las fibras nerviosas.

Se realizó una valoración microscópica de los LCA para determinar el estado de los mismos, si se encontraban inalterados o de lo contrario presentaban degeneración y en qué estado de evolución estaban. Para ello se han valorado parámetros como la presencia de tejido conectivo laxo o denso, degeneración mucoide, condroide y/o la presencia de quistes.

Todos los cambios ***degenerativos histológicos*** se clasificaron en 5 niveles según *Kleinbart et al* (232), atendiendo a su extensión, en **normal, leve, medio, moderado y**

**marcado**. Definiendo como **normal** la no existencia de anomalías tras observación microscópica; **leve** como presencia de cambios en un campo de elevado aumento; **medio** como la presencia de cambios histológicos en varios campos; **moderado** cuando se aprecian cambios en numerosos campos de observación microscópica, y **marcado** cuando se solapan o confluyen los campos en los que se detectan cambios (232).

En este estudio, la **inervación** se analizó a través de la tinción de impregnación argéntica de *Llombart* y mediante estudios inmunohistoquímicos con el anticuerpo S-100. En relación a la cuantificación de la inervación, se puede valorar clasificando el número de fascículos nerviosos de – (negativo) a +, ++ y +++ (233,234), o bien siguiendo el método utilizado en nuestro trabajo, que fue propuesto por *Ehrle et al* (235), que cuantifica el número de fibras nerviosas observadas dentro de cada fascículo nervioso, clasificándolos como tipo **large** (> 6 fibras), **medium** (de 2 a 5 fibras) y **small** (1 fibra). Así como indicando los ligamentos donde había **ausencia** de fibras nerviosas y aquellos en los que no se encontró tejido o la muestra era insuficiente para su procesamiento.

#### **3.4.2.2 Tinciones**

##### **Hematoxilina-Eosina**

Es un método de tinción de rutina en histología y citología. Es una tinción basada en dos etapas, la primera, una tinción nuclear por un colorante básico (hematoxilina) y la segunda, una tinción citoplasmática por un colorante ácido (eosina). La hematoxilina en combinación con sales de aluminio, hierro o cromo, forma un colorante activo, la hemateína, formada por oxidación de la hematoxilina. Este se usa como colorante nuclear, tiñendo los núcleos de color azul y aportando un buen detalle de los mismos. Por este motivo, se suele usar junto con un colorante citoplasmático, generalmente la eosina, que aporta una gradación entre el rosa y el rojo, a las estructuras y matrices celulares de carácter catiónico. Se consigue así un buen contraste de las preparaciones microscópicas facilitando su observación.

### Tinción de Gallego para fibras elásticas

Se trata de una técnica basada en la Fuschina y una solución de picro-índigo-carmín. En primer lugar, se procesa la muestra desde una solución sensibilizadora, directamente a la solución de Fuschina. Ésta se compone de un colorante básico, la Fuschina de *Ziehl*, asociada a agua destilada, ácido fénico y ácido acético. Se lava la muestra en agua destilada, para continuar procesándose en el medio picro-índigo-carmín, tras un nuevo paso por la solución sensibilizadora. Este colorante está compuesto por solución acuosa de índigo carmín, asociada a ácido pícrico.

El resultado de la técnica pone de manifiesto una tinción, donde las fibras elásticas se tiñen de violeta oscuro y el colágeno, en azul.

### Impregnación argéntica de Llombart

Se basa en una doble impregnación con soluciones de plata concentradas. La primera impregnación sensibiliza al tejido para que, la segunda impregne de manera selectiva las fibras nerviosas. Entre ambas impregnaciones se realiza la reducción con formol sin lavados interpuestos (236).

En primer lugar, se prepara al tejido para favorecer el depósito selectivo de la plata en algunas estructuras. Los sensibilizadores pueden ser de muy diversa naturaleza, aunque en esta técnica se utiliza la plata para ayudar a activar a los sitios de reducción dentro del tejido.

Tras ello se impregna la muestra, consistiendo en el depósito de metales en los elementos tisulares o celulares. El nitrato de plata es el más utilizado debido a la formación de iones de plata simples, o iones complejos tales como diamina de plata o el nitrato de plata amoniacal, que se forma por la adición de hidróxido de amonio a la solución de nitrato de plata.

Por último, se debe convertir la plata ionizada, a plata metálica. Algunos componentes celulares o tisulares tienen la capacidad por sí mismos de hacer dicha reducción y otros elementos requieren de un reductor externo como el formol o la luz para realizar este paso.

Opcionalmente se puede realizar la llamada “entonación áurica” para cambiar el color que resulta del proceso de reducción de la plata.

### Estudios inmunohistoquímicos

En la técnica inmunohistoquímica se usó el anticuerpo directo frente a la proteína S-100 presente en los neurofilamentos, utilizado para el estudio de la presencia o ausencia de estructuras neuronales en los LCAs.

Para la detección inmunohistoquímica de S-100 se sometió a los cortes histológicos a un protocolo inmunohistoquímico que incluyó la incubación con anticuerpo monoclonal frente a S-100 (mouse (4C4.9), MA5-12969, from *Invitrogen™*) y revelado con el kit *Vectastain ABC* (*Vectos Laboratory, Burlingame, California*) siguiendo las instrucciones de los fabricantes.

Brevemente, una vez desparafinados, los cortes histológicos fueron sometidos a una incubación con calor sumergidos en un buffer de citrato 10 mM durante 1 minuto para la recuperación antigénica.

Después, las secciones se lavaron con PBS durante 5 minutos y fueron expuestas a la acción de peróxido de hidrógeno al 3% durante 30 minutos, para bloquear a la peroxidasa endógena.

Tras lavar con PBS e incubar con suero bloqueante durante 20 minutos, se procedió al marcaje con el anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal frente a S-100) mediante incubación a temperatura ambiente *overnight*.

Posteriormente se añadieron, secuencialmente y previo lavado con PBS, el anticuerpo secundario biotinilado durante 30 minutos, el complejo estreptavidina/HRP durante 30 minutos y el cromógeno diaminobenzidina durante 20 minutos más. Por último, los núcleos fueron contrastados con Hematoxilina.

Finalmente, los cortes se lavaron con agua, se deshidrataron con soluciones ascendentes de alcohol (90° y 100°) y se aclararon con xilol. Para terminar, las preparaciones histológicas se montaron con medio de montaje DPX.

La presencia de S-100 se detectó por la presencia de depósitos de coloración marrón mediante observación directa con el microscopio óptico. El resto de estructuras aparecen de color azul debido al contraste nuclear utilizado con Hematoxilina.

### **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Mediante el sistema informático de análisis **IBM® SPSS ver.23.0**, se realizó un análisis estadístico de los datos presentados, tomando un p valor < 0,05 como estadísticamente significativo.

Para analizar las variables cuantitativas, en primer lugar, se usó el test de *Kolmogorov-Smirnov*, para testar la normalidad de las distribuciones de las diferentes variables medidas.

Tras lo cual se realizó un contraste de hipótesis, donde se tomó como hipótesis nula ( $H_0$ ) que no existía asociación entre las variables estudiadas. Se tomó como hipótesis alternativa ( $H_1$ ) que existía asociación entre las variables analizadas.

Para ello, se realizaron pruebas no paramétricas en el análisis de variables con distribución no normal y pruebas paramétricas para el contraste de variables con distribución normal.

Asimismo, en este tipo de variables, se realizó un análisis de correlación, expresado mediante un coeficiente de correlación entre las dos variables estudiadas, para valorar si hay una asociación fuerte o débil, tanto directa (correlación positiva), como inversa (correlación negativa) de las dos variables estudiadas en cada momento.

En el estudio de las variables cualitativas, se analizó por análisis de tablas de contingencia, sirviéndonos del contraste por el test de *Chi-cuadrado* para las variables nominales y la *tau de Kendall* para las variables ordinales.

Si bien nuestro estudio se basó en la correlación del estado de inervación del LCA (tipo de fibras y número de fascículos) con el grado de gonartrosis que presentaban los pacientes, igualmente se realizó un análisis de todos los datos obtenidos, cruzando las



variables estudiadas, con el estado de inervación del LCA y su grado de degeneración histológica.





## **4. RESULTADOS**



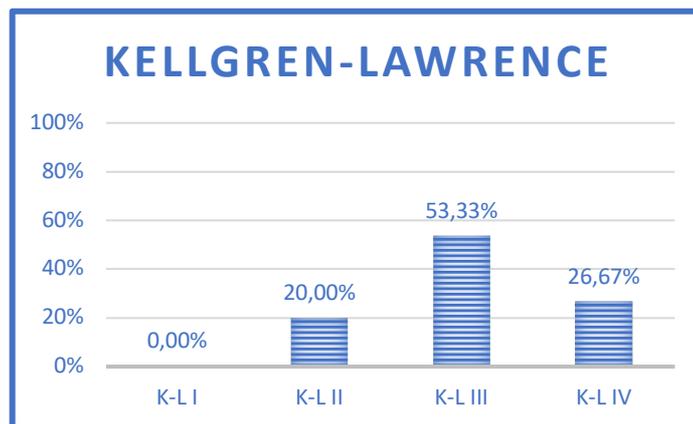
#### 4.1 EVALUACIÓN CLÍNICA Y RADIOLÓGICA DE LA POBLACIÓN

Los resultados de la aplicación de las escalas y cuestionarios para la evaluación clínica y radiológica se describen a continuación.

##### **Clasificación de Kellgren y Lawrence**

La evaluación se realizó aplicando los criterios de la clasificación de *Kellgren* y *Lawrence* (164), que divide a los pacientes en 4 grupos en función de la severidad mediante el análisis de las radiografías en carga anteroposterior y lateral. En el **Gráfico 1** se muestra la distribución de la población de estudio, según dicha clasificación.

**Gráfico 1.-** Distribución de la gonartrosis según la escala de Kellgren-Lawrence



El grupo mayoritario de los pacientes (53,33%) presentaban un grado III de K-L, seguido del grado IV con un 36,67%. Esto quiere decir, que la mayor parte de los pacientes presentaban un grado avanzado de artrosis y la indicación quirúrgica parece correcta.

##### **Escala Visual Analógica (EVA)**

El test de valoración EVA (Escala Visual Analógica) fue evaluado de modo continuo y en intervalos de 2 puntos, para valorar el dolor preoperatorio que presentaba el paciente. La muestra de los 30 pacientes estudiados, presentó una EVA media de  $7,96 \pm 1,97$  puntos y la distribución se estableció de la siguiente manera:

- EVA 0-4: 1 pacientes
- EVA 5-6: 7 pacientes
- EVA 7-8: 9 pacientes
- EVA 9-10: 13 pacientes

Porcentualmente, la mayor parte de los pacientes presentaron un grado de dolor moderado o severo, que también corrobora esta buena indicación quirúrgica.

### ***Índice de Lequesne***

Todos los pacientes se prestaron a cumplimentar las preguntas de este índice donde se evalúa en general la funcionalidad de los pacientes con gonartrosis. Está dividido en 3 bloques, donde se examina de forma independiente el dolor del paciente, la capacidad funcional que presentaban en función de la máxima distancia recorrida y las actividades de la vida diaria que eran capaces de realizar.

La puntuación varía entre un mínimo de 0 y un máximo de 24 puntos en el test global, siendo 8 puntos el máximo establecido en cada uno de sus 3 subapartados (dolor, máxima distancia caminada y actividades de la vida diaria). En el análisis de nuestra muestra, las puntuaciones obtenidas se presentan en la **Tabla 4**.

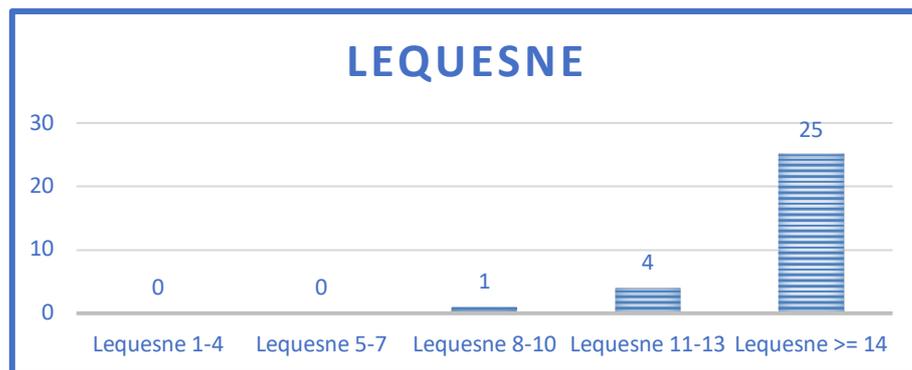
**Tabla 4.- Puntuación obtenida en el Índice de Lequesne**

	<b>LEQUESNE TOTAL</b>	<b>DOLOR</b>	<b>MAXIMA DISTANCIA CAMINADA</b>	<b>ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA</b>
<b>Media</b>	17,52	6,55	4,66	6,31
<b>Mediana</b>	18,50	7,00	5,00	6,50
<b>Varianza</b>	11,53	1,54	4,59	0,92
<b>Desviación Estándar</b>	3,40	1,24	2,14	0,96

La interpretación de este índice, se realiza en intervalos que indican finalmente la capacidad funcional del individuo entrevistando. De este modo los pacientes que

presentan entre 1-4 se les evalúa como una capacidad funcional modesta, entre 5-7 puntos media, 8-10 puntos un deterioro importante, en las puntuaciones entre 11-13 este sería muy importante y finalmente con más de 14 puntos el deterioro funcional que sufre el enfermo sería casi insoportable. Considerando esta interpretación, así se han evaluado los pacientes agrupándolos en subgrupos (**Gráfico 2**).

**Gráfico 2.-** Clasificación de pacientes según los valores del Índice de Lequesne



Como se observa en el gráfico anterior, la mayor parte de los pacientes presentaron un grado máximo de incapacidad funcional obteniendo más de 14 puntos en el cuestionario. Ningún paciente de los analizados presentó un grado de incapacidad modesto o medio.

#### ***Escala WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)***

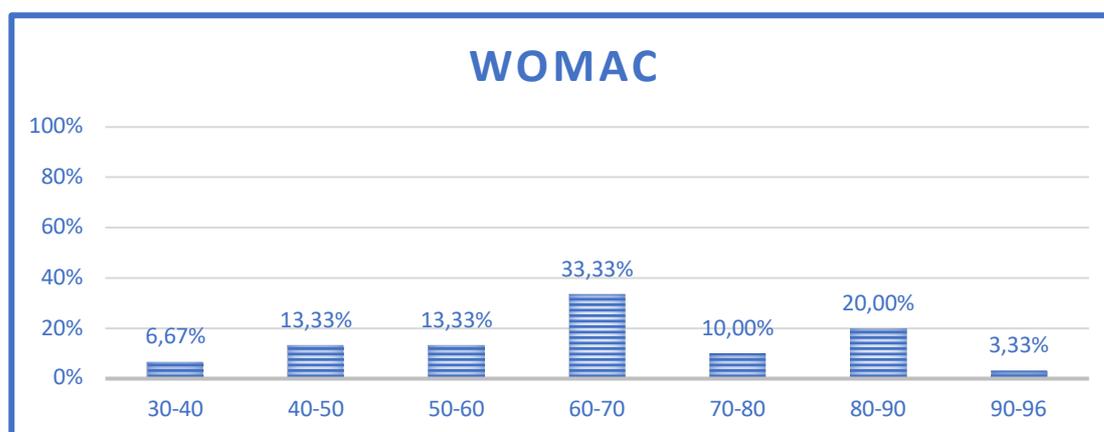
Es un conjunto ampliamente utilizado de cuestionarios estandarizados, utilizados para evaluar el estado de los pacientes con artrosis de rodilla y cadera. Su puntuación varía entre 0 puntos mínimos y un máximo de 96 puntos. Este cuestionario, que está dividido en 3 grandes grupos de preguntas, permite valorar en primer lugar el dolor del paciente (0-20 puntos), en segundo lugar, el grado de rigidez que presenta el enfermo (0-8 puntos) y por último la capacidad funcional del entrevistado (0-68 puntos). Los resultados obtenidos en nuestra muestra se reflejan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.- Puntuación obtenida en la escala WOMAC**

	<b>WOMAC</b>	<b>DOLOR</b>	<b>RIGIDEZ</b>	<b>CAPACIDAD FUNCIONAL</b>
<b>Media</b>	64,03	12,97	4,93	46,41
<b>Mediana</b>	64,00	12,00	5,00	47,00
<b>Varianza</b>	262,61	12,89	3,28	138,75
<b>Desviación Estándar</b>	16,21	3,59	1,81	11,78

La puntuación mínima obtenida fue de 37 y la máxima, que coincide con el máximo de la prueba, de 96 puntos. Para el análisis de los resultados de la escala WOMAC se han clasificado los pacientes en intervalos de 10 puntos. En el **Gráfico 3** se representan las diferentes puntuaciones obtenidas por los individuos estudiados.

**Gráfico 3.- Clasificación de pacientes según los valores de la escala WOMAC**



La distribución de los pacientes en los diferentes grupos de puntuación del test fue muy similar, solamente destacando un mayor número en el grupo comprendido entre los 60-70 puntos, con hasta el 33,33% de los pacientes. En los extremos de las puntuaciones el número de pacientes disminuyó. En conjunto, la mayor parte de los pacientes estaban en el grado de mayor afectación.

## 4.2 ANÁLISIS MACROSCÓPICO

Tras el abordaje y exposición del lecho quirúrgico del LCA, se observó en 18 de las muestras (60% del total), una estructura fibrilar nacarada, que parte del cóndilo femoral externo hacia la meseta tibial, que corresponde a una estructura que se puede considerar como morfológicamente *normal* según *Allain et al.* (231). Se consideraron ligamentos *anormales* por adelgazamiento o esclerosis un total de 8 ligamentos (26,67%). Por último, en 4 pacientes, los hallazgos correspondieron al grado de “*roto*”, en los que el LCA no pudo ser analizado (13,33% del total), por ausencia o deterioro del mismo, tal y como cabría esperar observando los resultados obtenidos en otras series (237). De estos 4 pacientes, en 2 se observó la ausencia del LCA y en 2 pacientes más, el ligamento estaba muy dañado, de manera que fue imposible realizar el procesamiento y análisis del mismo (**Tabla 6**).

**Tabla 6.-** Análisis macroscópico del LCA

<i>Estado macroscópico del LCA</i>	<i>Número (%)</i>
<b><i>Normal</i></b>	18(60%)
<b><i>Anormal</i></b>	8(26,67%)
<b><i>“Roto”</i></b>	4(13,33%)

La mayor parte de los ligamentos analizados presentaron una apariencia normal en la inspección macroscópica.

## 4.3 ANÁLISIS HISTOLÓGICO

### 4.3.1 Análisis histológico de la degeneración

Desde el punto de vista de los **cambios degenerativos** encontrados, los LCA se han clasificado según *Kleinbart et al* en 5 niveles : **normal, leve, medio, moderado y marcado** (232). Los resultados que se obtuvieron en el estudio histológico se resumen en el **Gráfico 4**.

**Gráfico 4.-** Distribución de muestras según los cambios histológicos



El número de muestras totales, fue de 26 (86,67% de todos los pacientes), con 4 ligamentos no analizables por ausencia de LCA o cantidad mínima de tejido (13,33%), como se acaba de señalar.

A continuación, exponemos los resultados del estudio histológico, clasificando los LCA en cinco grupos, atendiendo a su estado de degeneración.

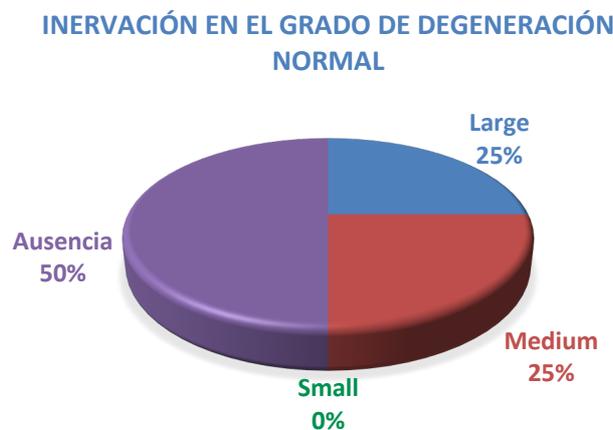
***Nivel normal de degeneración (inalterada):***

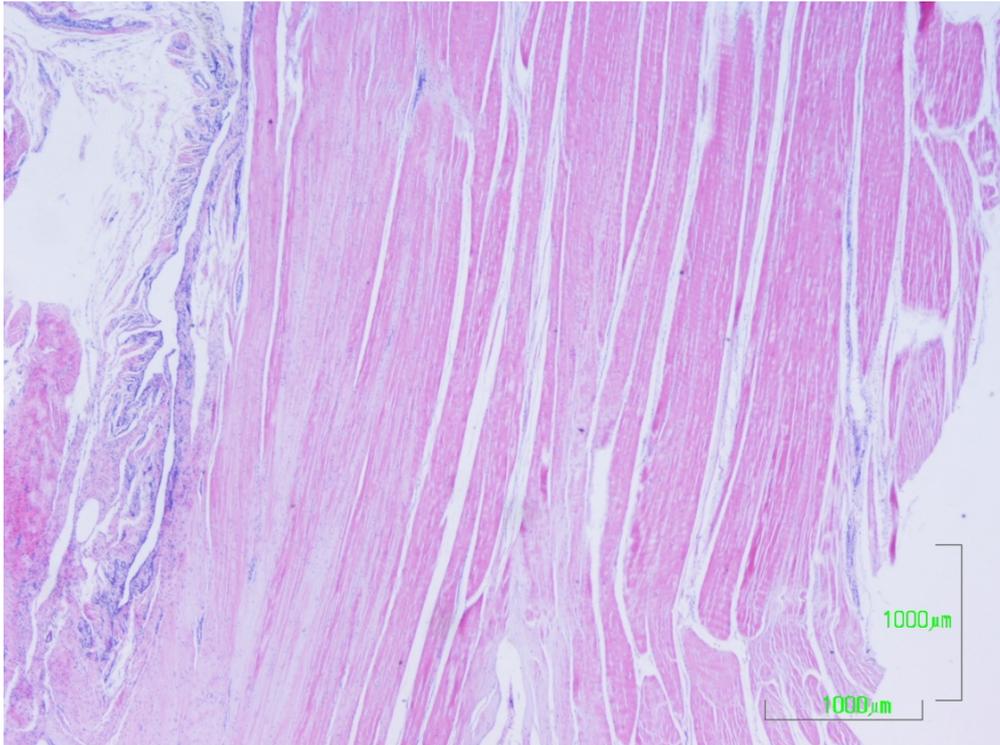
En este grupo, que incluyó 4 casos, se englobaron aquellas muestras en las que no se observaron alteraciones o anomalías en el LCA. El ligamento se encontró muy conservado, constituido por tejido conectivo denso con celularidad normal, fibroblastos aplanados y dispuestos en hileras, repartidos entre las fibras colágenas (**Figura 13-15**). Los LCA normales presentaron una estructura multifibrilar, compuesta por tejido conectivo denso o tejido conectivo fibroso, donde los haces de colágeno se dispusieron de forma paralela y estaban alineados en la dirección de la tensión.

En todos los casos de este grupo la sinovial estaba conservada y notablemente vascularizada. Existió el predominio de una red de capilares de pequeño diámetro, frente a los vasos de pared gruesa y mayor diámetro (**Figura 16**).

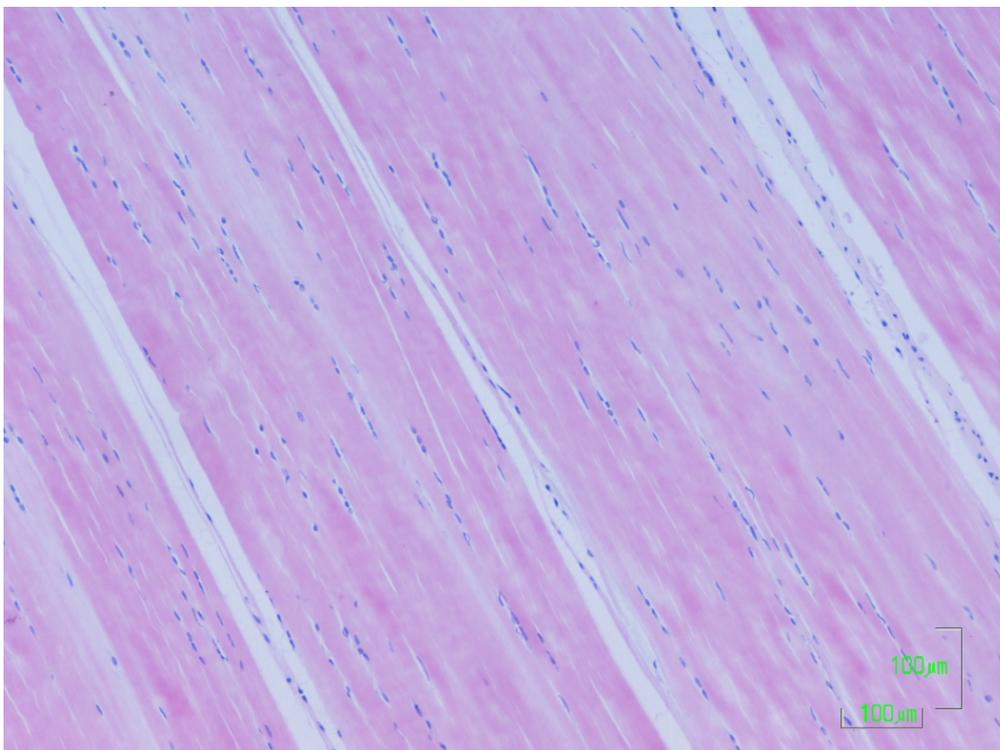
En relación a la inervación (**Gráfico 5**) se encontró una media de fascículos nerviosos de 4 (+/- 4,60), con variabilidad en cuanto al tipo de fibras observadas. En el 50% de los casos de este grupo si se encontró tejido nervioso (fibras tipo *medium* y *large*) (**Figura 17-19**), mientras que el otro 50%, la inervación fue inexistente. La presencia de fascículos nerviosos siempre estuvo asociada a zonas vascularizadas, de hecho, los paquetes nerviosos que observamos, se encontraban en proximidad a vasos sanguíneos (**Figura 17-19**).

**Gráfico 5.-** Inervación de los LCA en el grado de degeneración normal

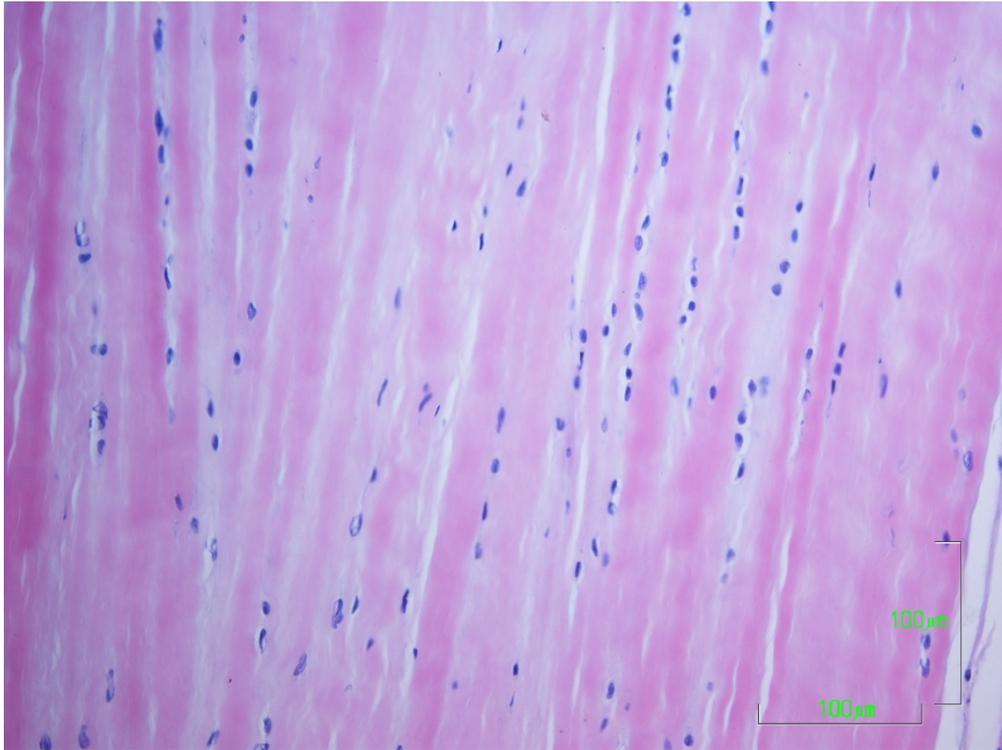




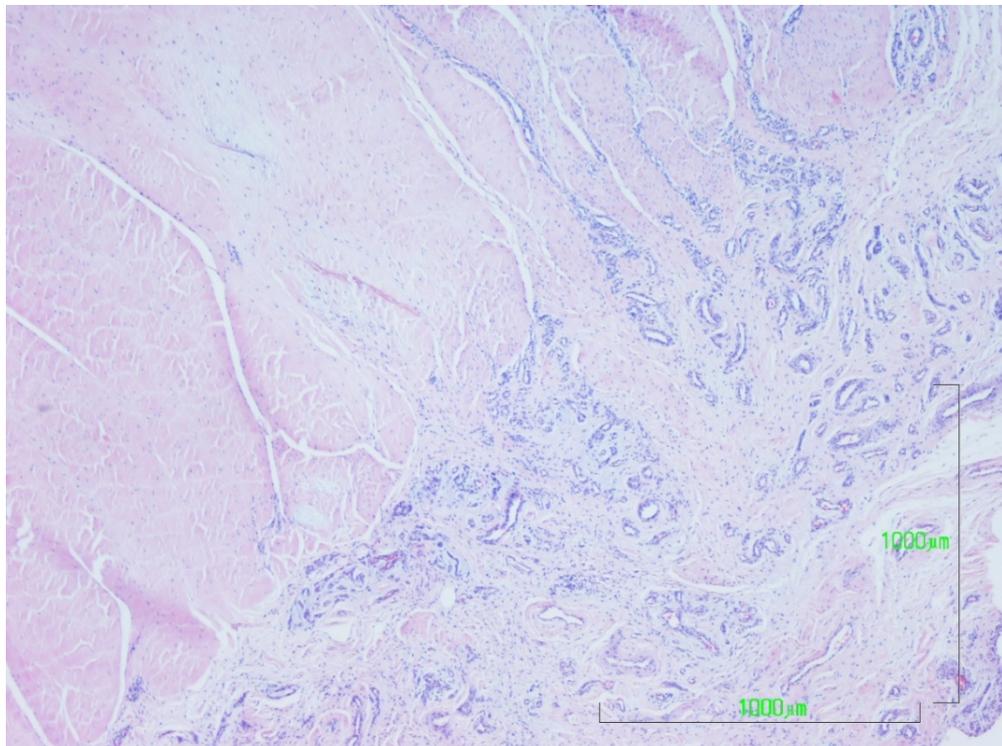
**Figura 13.-** Microfotografía panorámica de una sección longitudinal del ligamento en el que presenta una disposición de las fibras colágenas paralelas entre sí y muy compactas. En el lado izquierdo aparece la sinovial. 2x (H-E)



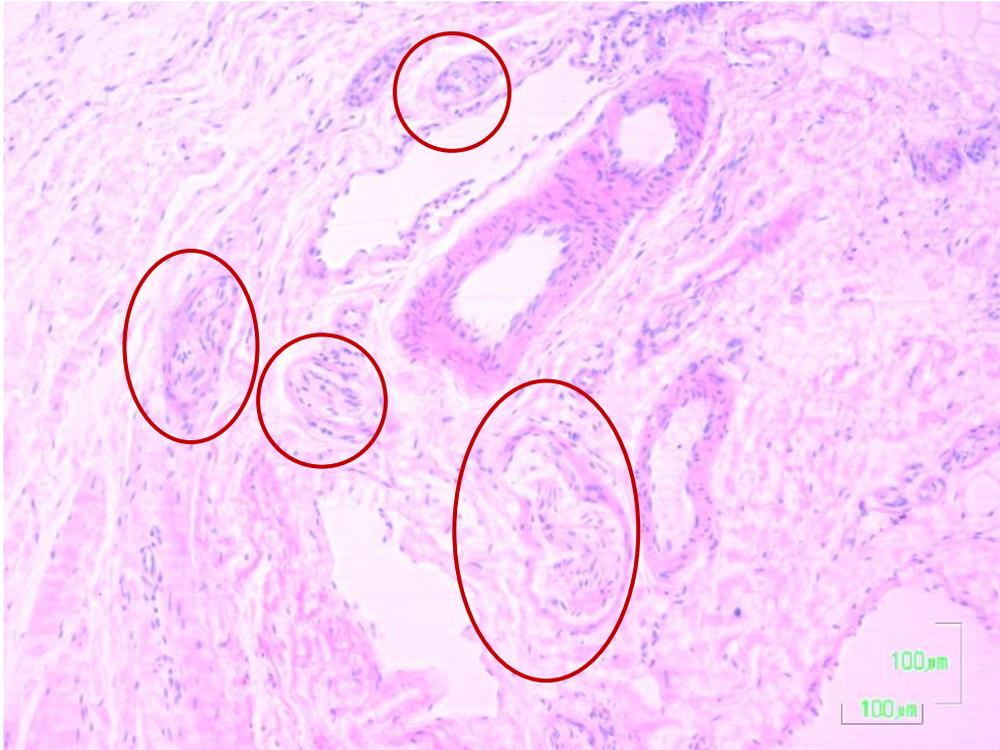
**Figura 14.-** Disposición altamente organizada y compacta de las fibras colágenas. Fibroblastos aplanados dispuestos entre las fibras. 10x (H-E)



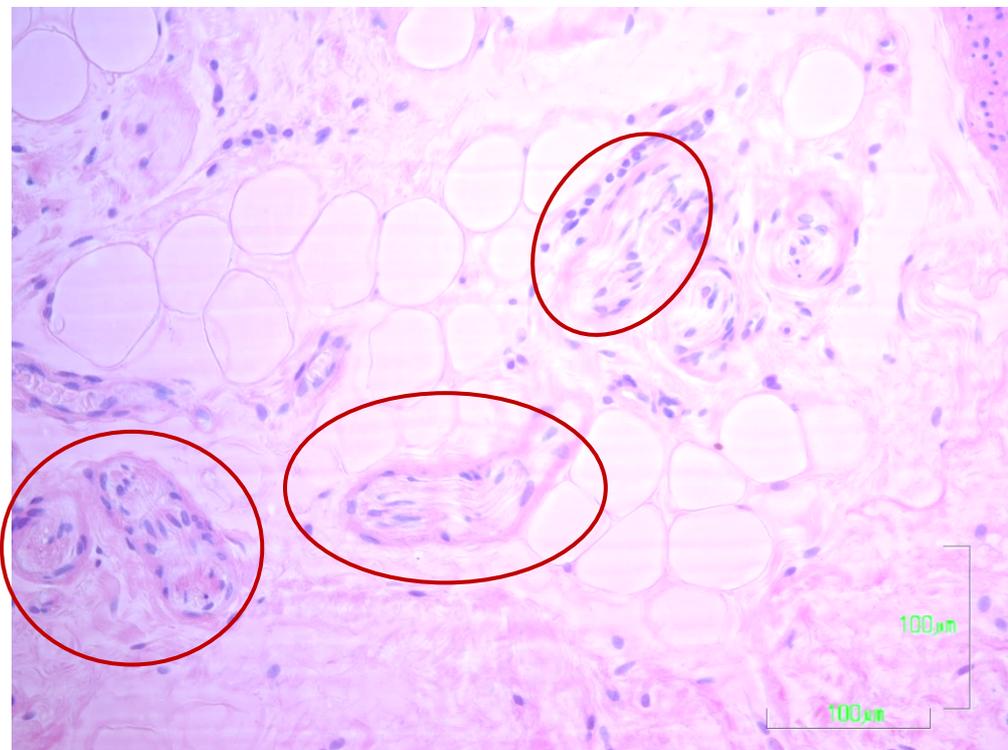
**Figura 15.-** Detalle de la disposición en haces paralelos de las fibras colágenas íntimamente unidos con hileras de fibroblastos aplanados repartidos entre ellos. 20x (H-E)



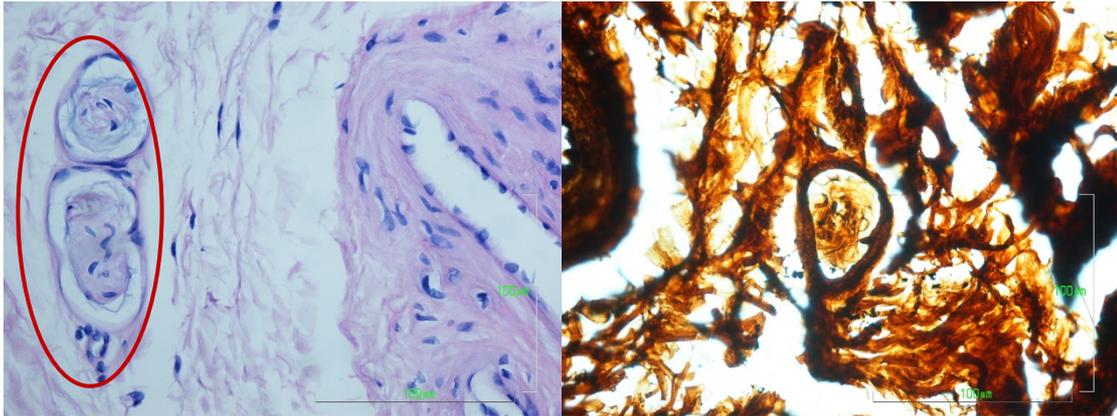
**Figura 16.-** Presencia de la envoltura sinovial, altamente conservada con elevada vascularización, con predominio de pequeños vasos. 4x (H-E)



**Figura 17.-** Microfotografía que muestra la relación entre la presencia de vasos en asociación a fascículos nerviosos (círculo). Imagen correspondiente a la zona de la sinovial. 10x (H-E)



**Figura 18.-** Detalle de un grupo de fascículos nerviosos rodeados por tejido conectivo laxo y tejido adiposo. 20x (H-E)



**Figura 19.-** Fascículos nerviosos en proximidad a un vaso sanguíneo de gruesa pared. A) H-E, B) plata. 40x

#### ***Nivel leve de degeneración***

Dentro de este grupo, con un total de 6 ligamentos, se englobaron aquellos casos en los que se detectó alguna pequeña y aislada zona de carácter degenerativo del ligamento. En general, en estos casos el ligamento presentó una apariencia conservada, constituido por tejido conectivo denso compuesto por fibras de colágeno orientadas y compactas (**Figura 20**).

El componente celular, formado por fibroblastos, no mostró alteraciones, presentando una morfología alargada normal, encontrándose dispuestos entre las fibras (**Figura 21**); salvo alguna zona puntual de algún caso, en la que el componente celular se encontró reducido en número o presentó diferencias morfológicas, apareciendo con forma redondeada, similar a condroblastos. Este cambio en la morfología celular implicaría una degeneración de tipo condroide, en la que encontramos condroblastos y fibroblastos de morfología ovoide, en asociación con una menor densidad de haces de fibras de colágeno. Además, la organización de las fibras fue mucho menor (**Figura 22**).

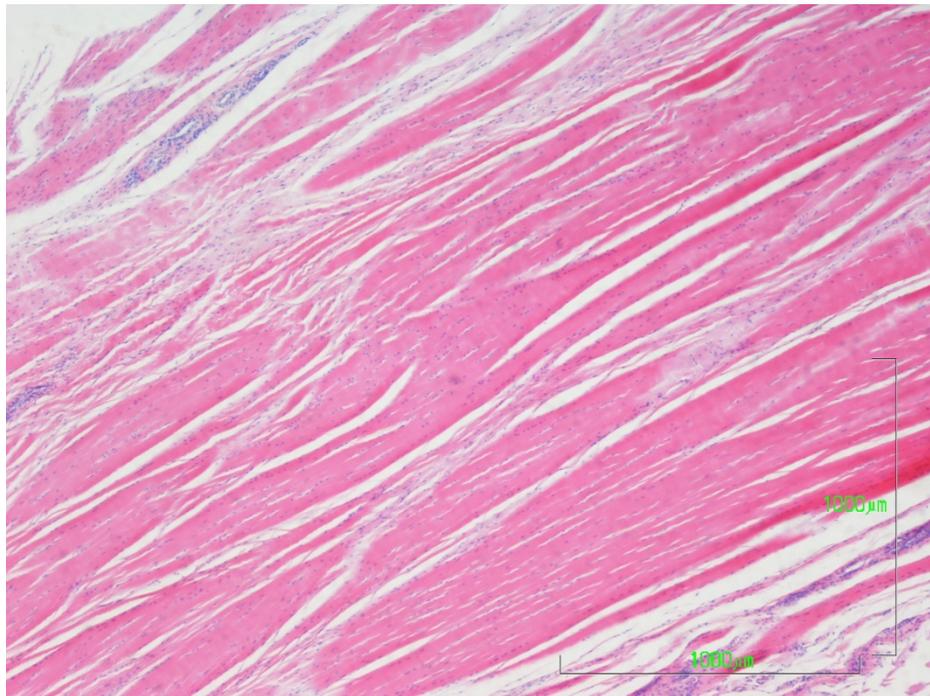
Dentro de las escasas y focales alteraciones del tejido encontradas, se apreciaron calcificaciones periféricas en la zona de inserción del fémur (**Figura 23 y Figura 24**).

Otra respuesta tisular observada en uno de los casos, correspondió a una reacción basófila en la zona de inserción en el fémur (**Figura 25**), limitándose a una zona con desarrollo de tejido mucoide. Este tejido adquirió una apetencia tintorial diferente debido a la secreción celular del tejido mucoso. El tejido mucoide correspondió a un tejido conectivo laxo en el que predominó la sustancia fundamental amorfa, que es la que adquiere esa coloración basófila (**Figura 25**). El resto del ligamento presentó tejido conectivo denso bastante conservado. Existieron zonas de tejido conectivo laxo y tejido adiposo. Respecto a la presencia de sinovial, esta se encontraba preservada en todos los casos pertenecientes a este grupo. La sinovial presentó una gran vascularización, con presencia de vasos tanto de gruesas paredes, correspondientes a arteriolas, como capilares, ya con diámetros menores (**Figura 26**).

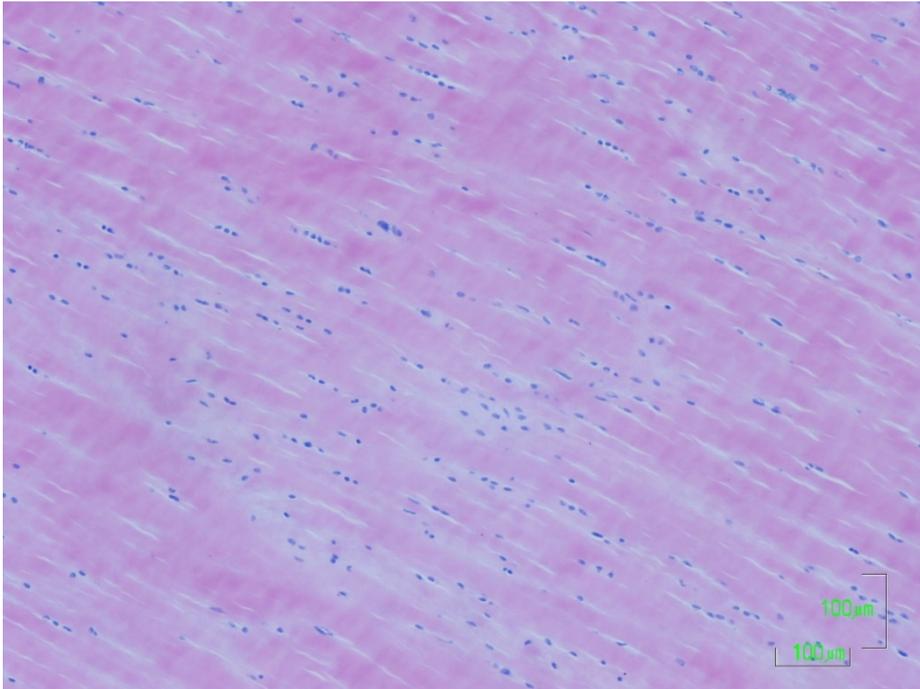
En relación a la vascularización, estas muestras presentaron una destacada vascularización, no solo en relación con la sinovial sino también en el tejido conectivo y en el tejido adiposo, presente también en algunos casos. En estos casos predominaron los vasos de pequeño diámetro.

Cabe destacar, la homogénea y notable inervación presente en todos los casos de este grupo (**Figura 27-33**), salvo la excepción de un caso, en el que no se pudo detectar ningún fascículo nervioso (16,67%). La inervación fue tal, que en uno de los casos se llegó a contabilizar hasta 20 fascículos nerviosos. La media de fascículos nerviosos presentes en este grupo fue de 6,50 (+/- 7,26). En este caso, predominaron los fascículos nerviosos que presentan numerosas fibras nerviosas, siendo en su mayoría clasificados como *large* (66,67%) (**Figura 31-33**). Asimismo, también aparecieron fibras tipo *medium* en el 16,67% de los casos (**Gráfico 6**). La inervación estuvo en íntima relación con los vasos sanguíneos de gruesas paredes, apareciendo casi siempre en la proximidad de éstos.

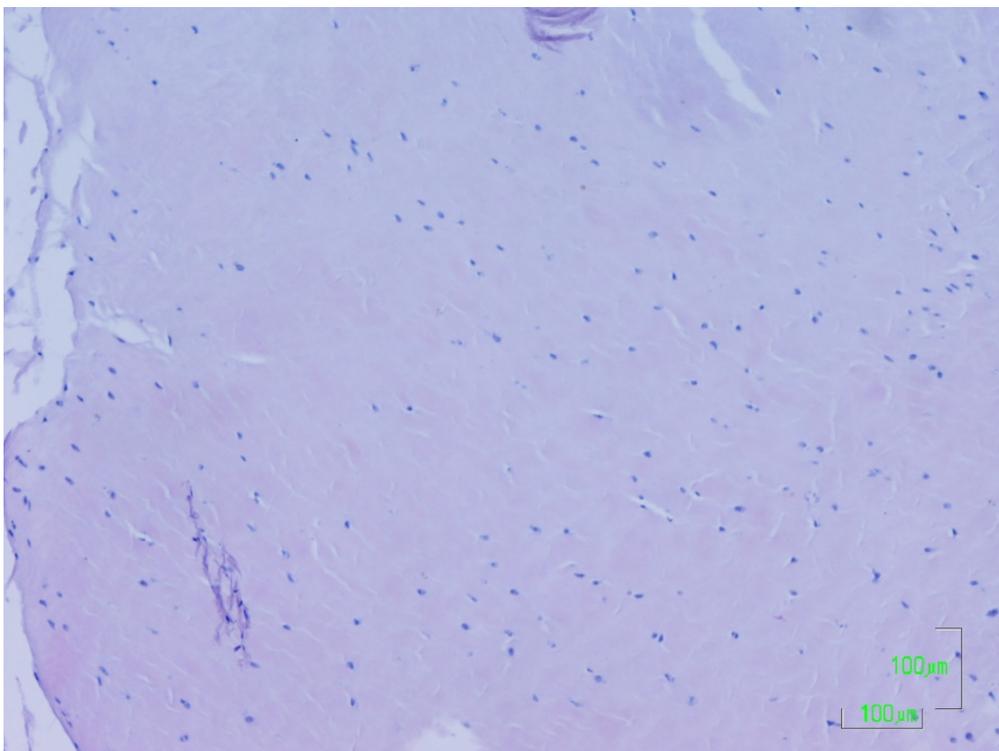
**Gráfico 6.- Inervación de los LCA con degeneración leve**



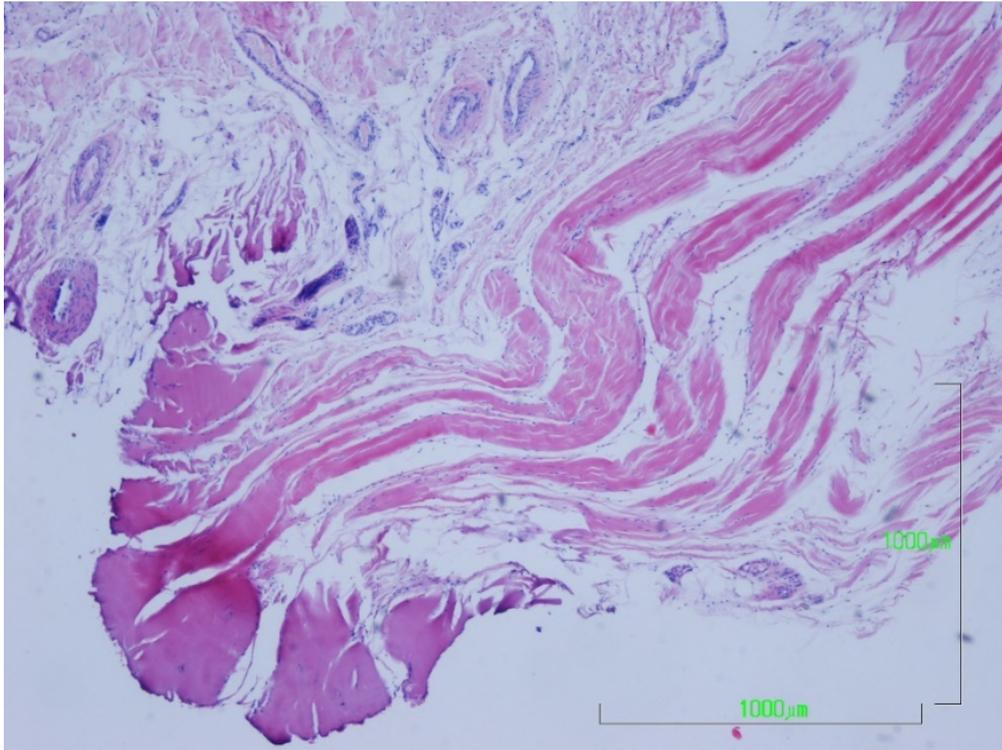
**Figura 20.- Microfotografía panorámica de un ligamento normal donde las fibras de colágeno se encuentran altamente compactadas. 4x (H-E)**



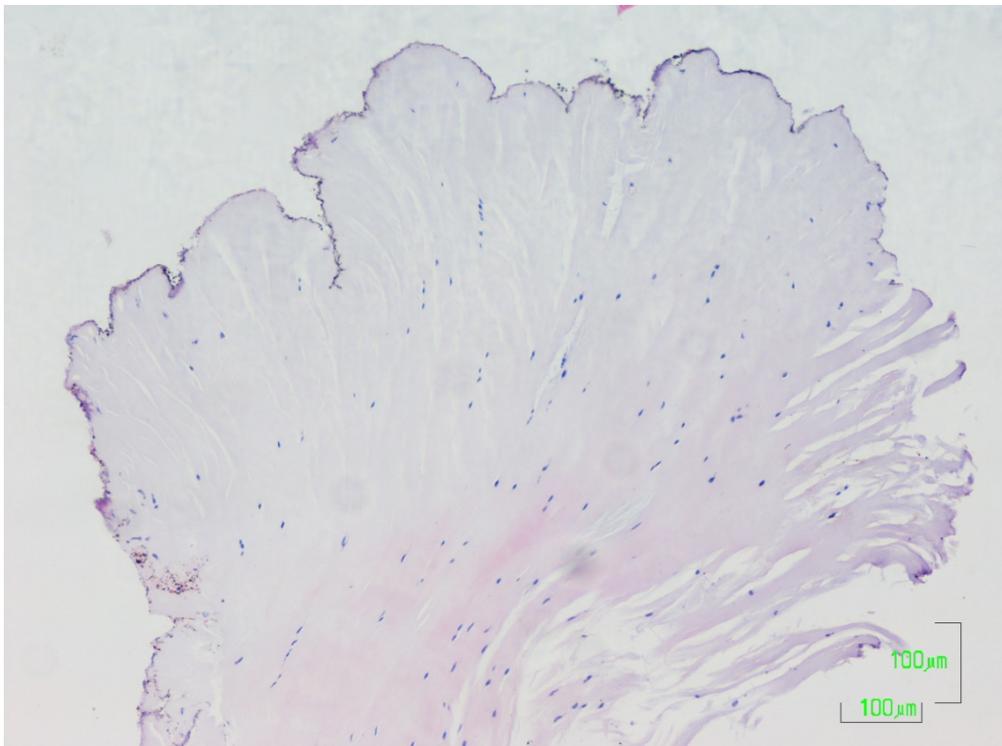
**Figura 21.-** Disposición de los fibroblastos entre las fibras de colágeno con una disposición paralela.10x (H-E)



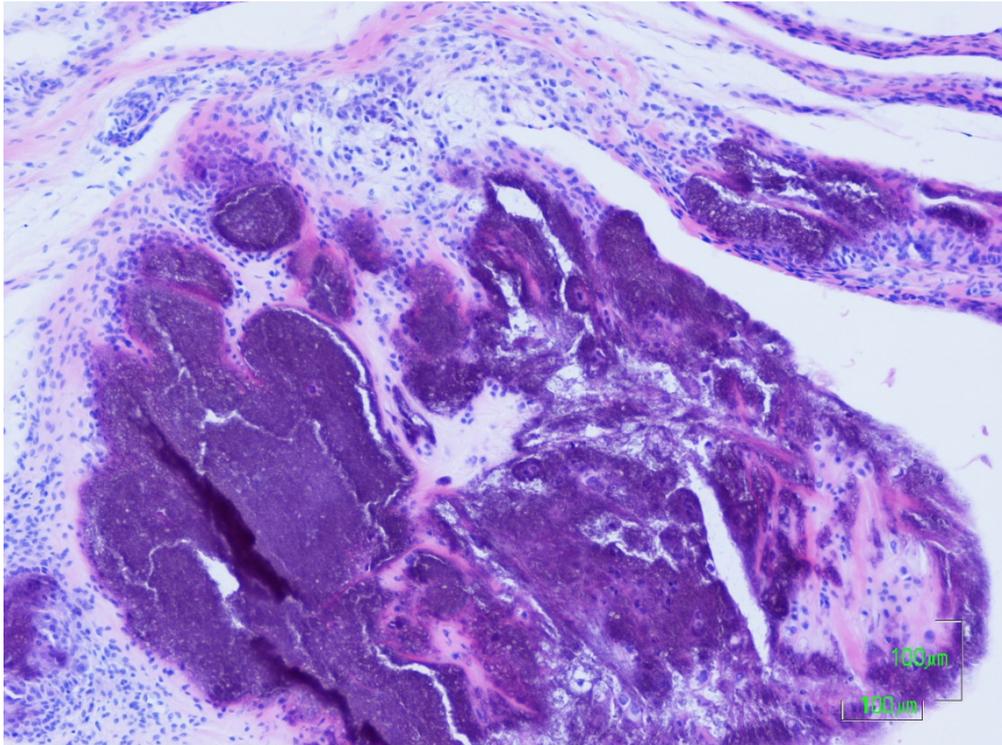
**Figura 22.-** Detalle de un tejido condroide, donde las células se presentan de forma ovoide y la matriz extracelular es amorfa, pudiendo apreciar la ausencia de disposición paralela entre fibras colágenas. 10x (H-E)



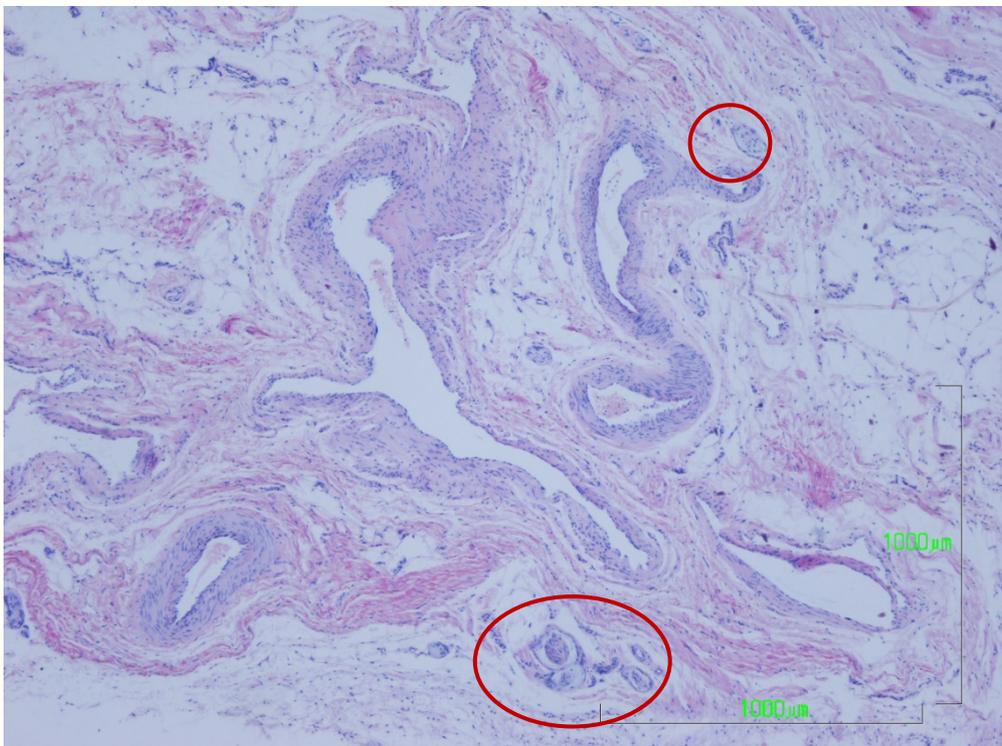
**Figura 23.-** Panorámica de la zona de inserción del fémur que presenta diferencias tintoriales, signo de calcificaciones tisulares. 4x (H-E)



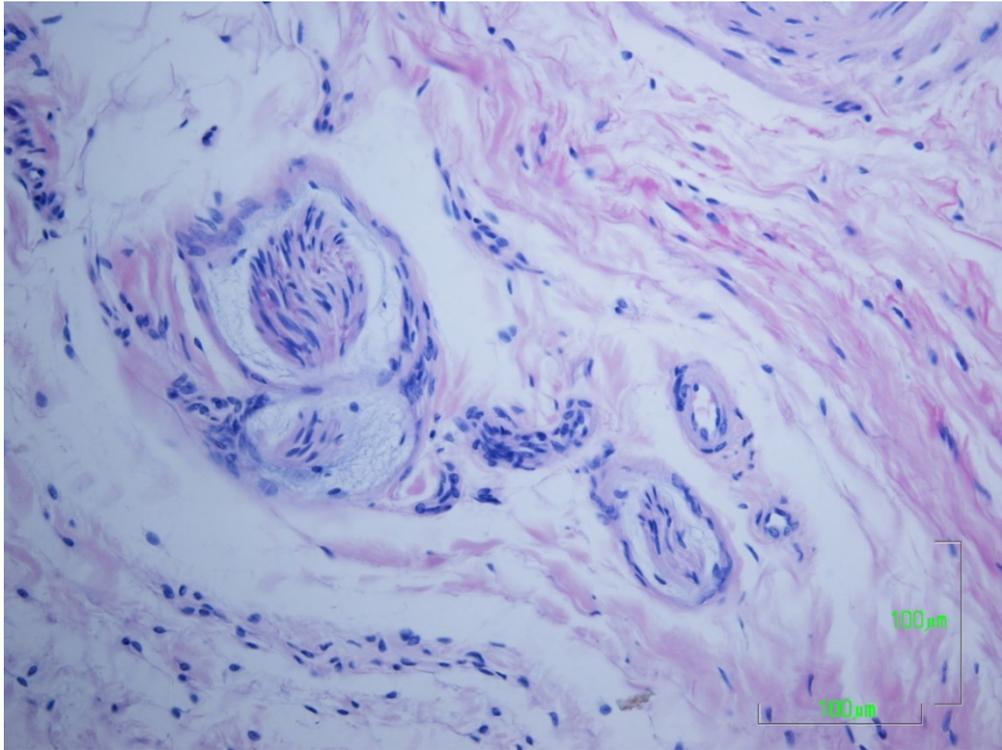
**Figura 24.-** Zona de inserción del fémur que presenta escaso componente celular, de aspecto ovoide, junto con pobre componente fibrilar. 10x (H-E)



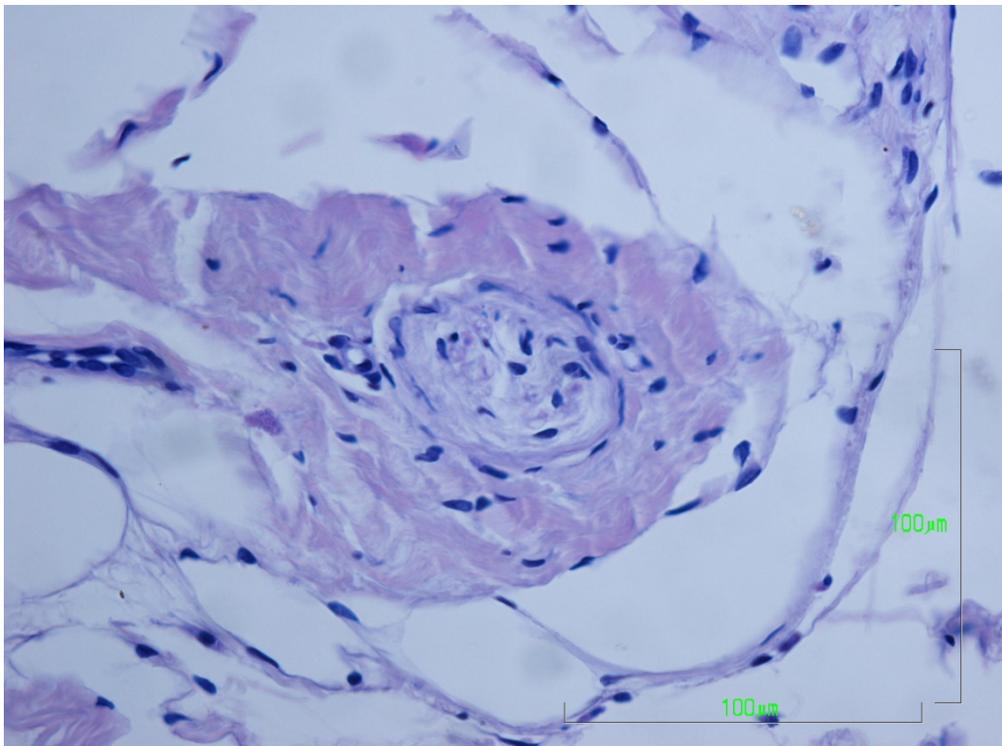
**Figura 25.-** Detalle de una zona donde se ha desarrollado tejido mucoide. 10x (H-E)



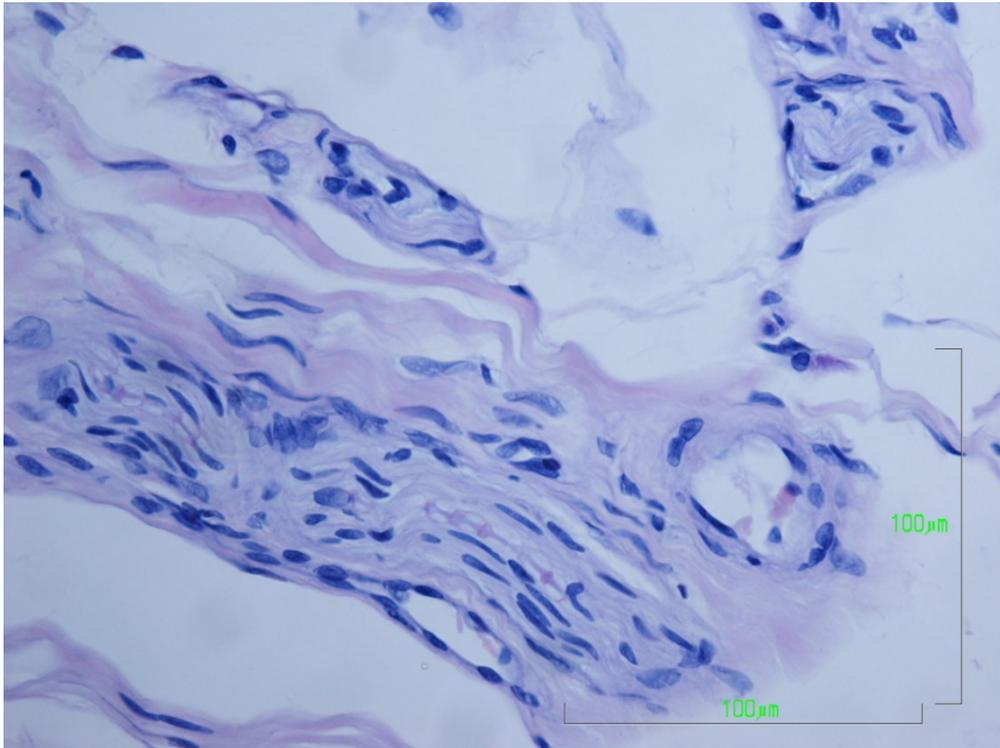
**Figura 26.-** Microfotografía correspondiente a la envoltura sinovial conservada. Se aprecia una elevada vascularización, presencia de vasos de grandes luces y gruesas paredes, además de paquetes nerviosos (círculo). 4x (H-E)



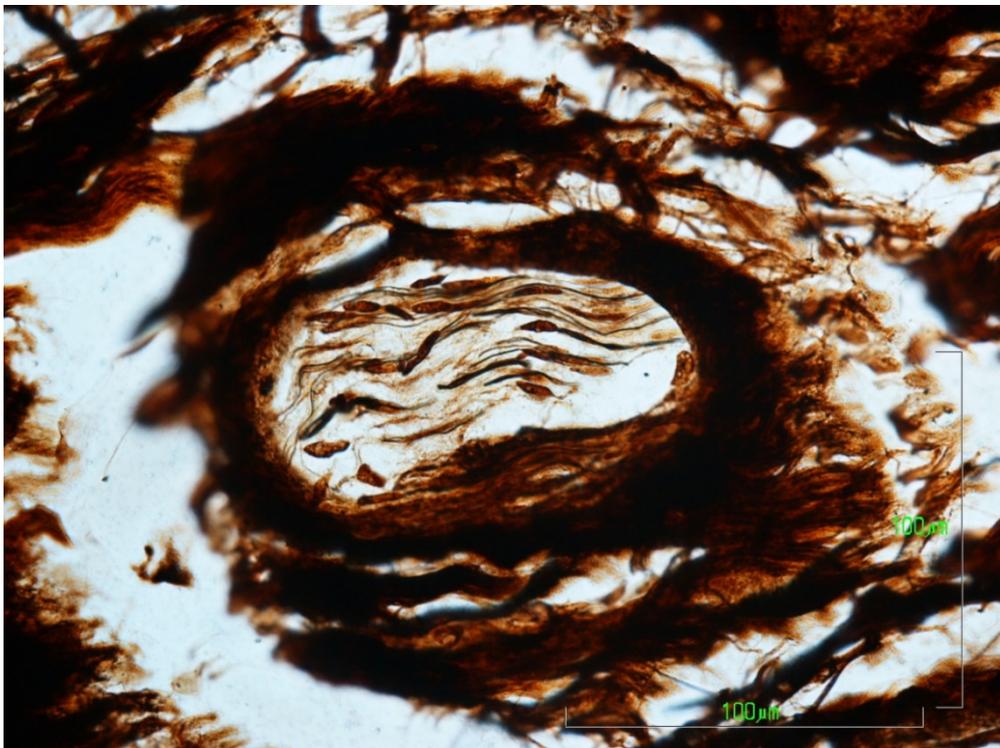
**Figura 27.-** Detalle de tres fascículos nerviosos en proximidad a un vaso sanguíneo rodeados del tejido adiposo de la sinovial. 20x (H-E)



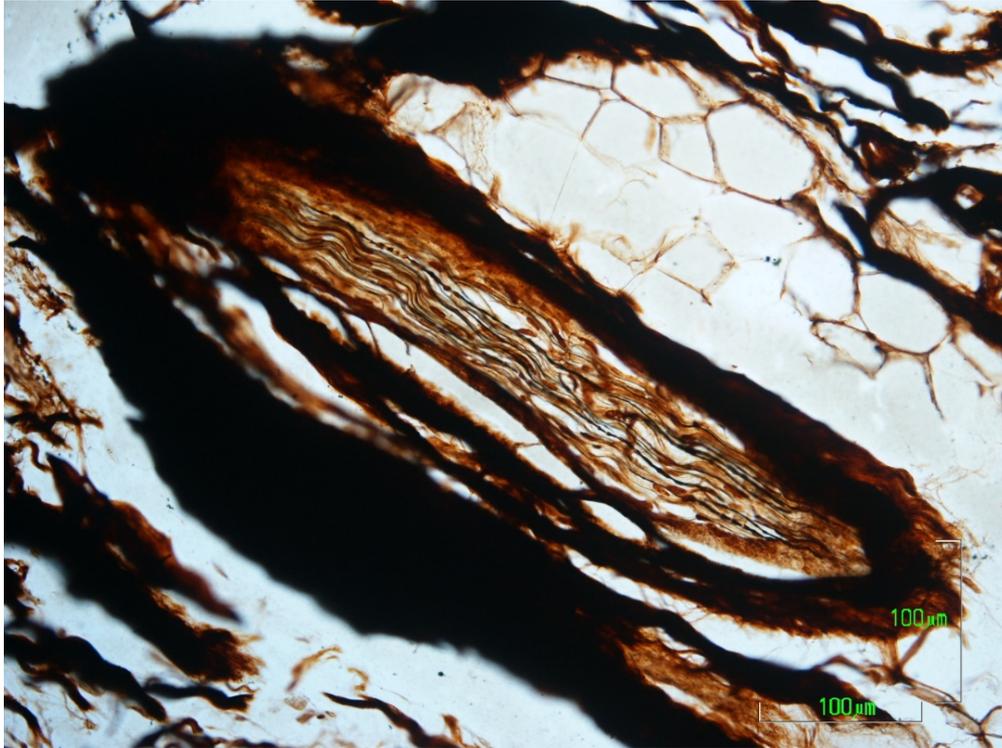
**Figura 28.-** Detalle a gran aumento de un corte transversal de un fascículo nervioso rodeado de tejido adiposo. 40x (H-E)



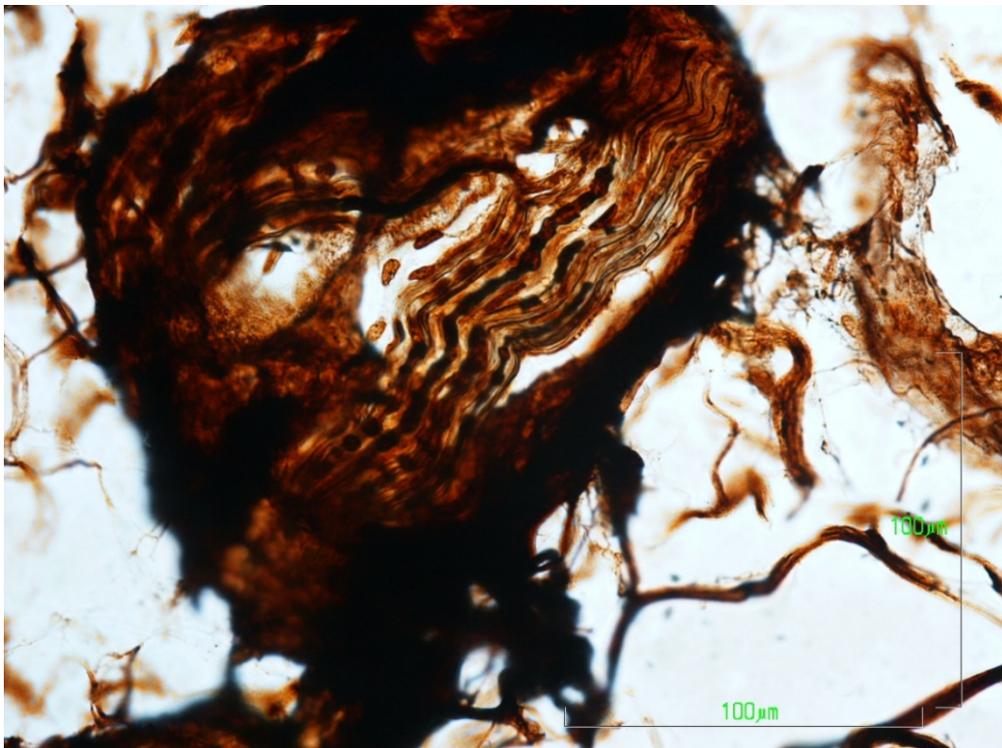
**Figura 29.-** Detalle de varios fascículos nerviosos con cortes tanto transversales como longitudinales, en proximidad a un vaso sanguíneo. 40x (H-E)



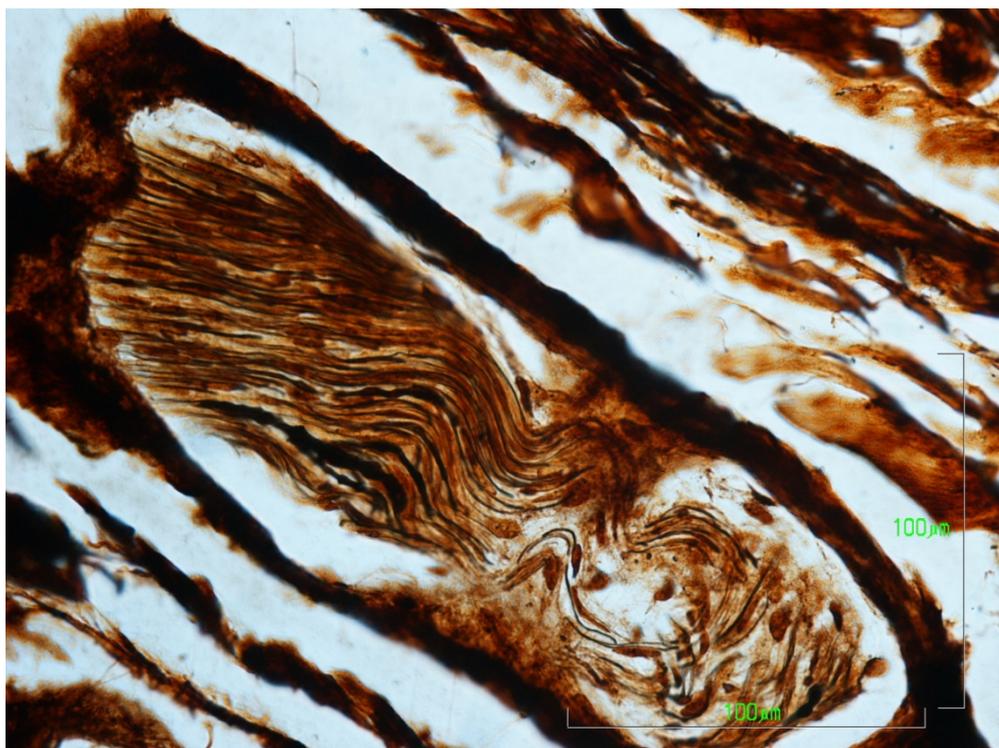
**Figura 30.-** Detalle de las fibras nerviosas revelada con la tinción basada en impregnación argéntica. 20x



**Figura 31.-** Detalle de un corte longitudinal de un fascículo nervioso donde se aprecian numerosas fibras nerviosas. 40x (Impregnación argéntica)



**Figura 32.-** Detalle a gran aumento de un corte longitudinal de un paquete nerviosos constituido por numerosas fibras nerviosas. 40x (Impregnación argéntica)



**Figura 33.-** Detalle del elevado número de fibras nerviosas y su alta compactación en un paquete nervioso con corte longitudinal. 40x (Impregnación argéntica)

### ***Nivel medio de degeneración***

Dentro de este grupo se recogieron aquellos casos, un total de 7 que, atendiendo a la clasificación establecida, presentaban cambios histológicos en varios campos, ya no siendo considerada una alteración focal, reducida a una zona muy concreta y pequeña.

Se pudieron encontrar diferentes estadios de degeneración mucoide, en donde la diferencia estuvo, en cómo de alterada se encontraba la disposición de los haces de fibras colágenas, partiendo de una degeneración leve, cuando había una escasa alteración en la disposición de los haces de fibras colágenas manteniendo aún el paralelismo entre ellas, hasta encontrar un estadio de degeneración mucoide muy extendida, en el cual se detectó una pérdida total de la estructura fibrilar y de la integridad de los haces. La respuesta tisular que predominó en estos casos, fue la alteración del tejido conectivo de forma que las fibras colágenas eran más escasas y fueron sustituidas por una sustancia amorfa, sobre

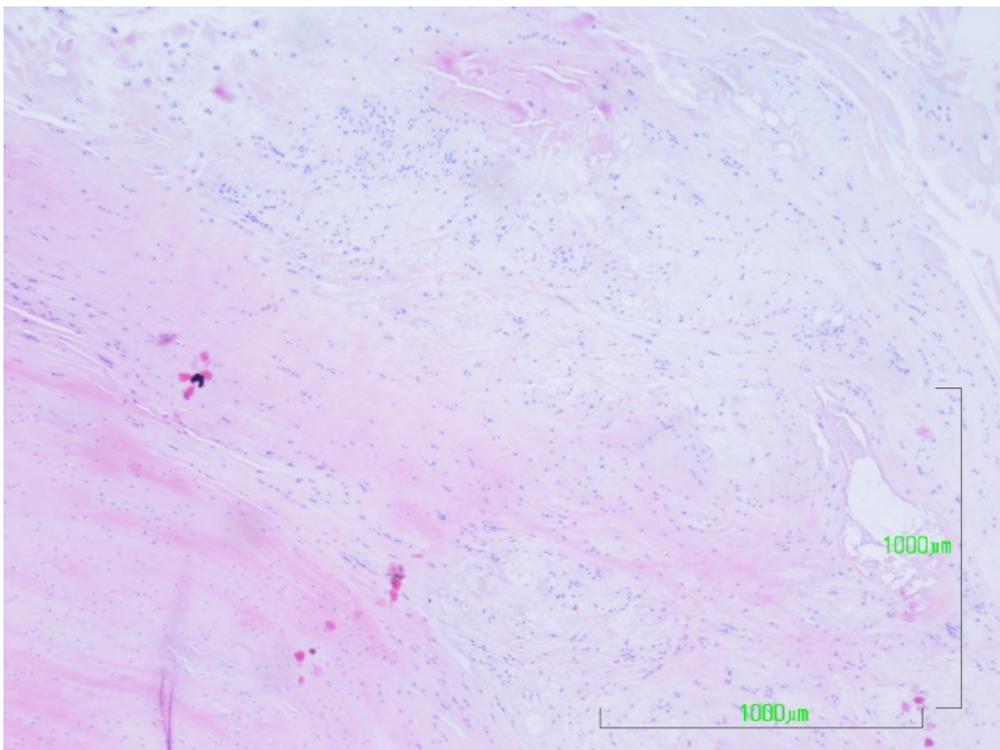
todo en la zona central del ligamento, desarrollando una degeneración mucoide (**Figura 34**).

En la zona de anclaje al fémur encontramos degeneración condroide (**Figura 35**). El tejido condroide presentó alguna zona espumosa focal sin celularidad derivando en una degeneración mucoide. Estos casos, fueron los únicos en el que se detectaron pequeños focos de componente inflamatorio. En este grupo, encontramos también un cambio en la morfología celular, encontrando células más redondeadas, siendo de características condrocitaria. Se detectaron casos de degeneración condroide (**Figura 36**) en zonas laterales de la muestra, con desarrollo de condronas hiperplásicas y pequeñas zonas de degeneración mucoide. En uno de los casos, aparecieron luces dentro del tejido conectivo, cuya morfología recuerda a la formación de pequeños quistes. Estas formaciones quísticas se encontraron asociadas a reacciones hiperplásicas (**Figura 37 y Figura 38**). De forma generalizada, existió sinovial, la cual se encontraba muy conservada, no mostrando signos patológicos. Encontramos una elevada vascularización, compuesta tanto por vasos de grandes luces y gruesas paredes, como por vasos de pequeño diámetro (**Figura 39 y Figura 40**).

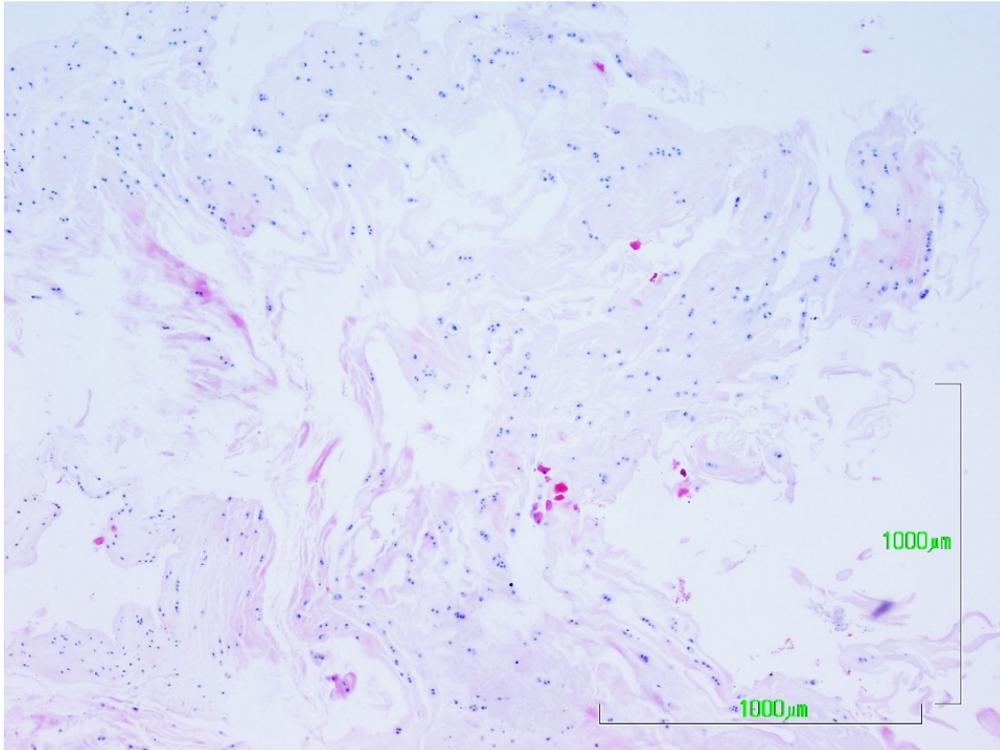
Referente a las estructuras nerviosas, éstas se encontraron en la proximidad de los vasos presentes en la sinovial. La media encontrada en cuanto a fascículos nerviosos fue de 3,86 (+/- 3,13). Destacar, que en este grupo la inervación fue más heterogénea (**Gráfico 7**), encontrando fascículos nerviosos clasificados como: *large* (57,14%) (**Figura 41 y Figura 42**), *medium* (14,29%) (**Figura 43 y Figura 44**), incluso uno de los casos *small* (14,29%) y el caso más extremo, en el que no se detectó inervación (14,29%). Esta heterogeneidad puede ser un signo de degeneración nerviosa.

**Gráfico 7.-** Inervación de los LCA con degeneración media

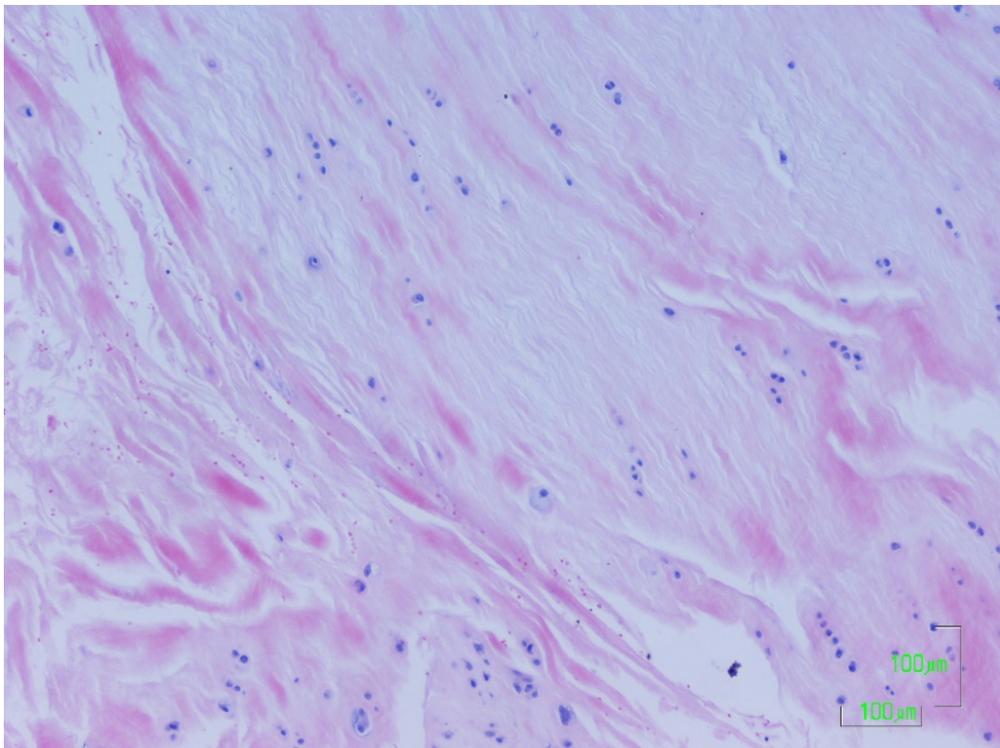
**INERVACIÓN EN EL GRADO DE DEGENERACIÓN MEDIO**



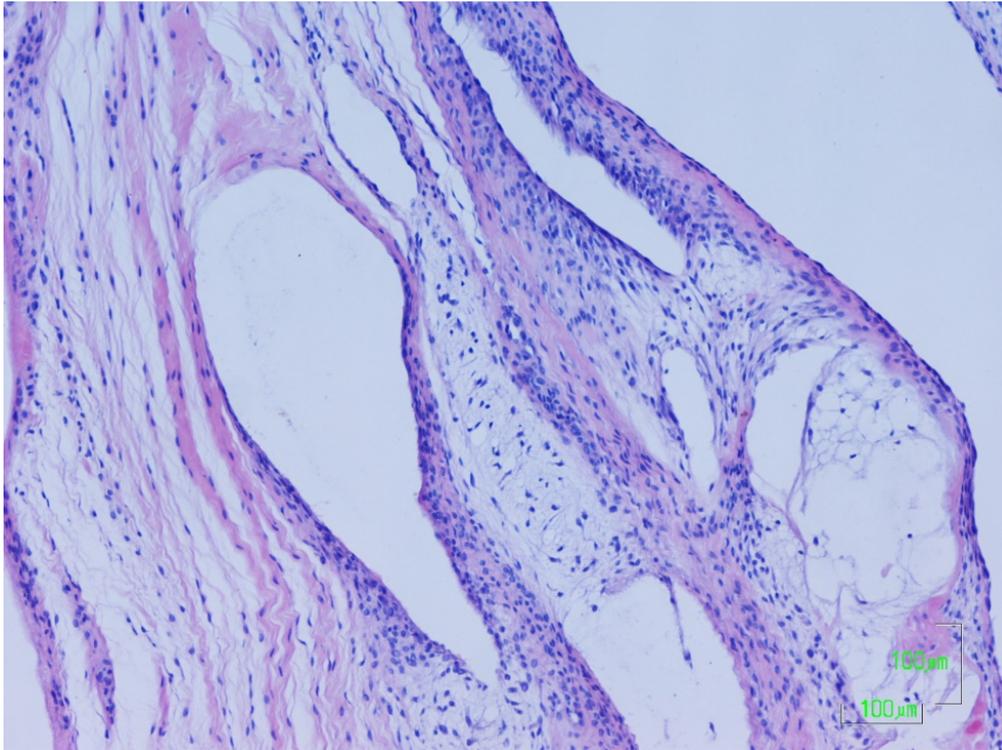
**Figura 34.-** Microfotografía que muestra una zona de degeneración focal mucoide en transición con zonas de distribución paralela de las fibras de colágeno.4x (H-E)



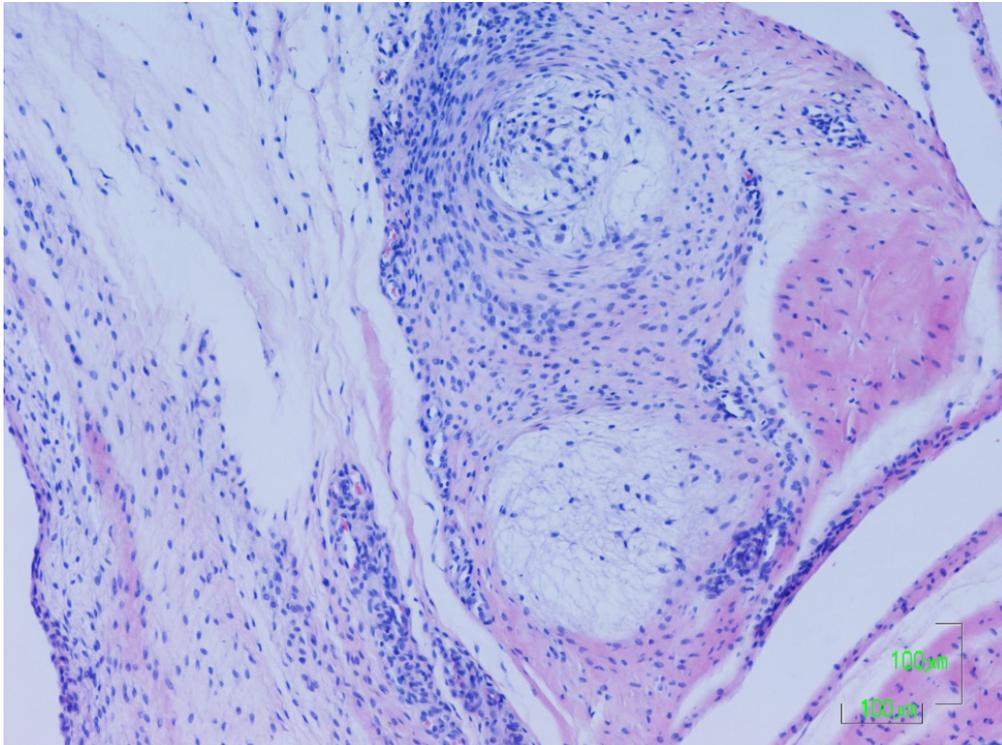
**Figura 35.-** Imagen histológica que refleja una degeneración de tejido condroide, con pérdida la de organización fibrilar y células de morfología condrocitaria. 4x (H-E)



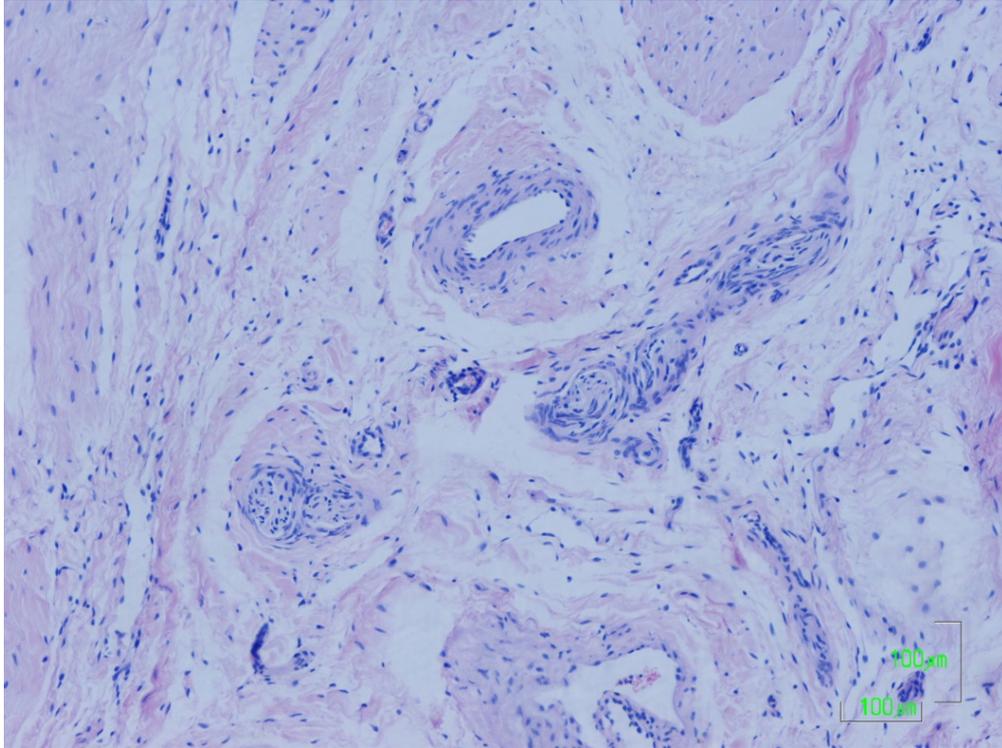
**Figura 36.-** Detalle de una degeneración focal condrocitaria, con desarrollo de condronas hiperplásicas en asociación a una sustancia amorfa. Aún se mantiene cierto paralelismo de las fibras de colágeno. 10x (H-E)



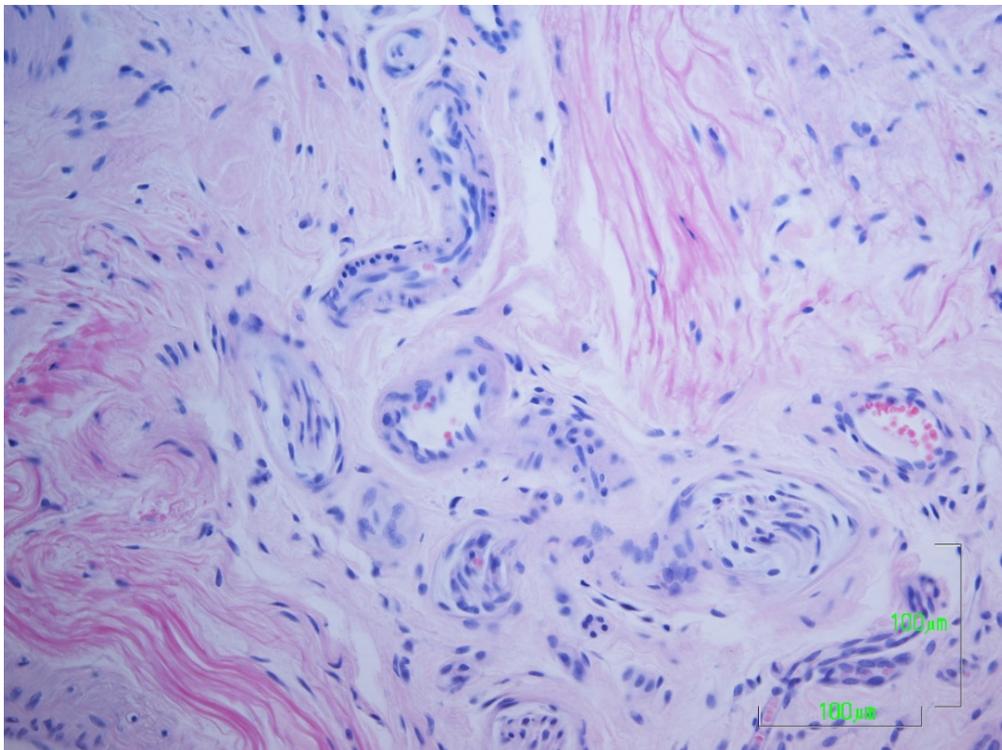
**Figura 37.-** Detalle deformaciones quísticas en asociación a una respuesta hiperplásica. 10x (H-E)



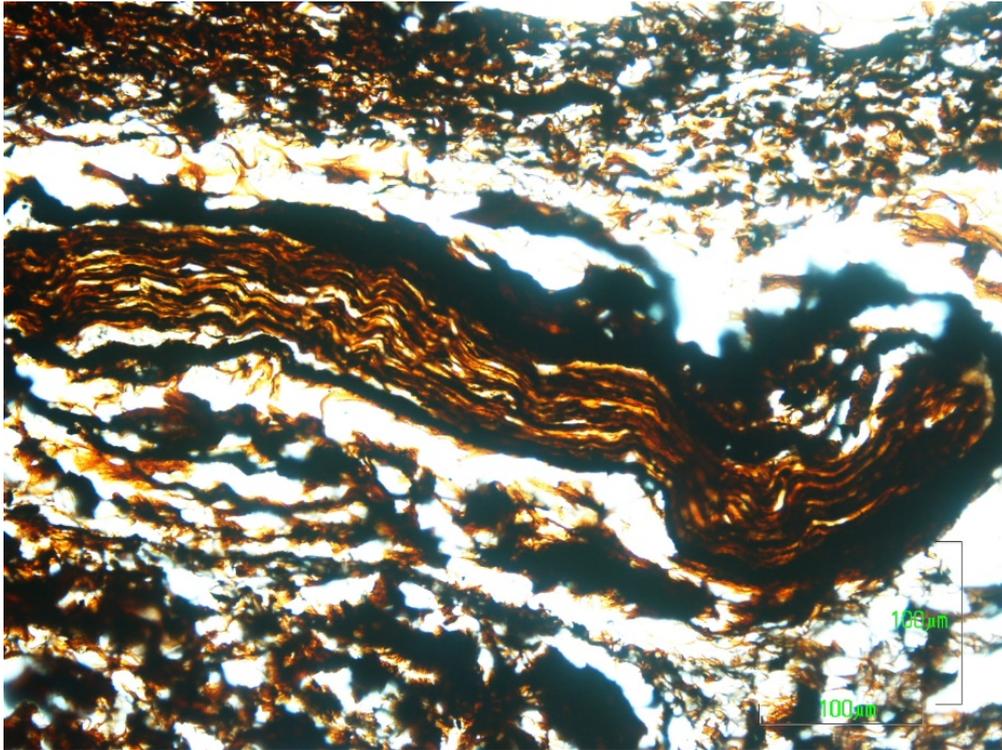
**Figura 38.-** Detalle de formaciones quísticas con un tejido de elevado componente celular. 10x (H-E)



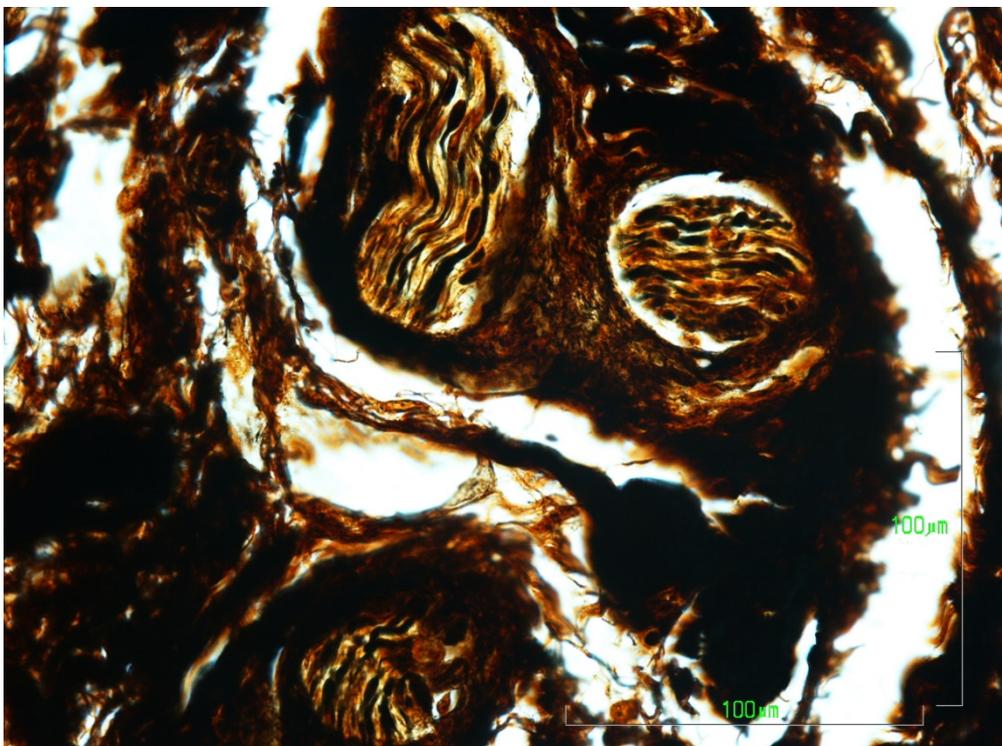
**Figura 39.-** Detalle de la vascularización del tejido de la sinovial con presencia de fascículos nerviosos en la proximidad. 10x (H-E)



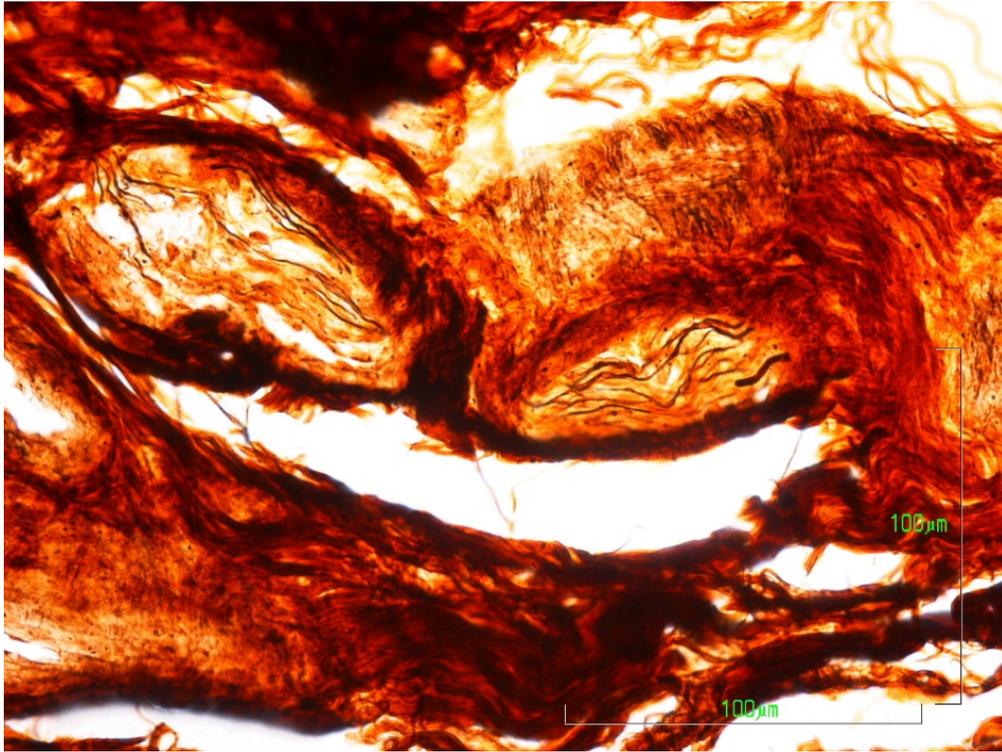
**Figura 40.-** Detalle a gran aumento de vasos de pequeño diámetro en asociación a estructuras nerviosas en el tejido perisynovial. 20x (H-E)



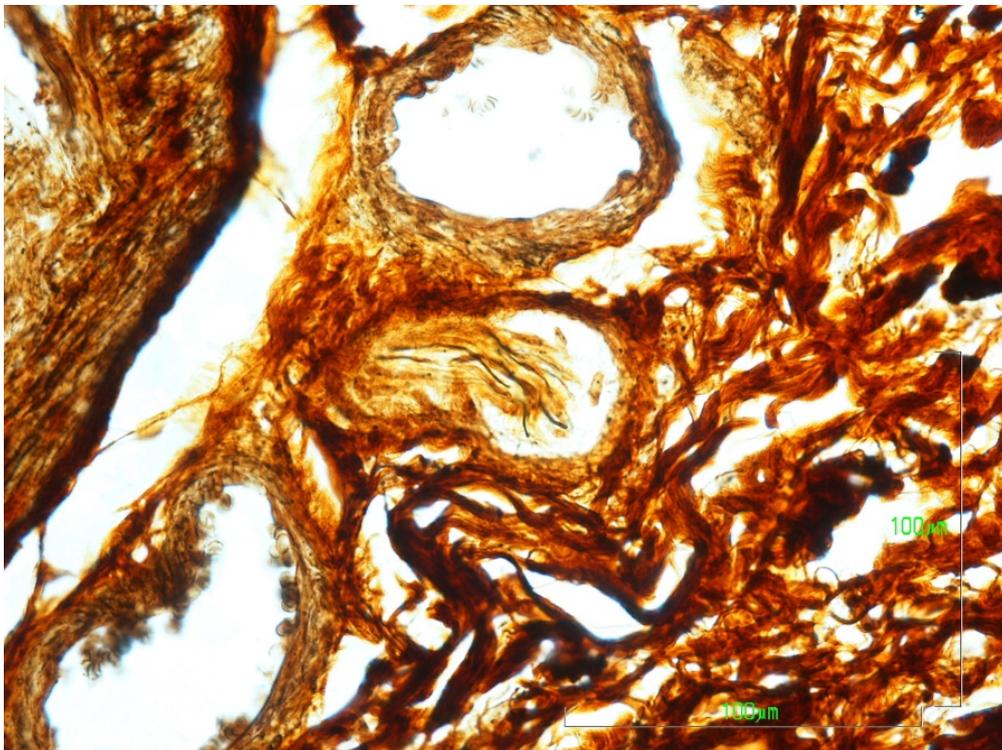
**Figura 41.-** Detalle de un corte longitudinal de un fascículo nervioso constituido por un elevado número de fibras nerviosas. 20x (Impregnación argéntica)



**Figura 42.-** Detalle de tres fascículos nerviosos de corte transversal y longitudinal. 40x (Impregnación argéntica)



**Figura 43.-** Detalle de dos fascículos nerviosos con escaso número de fibras nerviosas.40x (Impregnación argéntica)



**Figura 44.-** Detalle de un fascículo nervioso constituido por escasas fibras nerviosas. 40x (Impregnación argéntica)

### ***Nivel moderado de degeneración***

Dentro de este grupo, se incluyeron aquellos casos que presentaban en diversas zonas y con cierta extensión, alteraciones tisulares y por la tanto un importante grado de degeneración tisular.

En este grupo los ligamentos se mostraron notablemente degenerados, con desarrollo de tejido condroide y mucoide en diferentes zonas, predominando en la zona de anclaje al fémur. El tejido conectivo laxo mucoide presentaba escasos elementos celulares y una sustancia amorfa, con escaso o inexistente componente fibrilar (**Figura 45-49**). Por otro lado, el tejido condroide se caracterizó por la morfología celular de apariencia condrocitaria, de núcleos redondeados, rodeado por una matriz amorfa, sin presencia de fibras colágenas. Los condrocitos se presentaron aislados o formando pequeños grupos isogénicos. Además, se observó alguna formación quística.

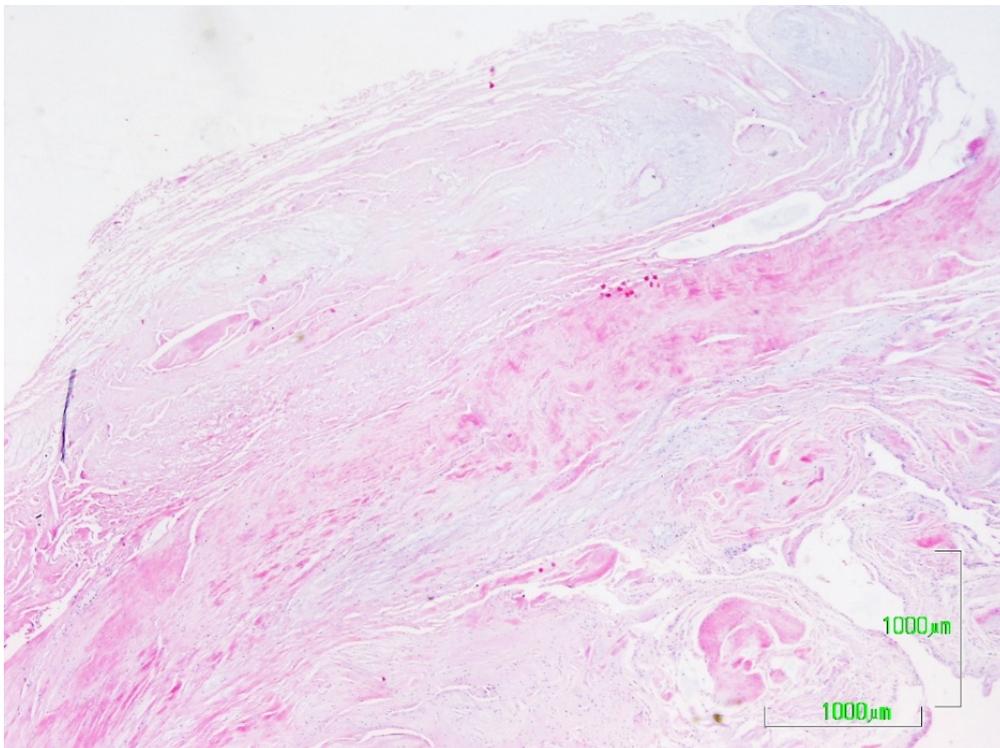
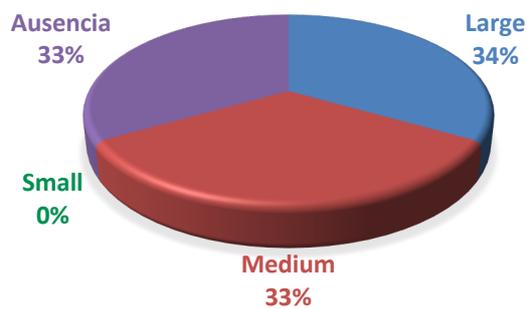
En uno de los casos, se apreció la transición de tejido conectivo denso a un tejido de fibrocartílago en la zona de anclaje del fémur. Encontramos una transición tisular que va desde una zona con predominio de fibras colágenas organizadas y presencia de fibroblastos, hasta una zona de sustancia amorfa con componente celular de tipo condrocitario, más cercana a la zona del fémur (**Figura 50**). Además, la apetencia tintorial fue diferente a medida que avanzamos en la transición entre los diferentes tejidos, signo de un cambio en composición de la matriz extracelular, siendo más basófila en zonas más cercanas al fémur (**Figura 51**).

En este grupo se hizo más evidente la relación entre la presencia de sinovial e inervación, siendo únicamente presente esta última en aquellos casos en los que si encontramos sinovial. No obstante la inervación fue muy pobre, con una media de fascículos nerviosos notablemente menor con 1,33 (+/- 1,15), habiendo detectado en ambos casos únicamente la presencia de dos fascículos nerviosos; signo de una degeneración también a nivel nervioso (**Figura 52 y Figura 53**). Estos casos, consistieron en fibras tipo *medium* y *large* (**Gráfico 8**). Aunque sí hay presencia de sinovial, su

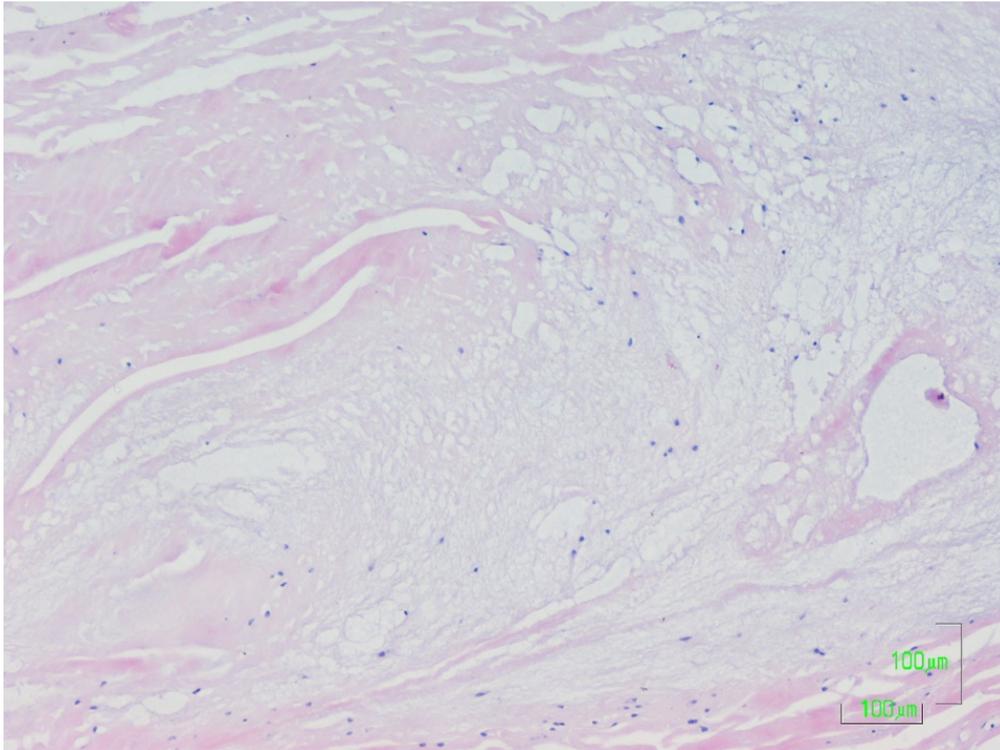
vascularización fue diferente a la encontrada en grupos anteriores, ya que predominaron los vasos de pequeño diámetro.

**Gráfico 8.-** Inervación de los LCA con degeneración moderada

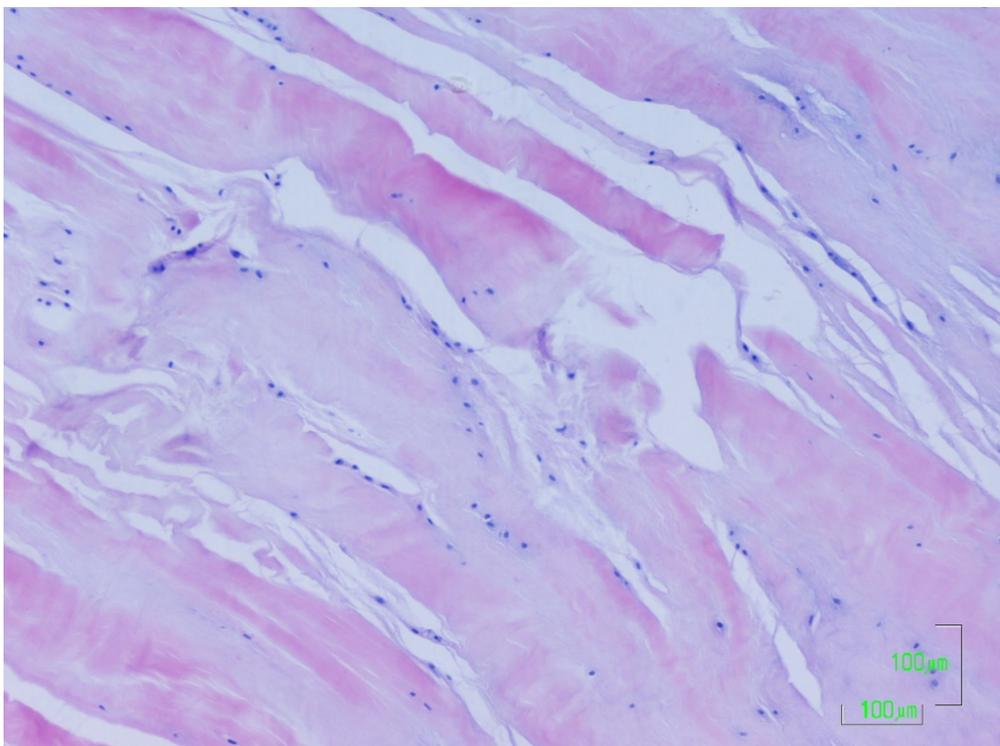
**INERVACIÓN EN EL GRADO DE DEGENERACIÓN  
MODERADO**



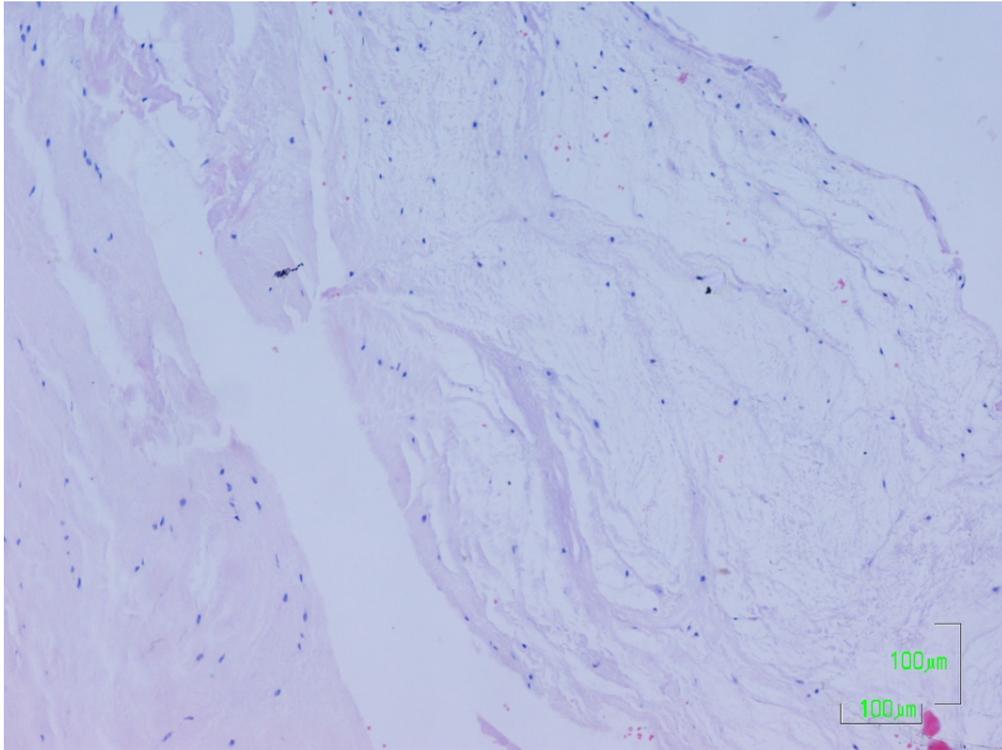
**Figura 45.-** Imagen panorámica de una extensa degeneración mucinosa del ligamento. Predominio de sustancia fundamental amorfa con escaso componente fibrilar. 2x (H-E)



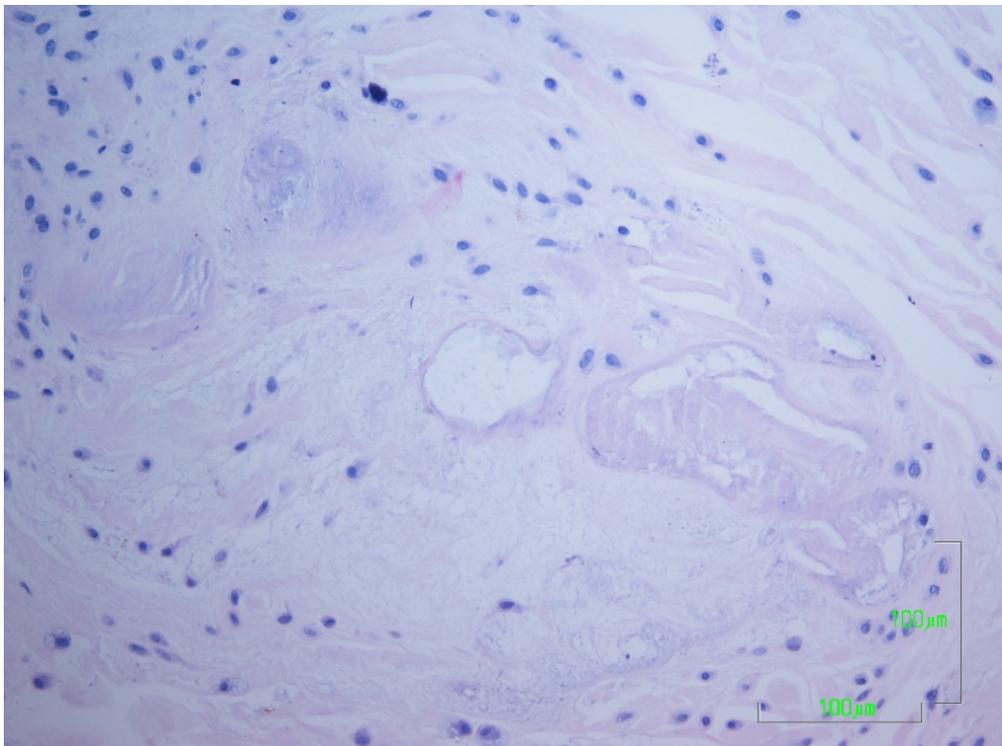
**Figura 46.-** Microfotografía de un tejido con degeneración mucoide, constituido por una matriz espumosa y escaso componente celular de núcleos redondeados. 10x (H-E)



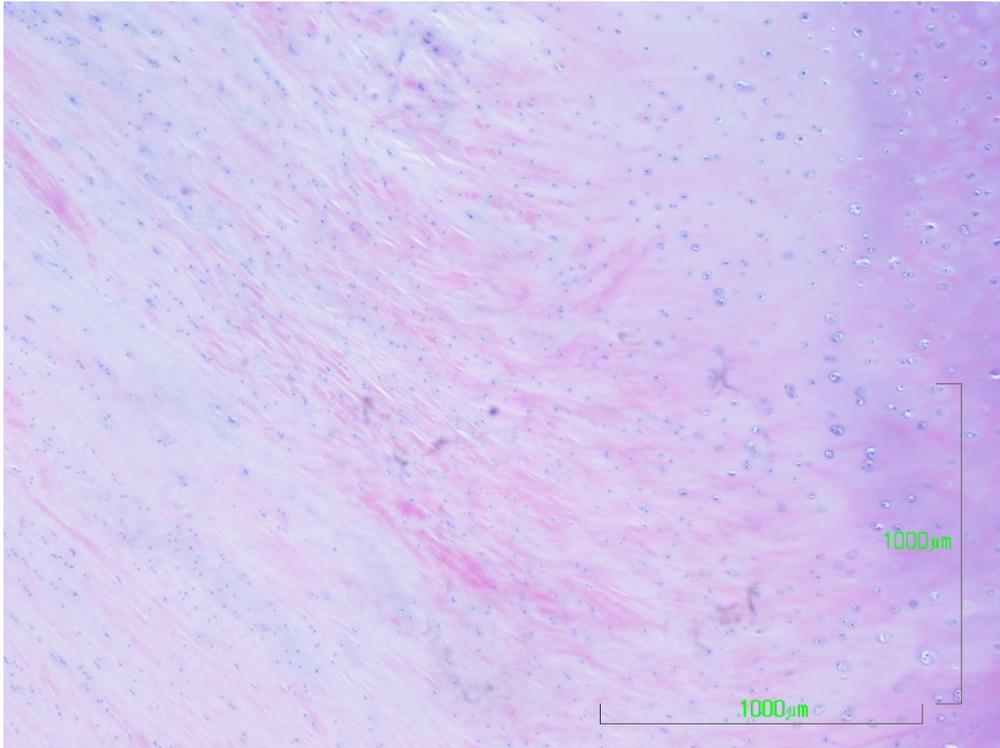
**Figura 47.-** Detalle de la degeneración del tejido conectivo el cual presenta fisuras, alteración de la disposición de las fibras, sustancia fundamental amorfa y celularidad con distribución aleatoria, desorganizada. 10x. (H-E)



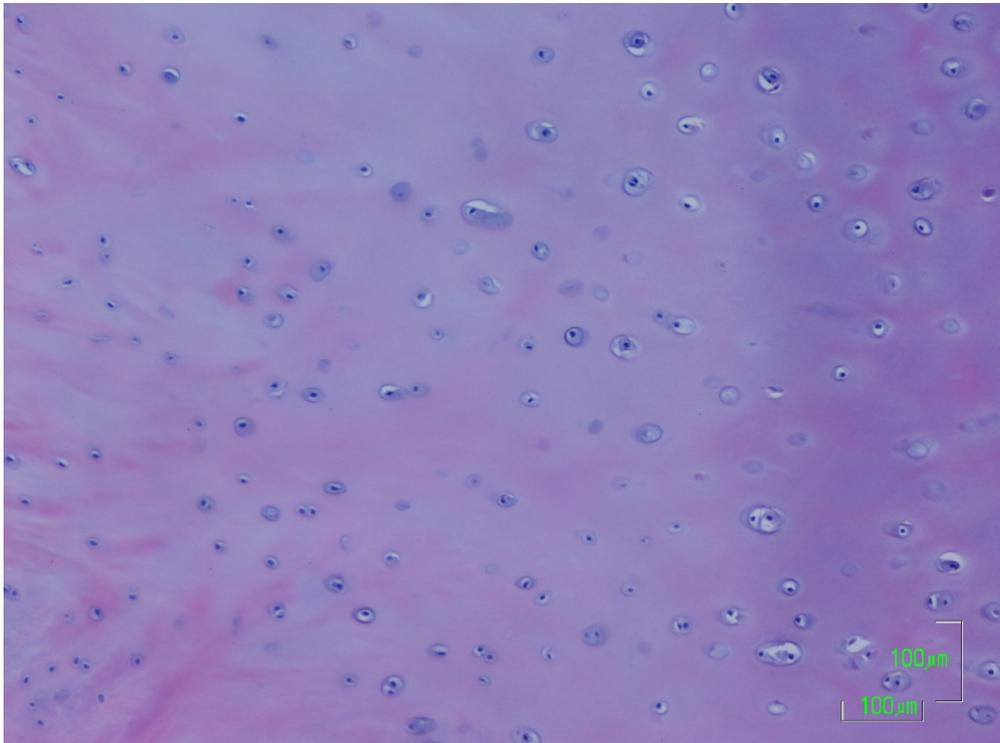
**Figura 48.-** Microfotografía que muestra degeneración mucoide, con aspecto espumoso sin organización de fibras ni de células. 10x (H-E)



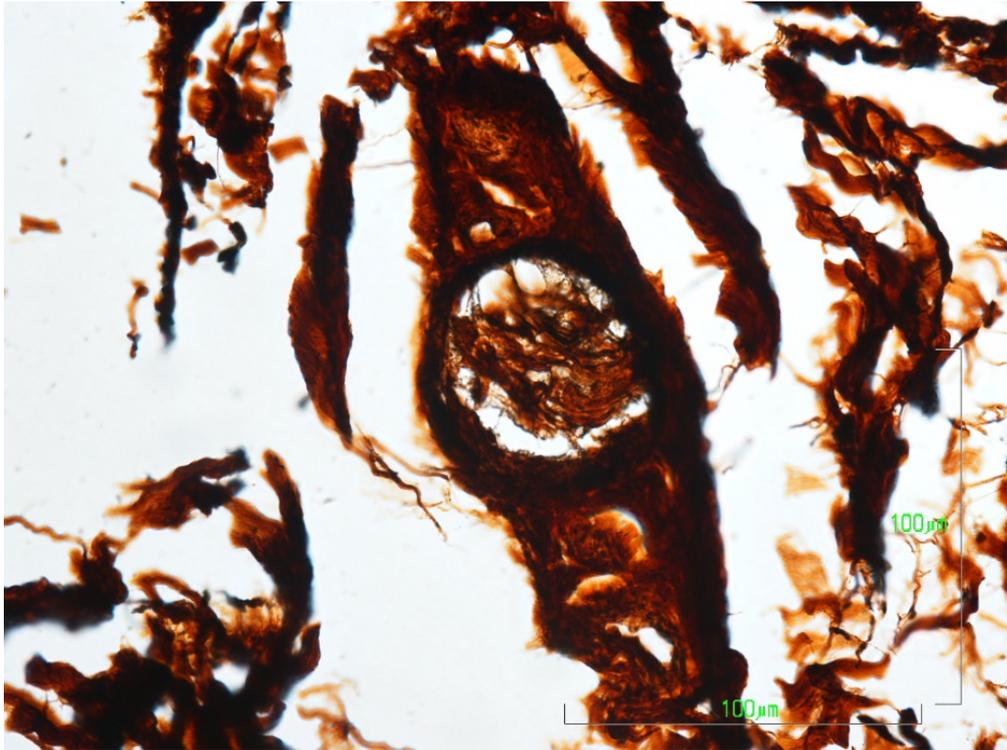
**Figura 49.-** Detalle de degeneración mucinosa, con principio de formaciones quísticas. Presencia de metaplasia condroide. 20x (H-E)



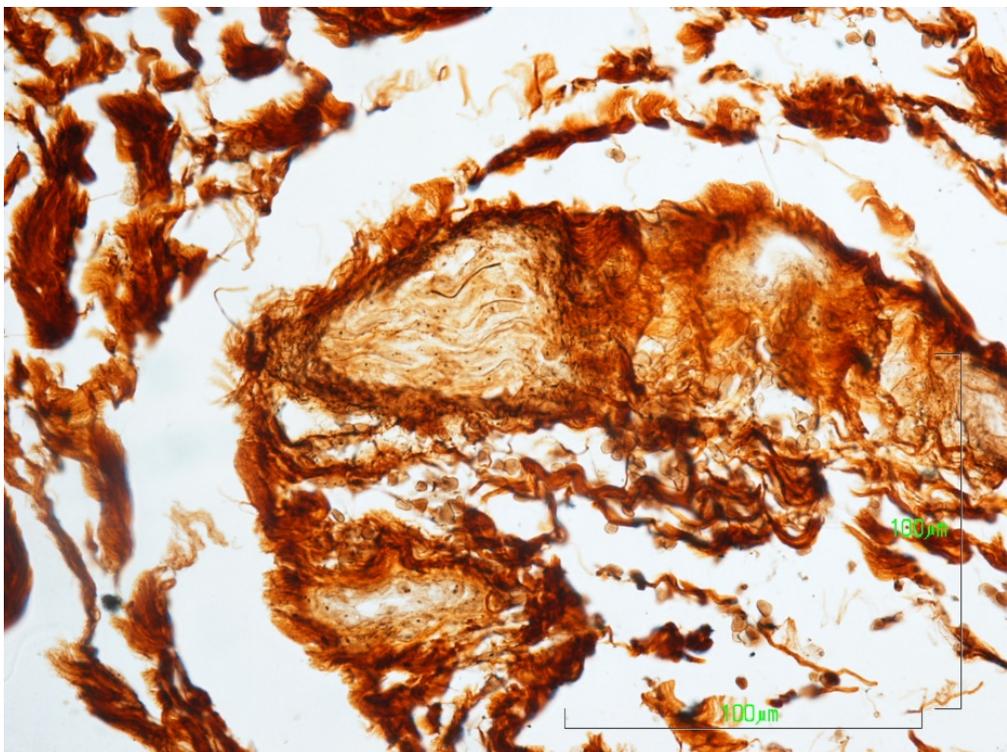
**Figura 50.-** Panorámica de transición tisular desde un tejido conectivo denso a un tejido de aspecto fibrocartilaginoso que termina, en la zona de anclaje al fémur, en tejido de apariencia condroide. Se aprecia un cambio en la apetencia tintorial. 4x (H-E)



**Figura 51.-** Detalle de una metaplasia condroide, con células de apariencia condroide y núcleos redondeados. Presencia de algún grupo isogénico. Matriz extracelular de apetencia basófila. 10x (H-E)



**Figura 52.-** Detalle de un corte transversal de un fascículo nervioso con escasas fibras nerviosas. 10x (Impregnación argéntica)



**Figura 53.-** Detalle de un fascículo nervioso donde únicamente se aprecia una fibra nerviosa. 10x (Impregnación argéntica)

### ***Nivel marcado de degeneración***

A este último grupo pertenecen aquellos casos en los que el ligamento se encontró degenerado en su totalidad o prácticamente en su totalidad. Los tipos de degeneración encontrada fueron similar a los grupos anteriores, aunque en mayor medida degeneración mucoide y condroide (**Figura 54-60**). Además, en tres de los casos también apreciamos la existencia de cavidades quísticas (**Figura 56 y Figura 58**).

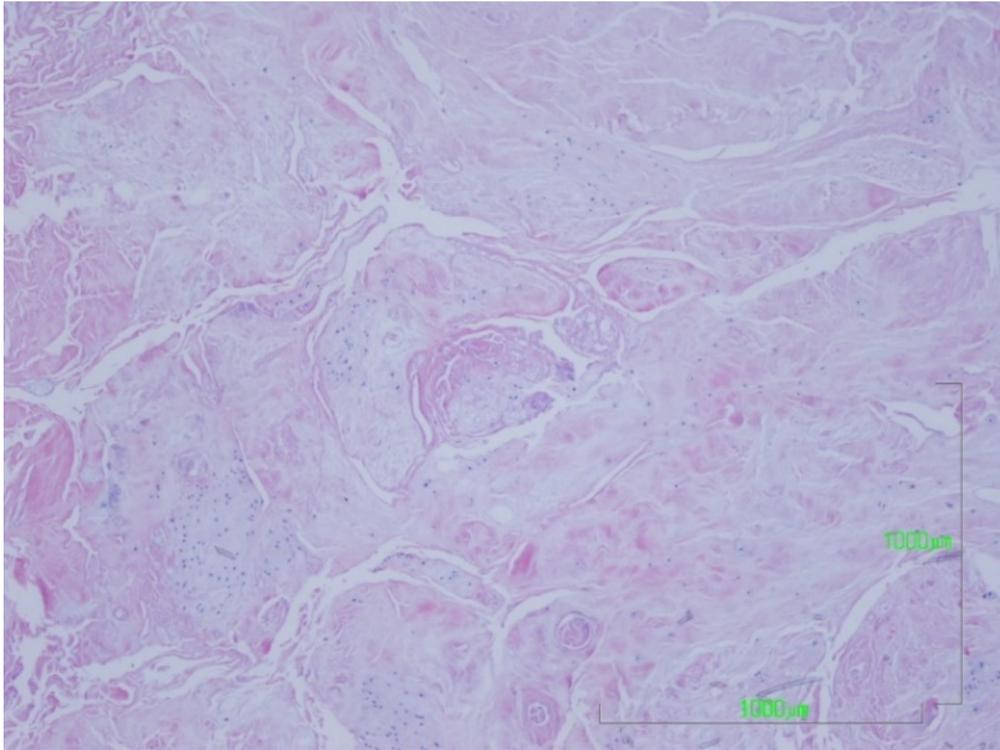
La degeneración desarrollada en este grupo abarcó grandes extensiones del tejido, encontrándose, es su mayor parte, una degeneración severa con pérdida de fibras colágenas sustituida por sustancia amorfa. Existieron áreas de aspecto espumoso, constituido por tejido conectivo laxo mucoide (**Figura 56, 58 y 59**). En otras zonas hubo un predominio de metaplasia condroide, con células características de núcleo redondeado, en ausencia de fibroblastos (**Figura 57 y Figura 60**). Además de la extensión de la degeneración del tejido desarrollada en los casos de este grupo, encontramos reacciones basófilas relacionadas con un cambio en la composición de la matriz extracelular. Fueron áreas que aparecen de una coloración morada fuerte, sin celularidad en el interior, aunque sí en la zona limítrofe (**Figura 61 y Figura 62**). Estas áreas marcan zonas degeneradas de la matriz. Cabe reseñar que, en uno de los casos, se observó la presencia de focos inflamatorios.

En cuatro casos de este grupo la sinovial fue inexistente o muy poco conservada y hubo ausencia de inervación. Sin embargo, hay que indicar que, en dos de los casos sí existía la envoltura de la sinovial y encontramos una notable inervación (**Figura 63**). En estos casos hemos contabilizado 11 y 8 fascículos nerviosos respectivamente. De esta forma queda demostrado otra vez la relación que hay entre la presencia de sinovial y la inervación. Si bien hay que destacar que, en un caso, encontramos una notable vascularización de forma generalizada por todo el ligamento, no solo en relación a la sinovial y, además, un aumento en el número de células. Por otro lado, otro de los casos, aún presentando una notable vascularización, conformada por vasos de gran y pequeño diámetro, no encontramos inervación.

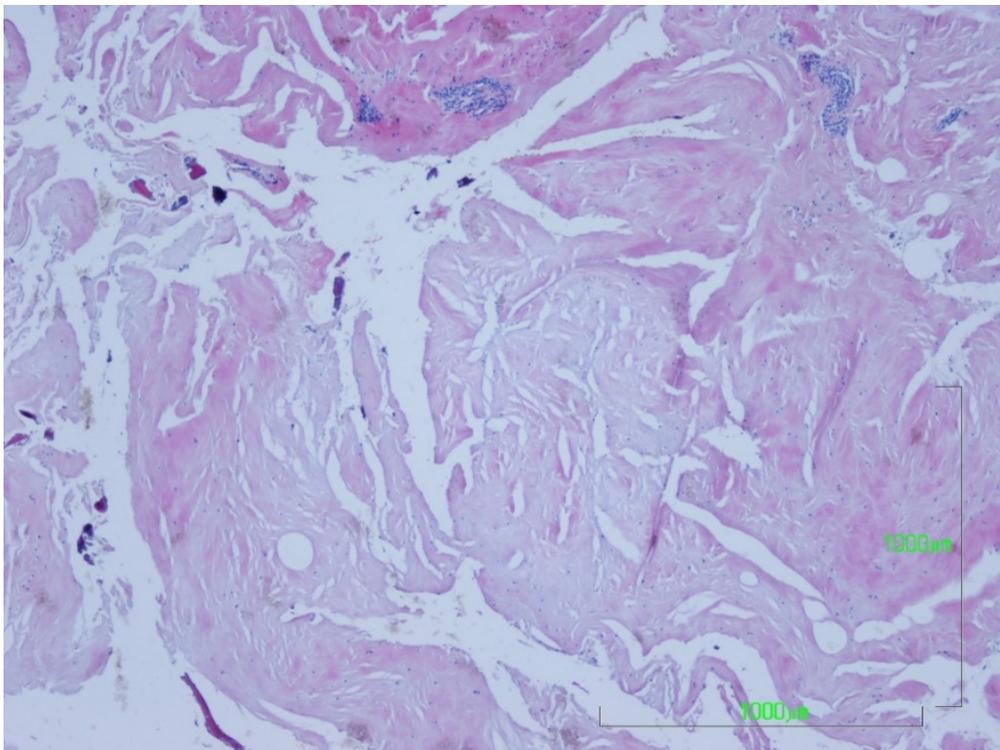
Aunque no fue la respuesta mayoritaria en este grupo, ya que predominó la ausencia de inervación (66,67%) (**Gráfico 9**), se muestran imágenes de los fascículos nerviosos correspondientes a los dos casos en los que sí existió inervación, ambos con fibras tipo *large* (33,33%) (**Figura 64-68**).

*Gráfico 9.- Inervación de los LCA con degeneración marcada*

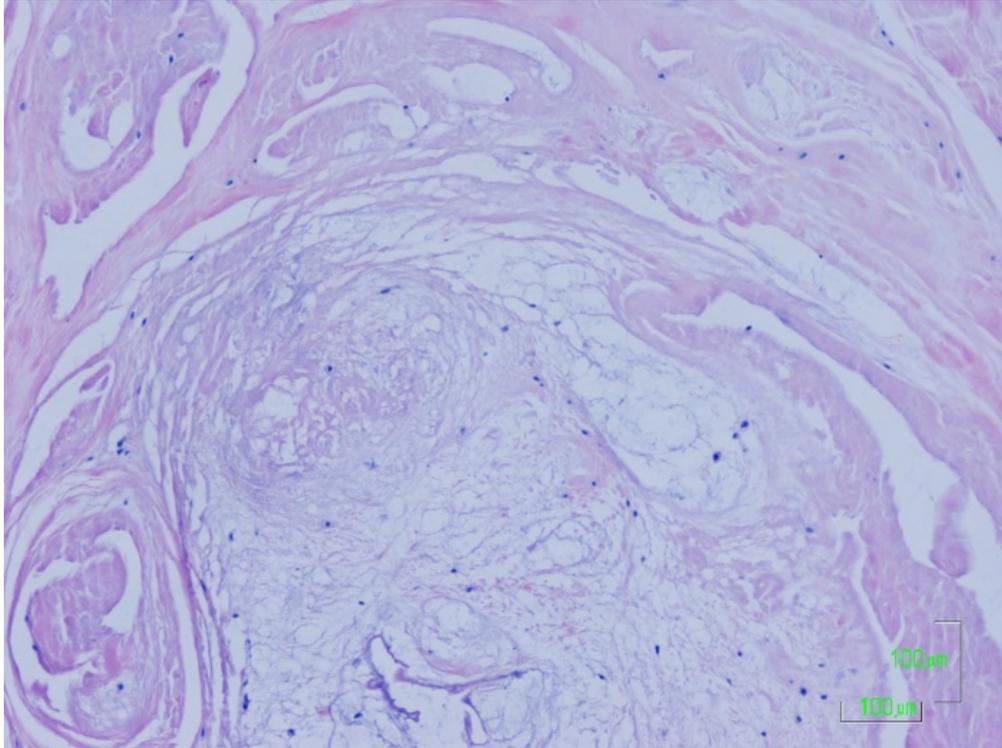




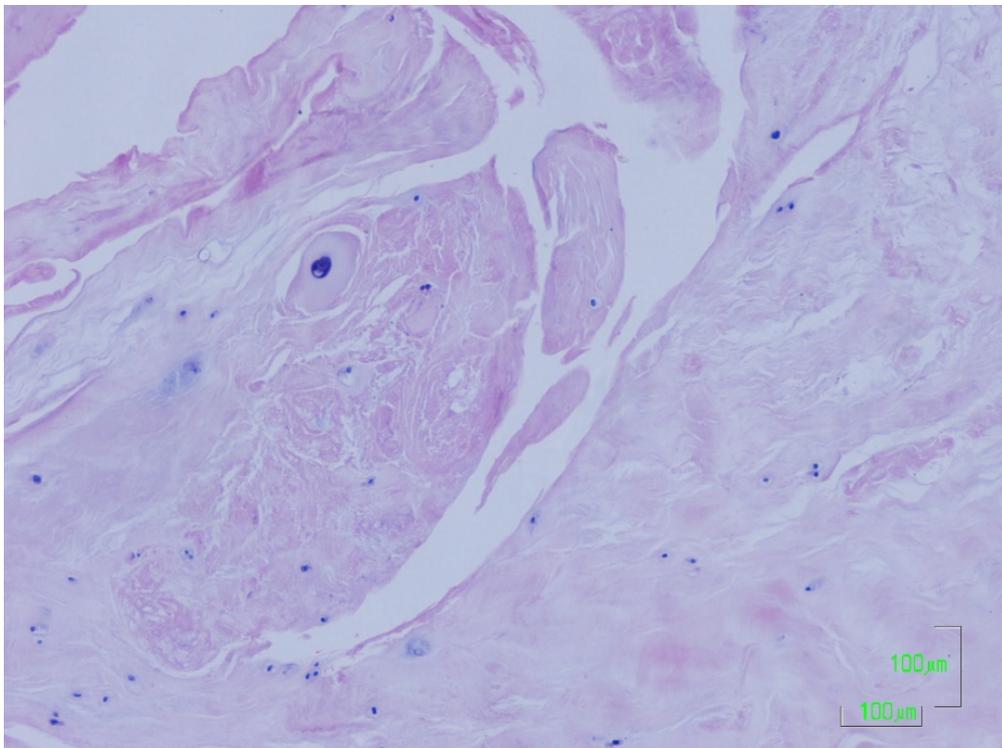
**Figura 54.-** Panorámica de la gran extensión y confluencia de áreas que presentan degeneración mucoide del ligamento. Irregularidad tanto de las fibras como de la distribución celular. 4x (H-E)



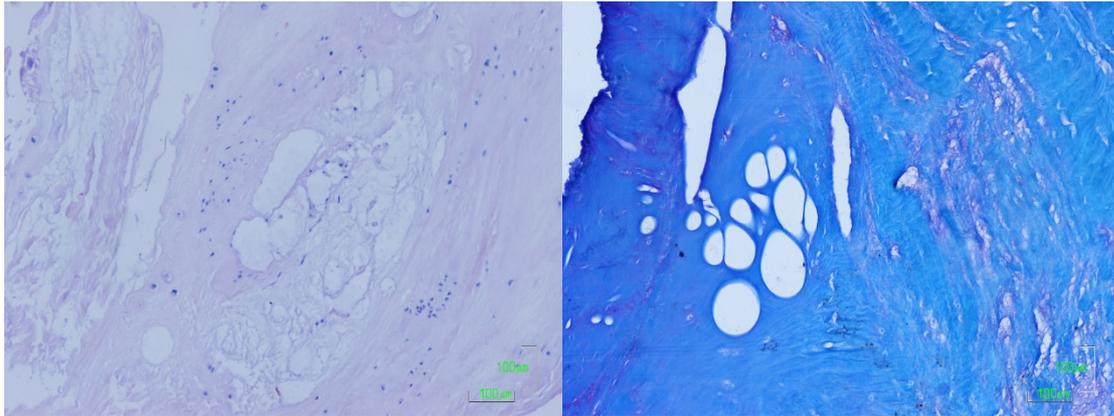
**Figura 55.-** Microfotografía de una degeneración severa de tejido mucoide. Se aprecian formaciones quísticas. 4x (H-E)



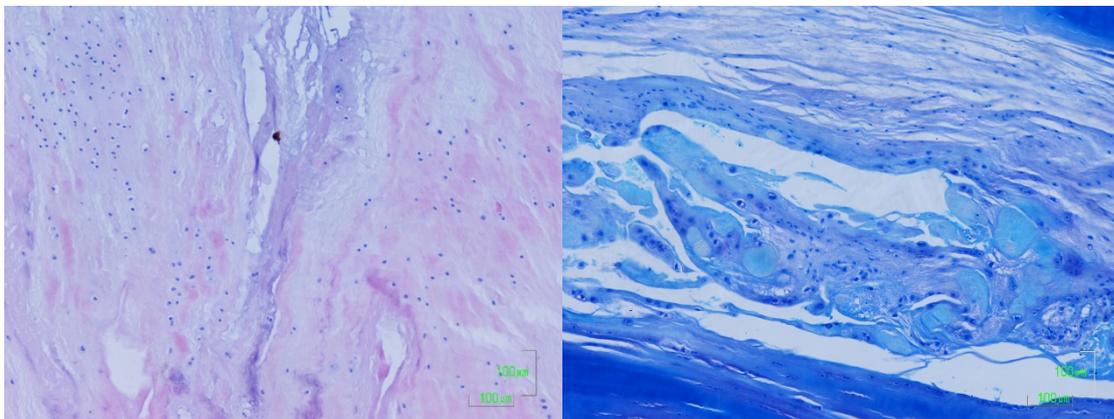
**Figura 56.-** Detalle de la desintegración de las fibras colágenas, con formaciones quísticas y tejido mucoide. 10x (H-E)



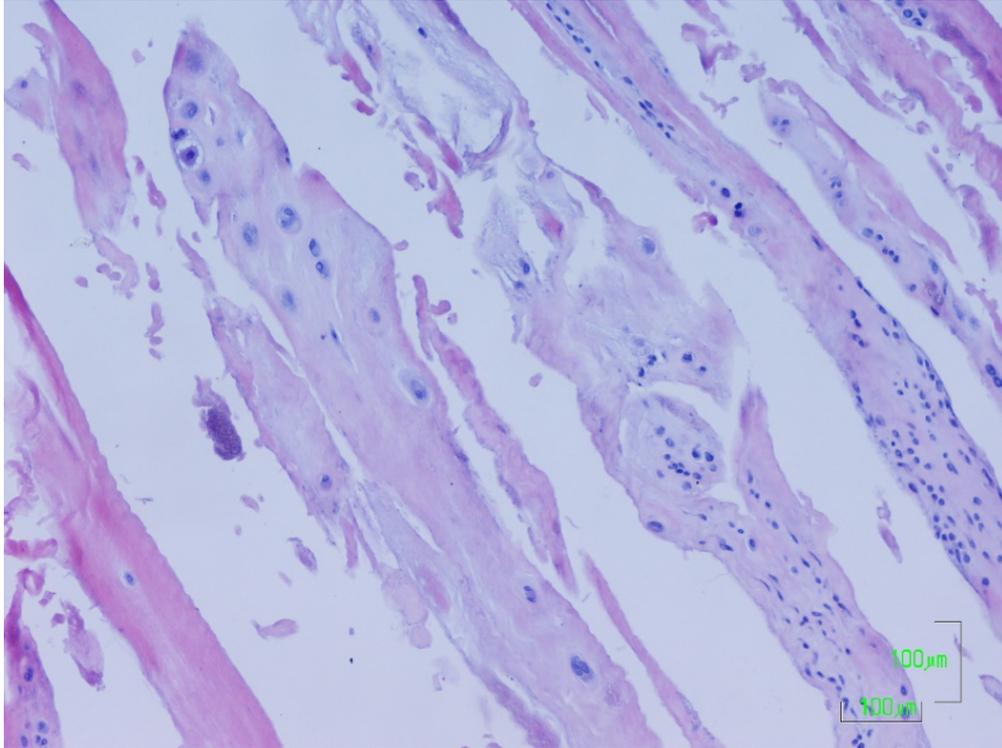
**Figura 57.-** Detalle de matriz degenerada con escaso componente celular, con apariencia condrocitaria. 10x (H-E)



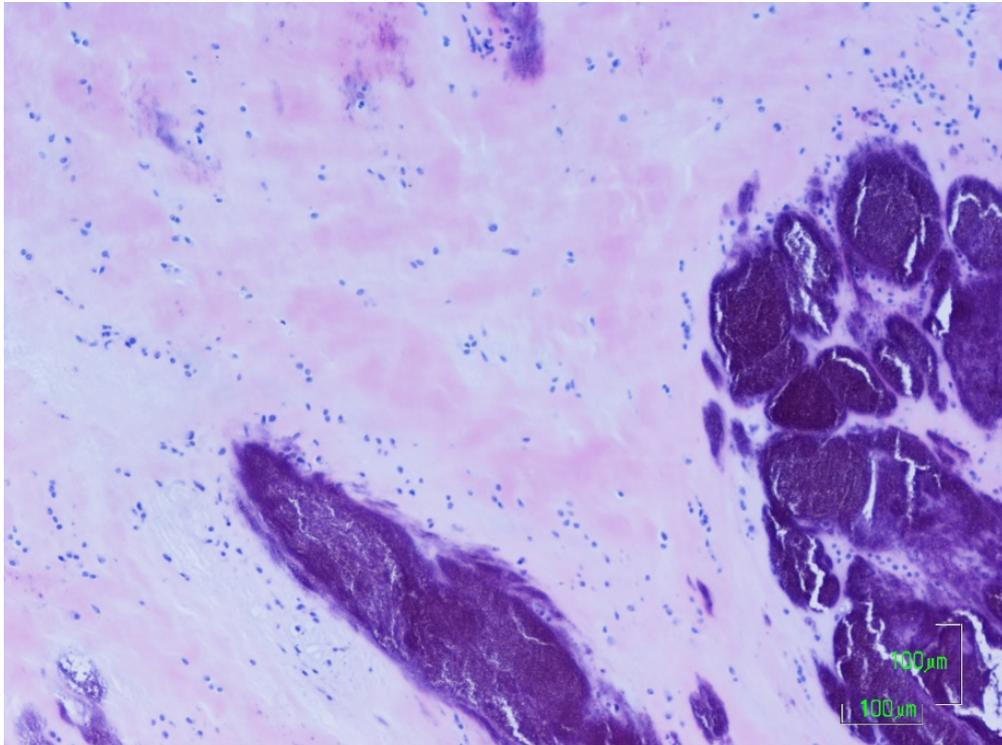
**Figura 58.-** Detalle de la degeneración tisular con la formación de cavidades quísticas y tejido mucoide. 10x. A) H-E, B) Gallego.



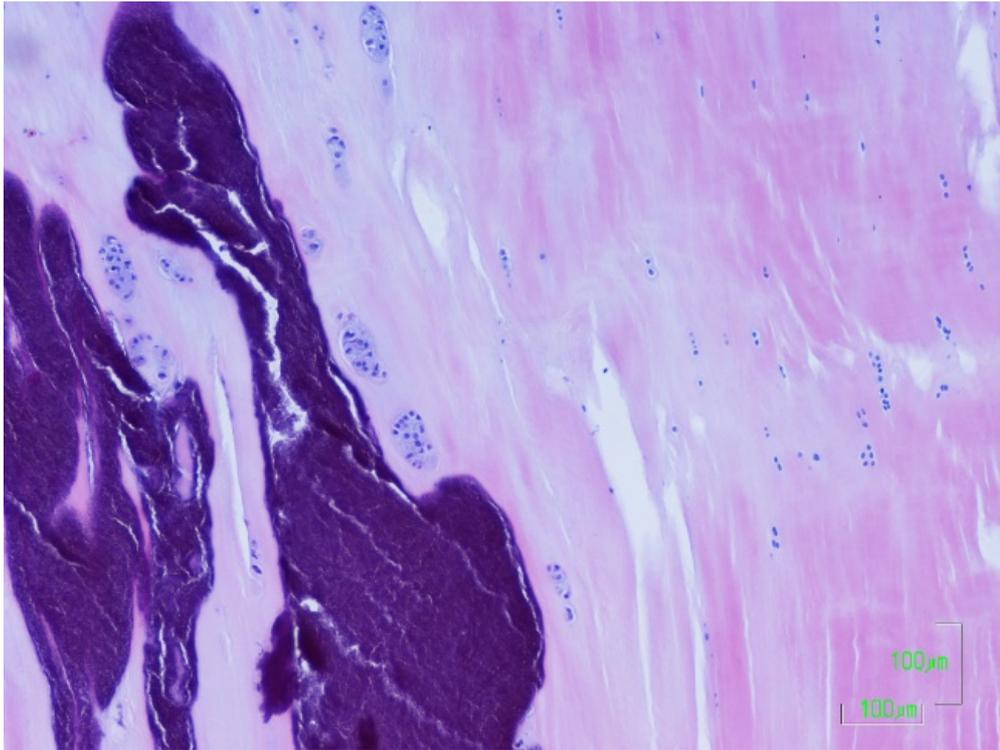
**Figura 59.-** Microfotografía que muestra degeneración mucoide del ligamento. 10x A) H-E, B) Gallego.



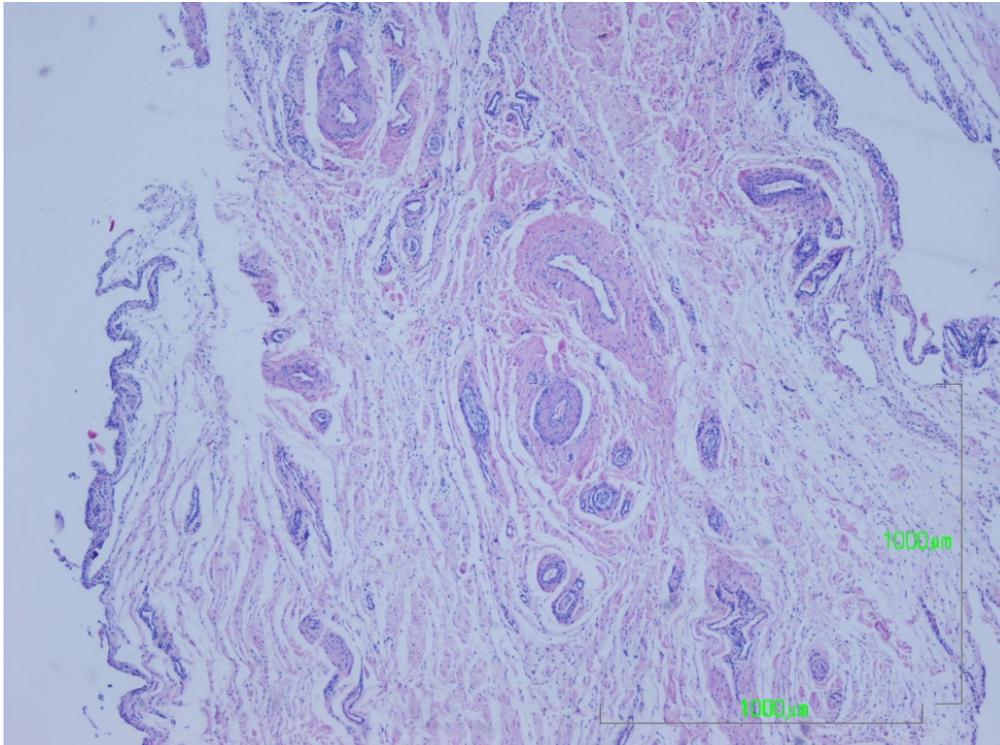
**Figura 60.-** Microfotografía a gran aumento de metaplasia condroide. 10x (H-E)



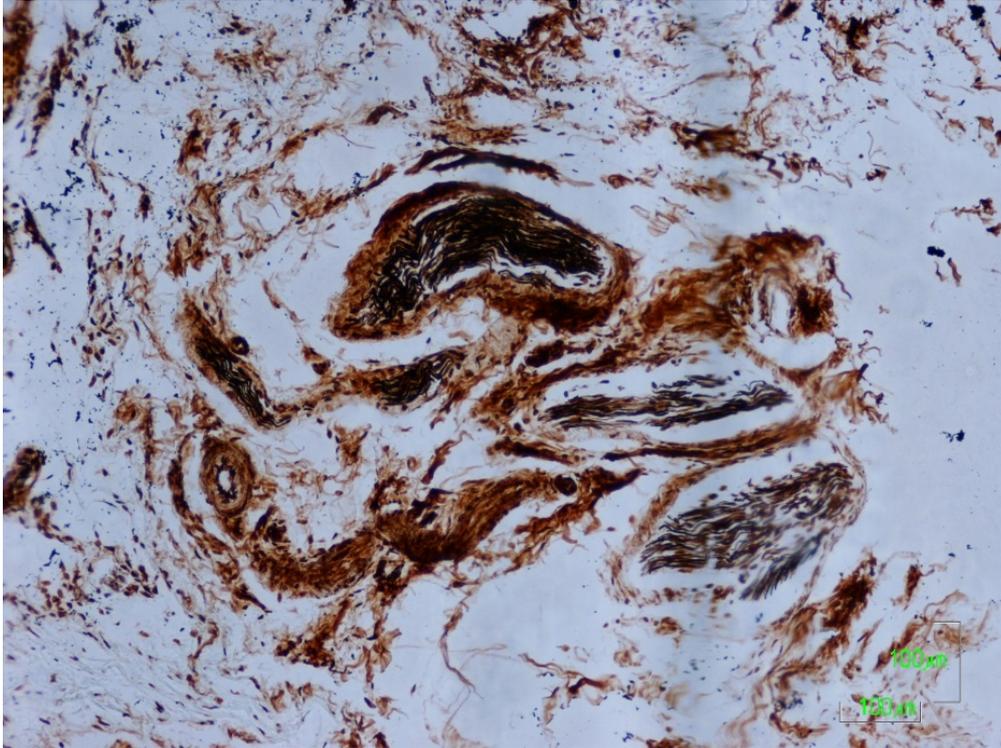
**Figura 61.-** Detalle de la reacción basófila que pone en evidencia un cambio en la composición de la matriz. 10x (H-E)



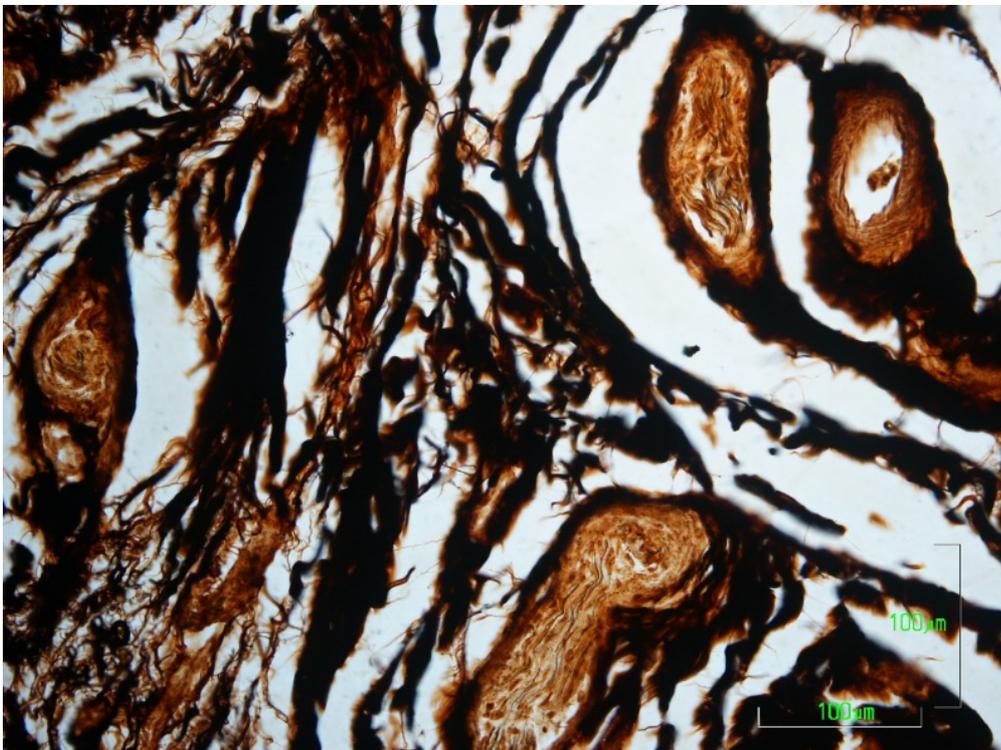
**Figura 62.-** Grandes depósitos basófilos en asociación a condronas hiperplásicas. 10x (H-E)



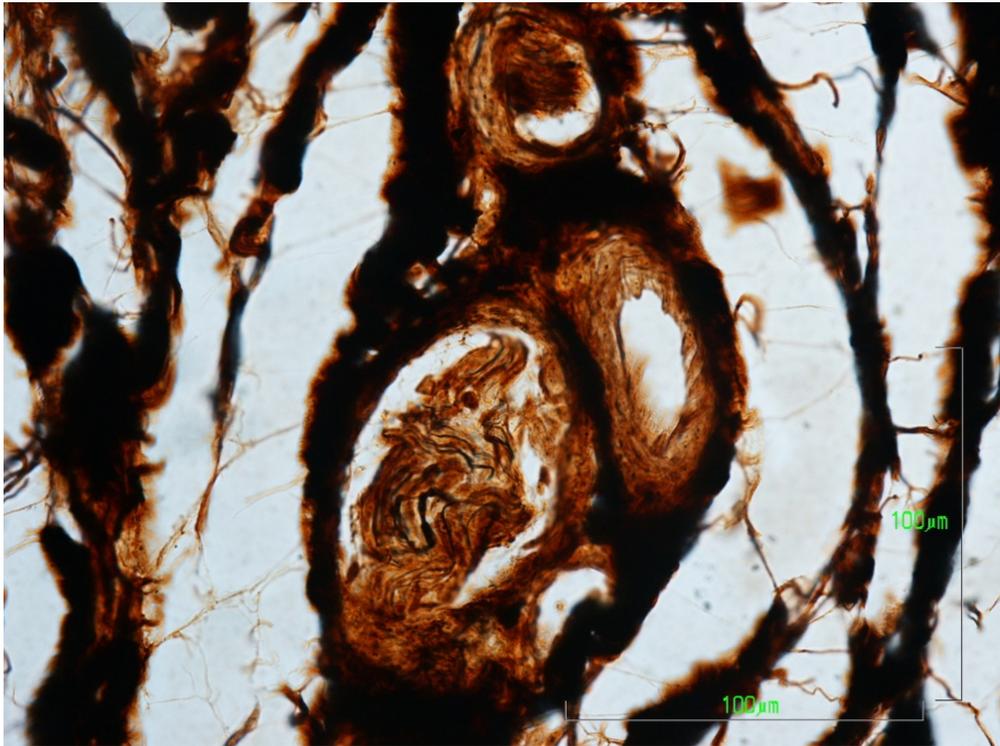
**Figura 63.-** Sinoviotelio conservado, presencia de fibroblastos y elevada vascularización. 4x (H-E)



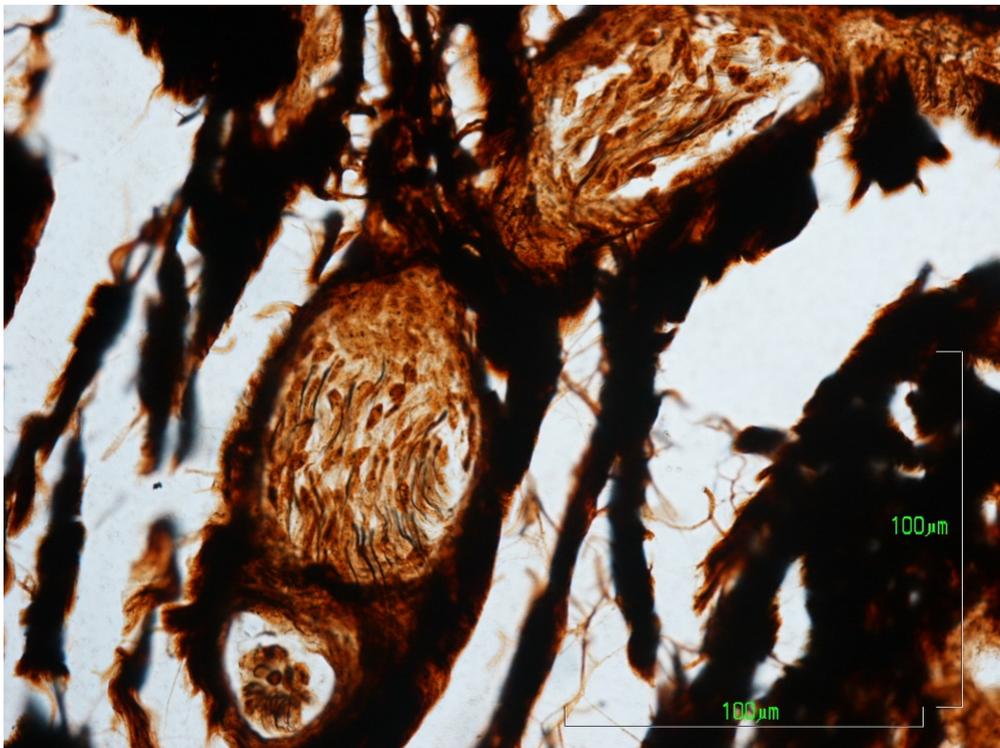
**Figura 64.-** Microfotografía de cuatro fascículos nerviosos en proximidad a un vaso. 10x (Impregnación argéntica)



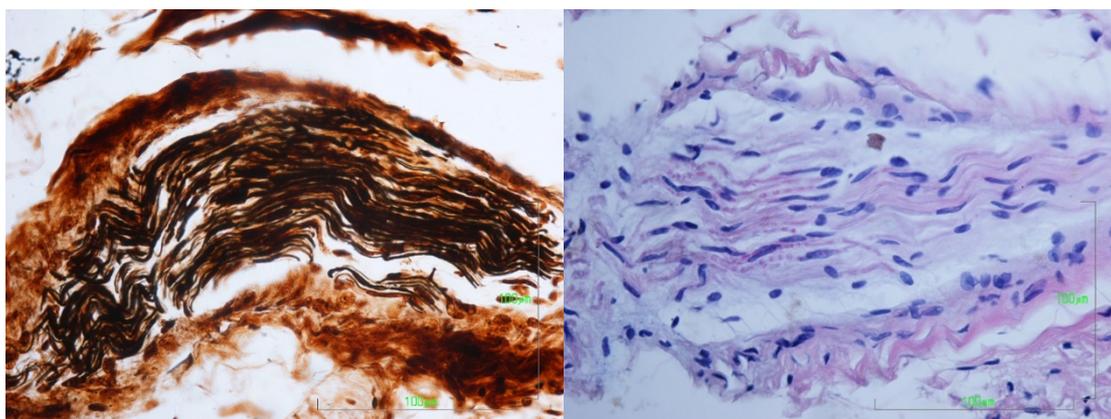
**Figura 65.-** Detalle de dos fascículos nerviosos donde se aprecias diversas fibras nerviosas. 20x (Impregnación argéntica)



**Figura 66.-** Imagen histológico de gran aumento que refleja dos fascículos nerviosos. 40x (Impregnación argéntica)



**Figura 67.-** Imagen a gran aumento de dos fascículos nerviosos. 40x (Impregnación argéntica)



**Figura 68.-** Detalle de a gran aumento de un corte longitudinal de un fascículo nervioso compuesto por numerosas fibras nerviosas. 40x A) Impregnación argéntica, B) H-E.

Una vez analizados los diferentes grados de degeneración histológica que presentaron las muestras de LCA, se muestra en la **Tabla 7** una síntesis de la correlación entre el estado de degeneración histológica de los ligamentos y su correspondiente inervación.

**Tabla 7.-** Diferentes grados de degeneración histológica y su inervación

ANÁLISIS HISTOLÓGICO	Inervación			
	Large	Medium	Small	Ausencia
Degeneración				
Normal (%)	25	25	0	50
Leve (%)	66,67	16,67	0	16,67
Medio (%)	57,14	14,29	14,29	14,29
Moderado (%)	33,33	33,33	0	33,33
Marcado (%)	33,33	0	0	66,67

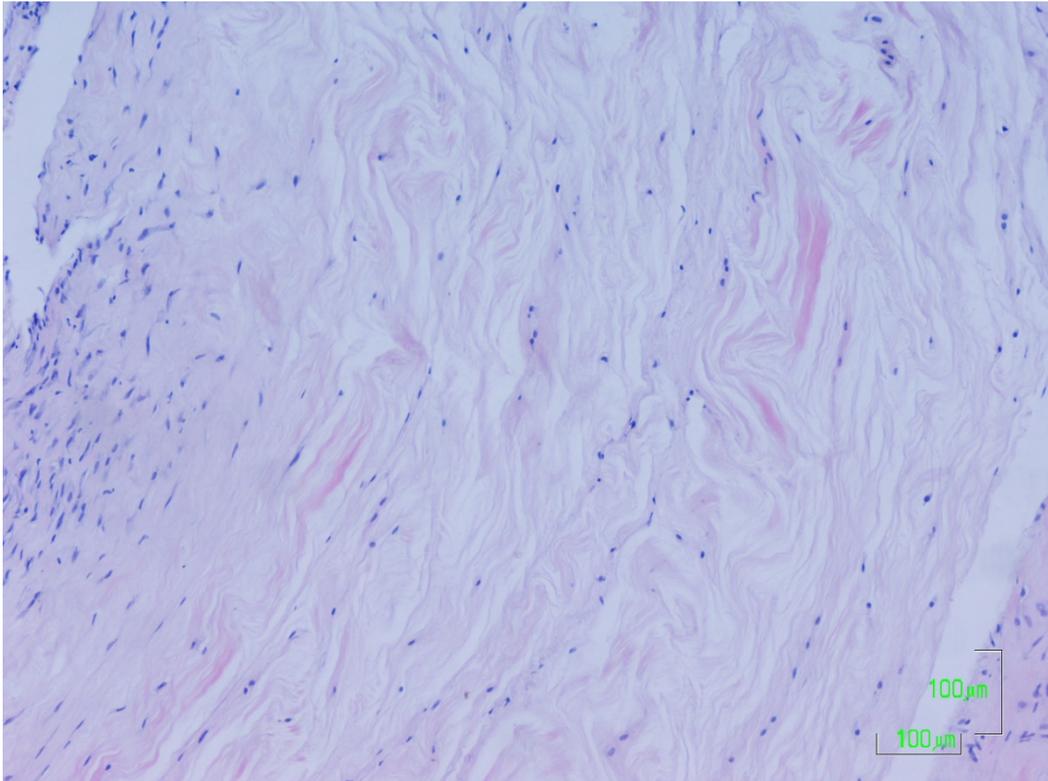
Se observó que, de manera general, cuanto más leve fue el grado de degeneración del LCA, mayor número de tejido nervioso se encontró presente, mientras que, en los ligamentos más dañados con degeneración marcada, hubo una mayoría de ausencia de inervación.

### ***Ligamentos del grupo control***

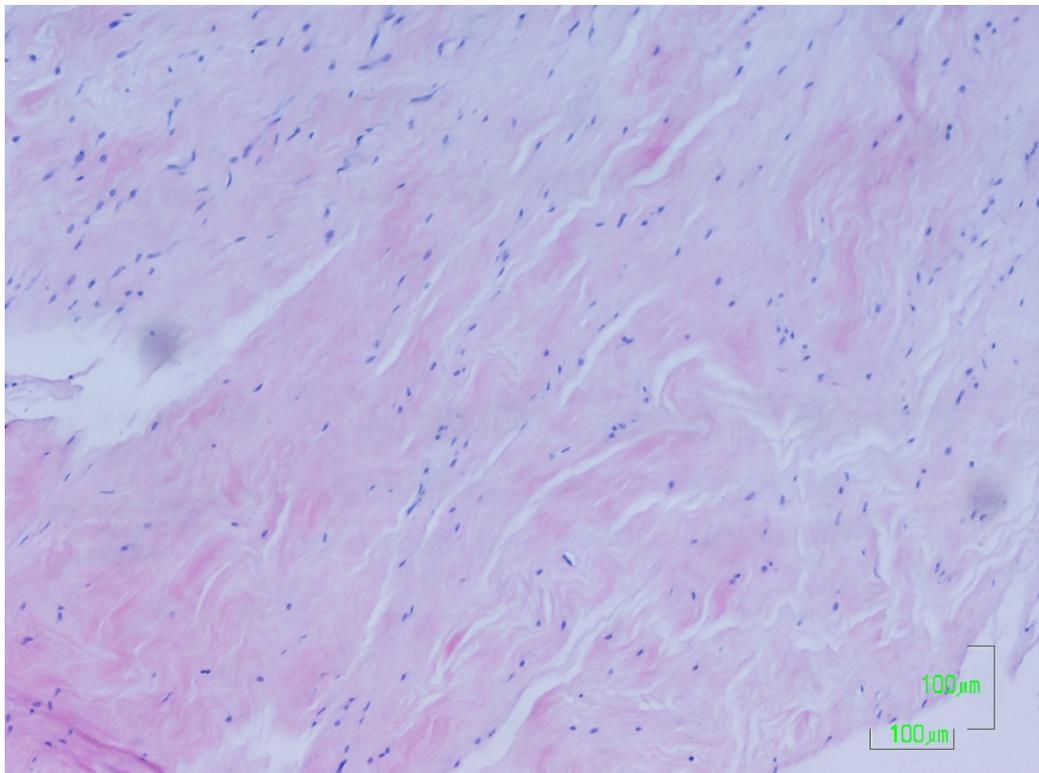
En líneas generales ninguno de los LCA incluidos en este grupo presentó una estructura conservada de un ligamento normal típico. Las fibras no presentaron una elevada compactación, presentando espacios entre ellas, adquiriendo un aspecto espumoso con reducido componente celular (**Figura 69 y Figura 70**). Las fibras tuvieron una disposición desorganizada, onduladas, lo que hace que las células también se muestren de forma más aleatoria y con una morfología menos alargada de lo normal (**Figura 69 y Figura 70**). En el seno de los ligamentos se encontró vascularización, en su mayor parte constituida por pequeños vasos sanguíneos, en los que en algunas ocasiones ha sido posible discriminar la presencia de fascículos nerviosos (**Figura 71 y Figura 72**). Los paquetes vasculo-nerviosos detectados estaban constituidos por vasos de pequeño diámetro y fascículos nerviosos, de corte transversal, también de pequeño diámetro (**Figura 73**). Estas estructuras son signo de ligamentos normales, sin ningún tipo de alteración.

En aquellos casos, en los que sí que se evidenció la presencia de sinovial, ésta se encontró altamente vascularizada, presentando tanto vasos de gran calibre, como pueden ser arterias y venas, como vasos sanguíneos de diámetro mucho menor, siendo arteriolas y vénulas (**Figura 74 y Figura 75**). Al presentar vascularización encontramos paquetes vasculonerviosos, en donde asociados a los vasos sanguíneos existieron troncos nerviosos. La sinovial presente se observó tanto de tipo fibroso como de tipo adiposo.

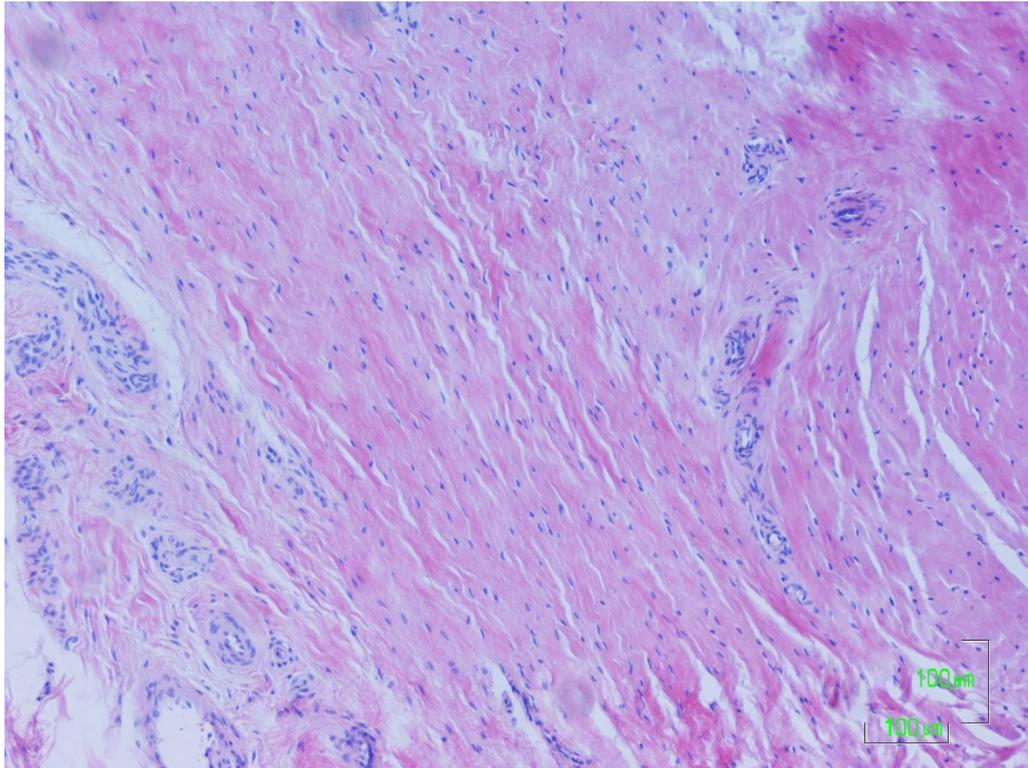
Respecto a los fascículos nerviosos presentes, predominaron aquellos que se encuentran seccionados de forma transversal, siendo de pequeño diámetro (**Figura 76-80**). Se han detectado en los casos, donde se han evidenciado fascículos nerviosos. Debido a que, en su mayoría, los fascículos nerviosos encontrados estaban en forma transversal, dificulta la elaboración de una clasificación en función al número de fibras nerviosas presentes en cada uno de ellos.



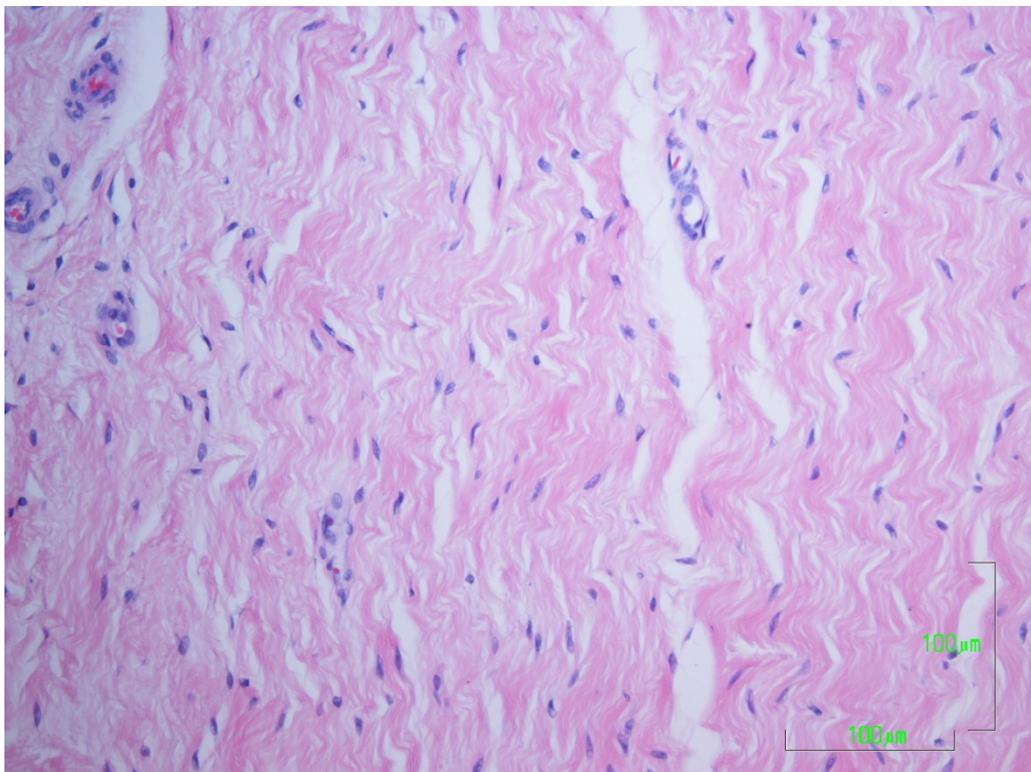
**Figura 69.-** Imagen de un LCA con una disposición fibrilar ligeramente desorganizada y ondulada. 10x (H-E)



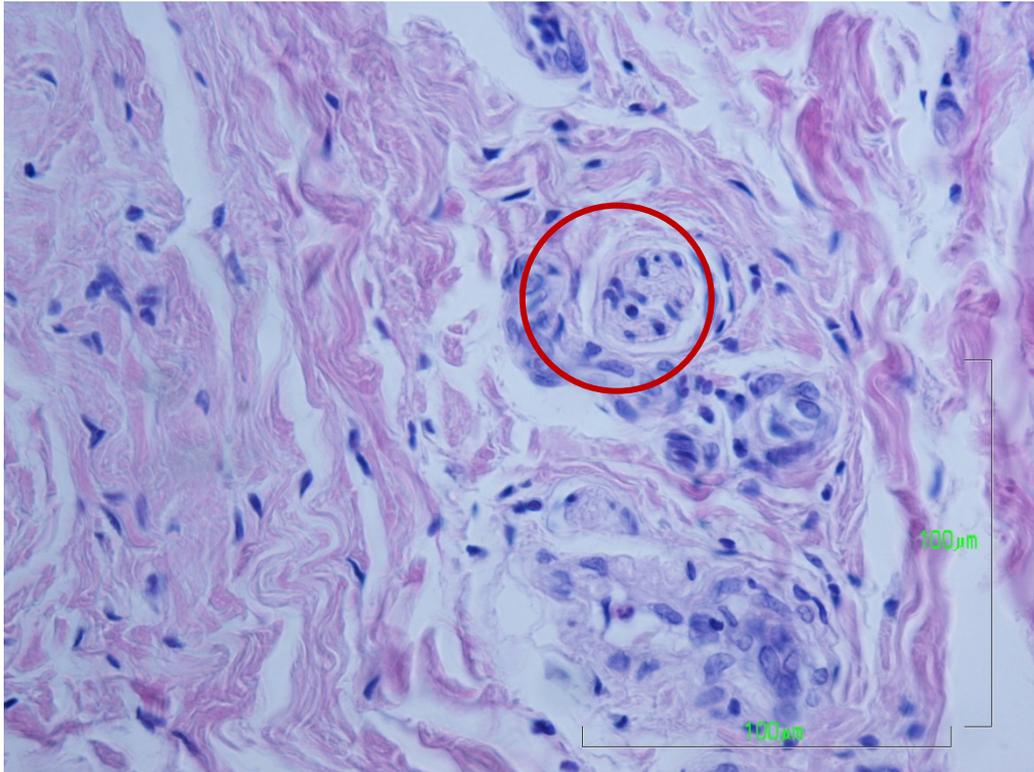
**Figura 70.-** Tejido fibrilar correspondiente a un ligamento que presenta ligera compactación y reducido componente celular. 10x (H-E)



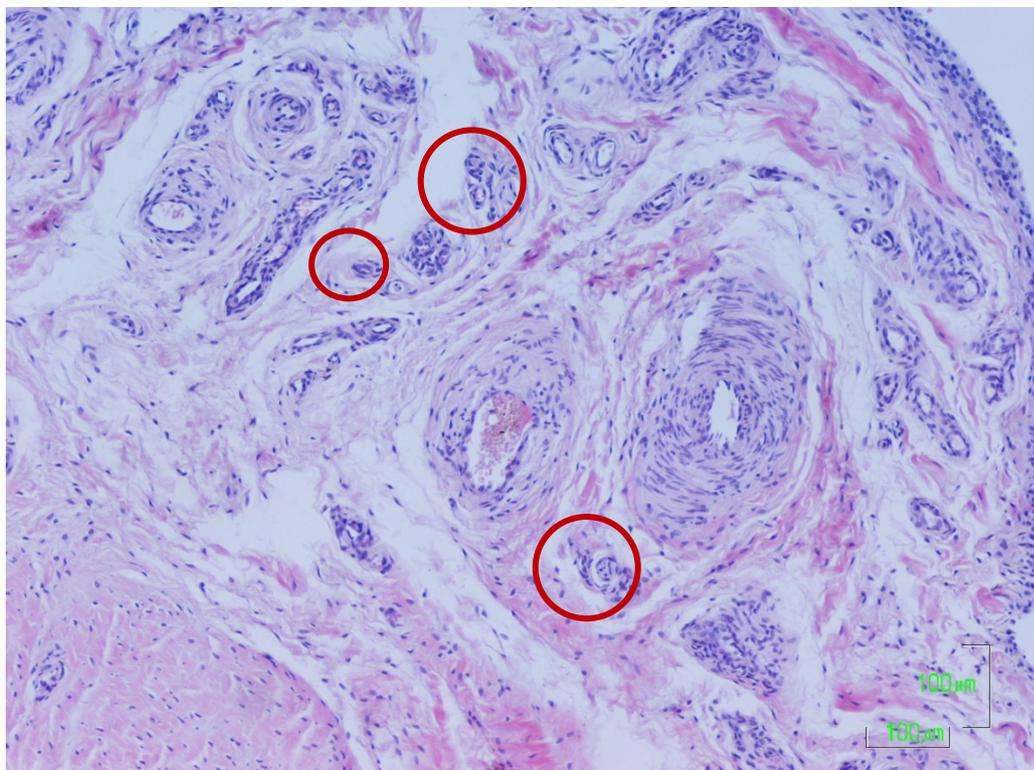
**Figura 71.-** Imagen que representa una morfología normal del ligamento, con alta organización de fibras y disposición celular. Encontramos vascularización del ligamento. 10x (H-E)



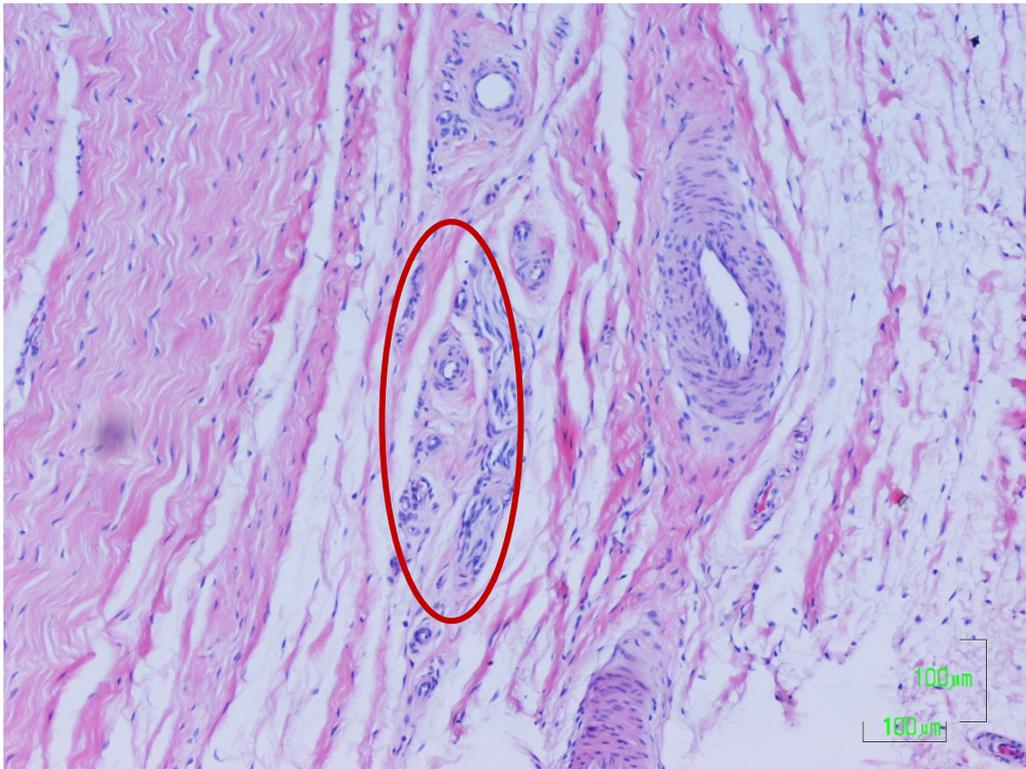
**Figura 72.-** Detalle de la disposición y elevada compactación de las fibras colágenas. Escasa presencia celular dispuestas entre las fibras. Se distingue algún vaso sanguíneo de pequeño diámetro con hematíes en su interior. 20x (H-E)



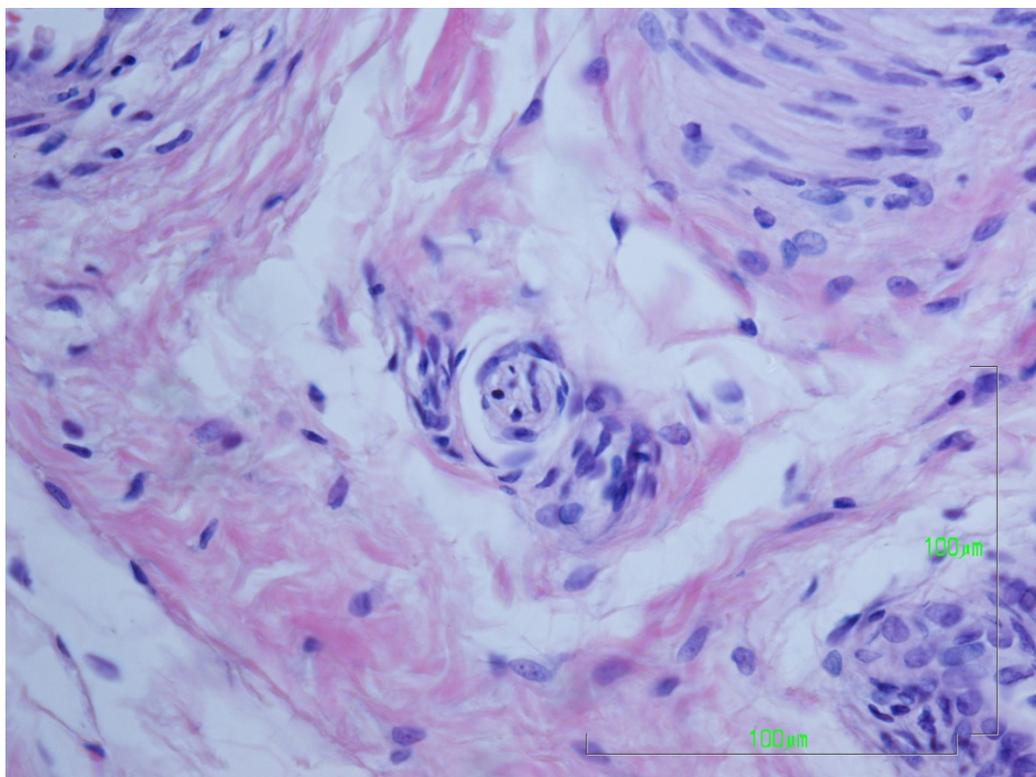
**Figura 73.-** Detalle de un paquete vasculo-nervioso en el seno del ligamento. El fascículo nervioso (círculo rojo) se presenta en corte transversal. 40x (H-E)



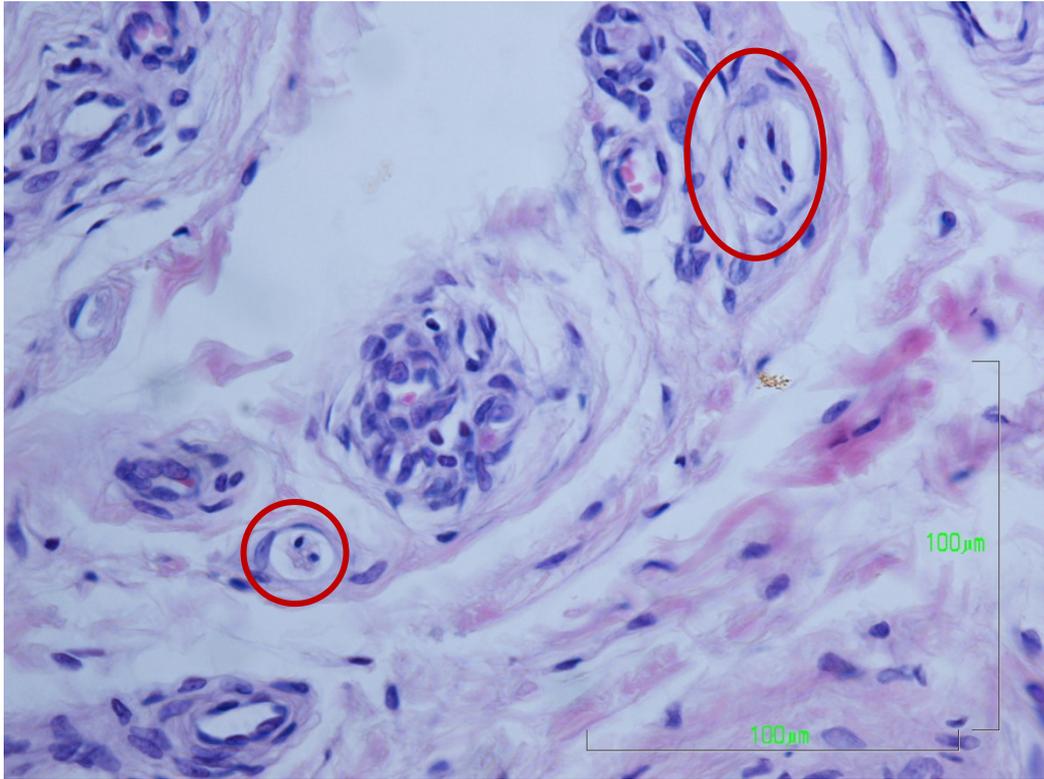
**Figura 74.-** Microfotografía correspondiente a la sinovial donde aparece una levada y diversa vascularización. Encontramos vasos de paredes gruesas frente a vasos pequeños de pequeño calibre. En asociación se aprecian fascículos nerviosos (círculo rojo). 10x (H-E)



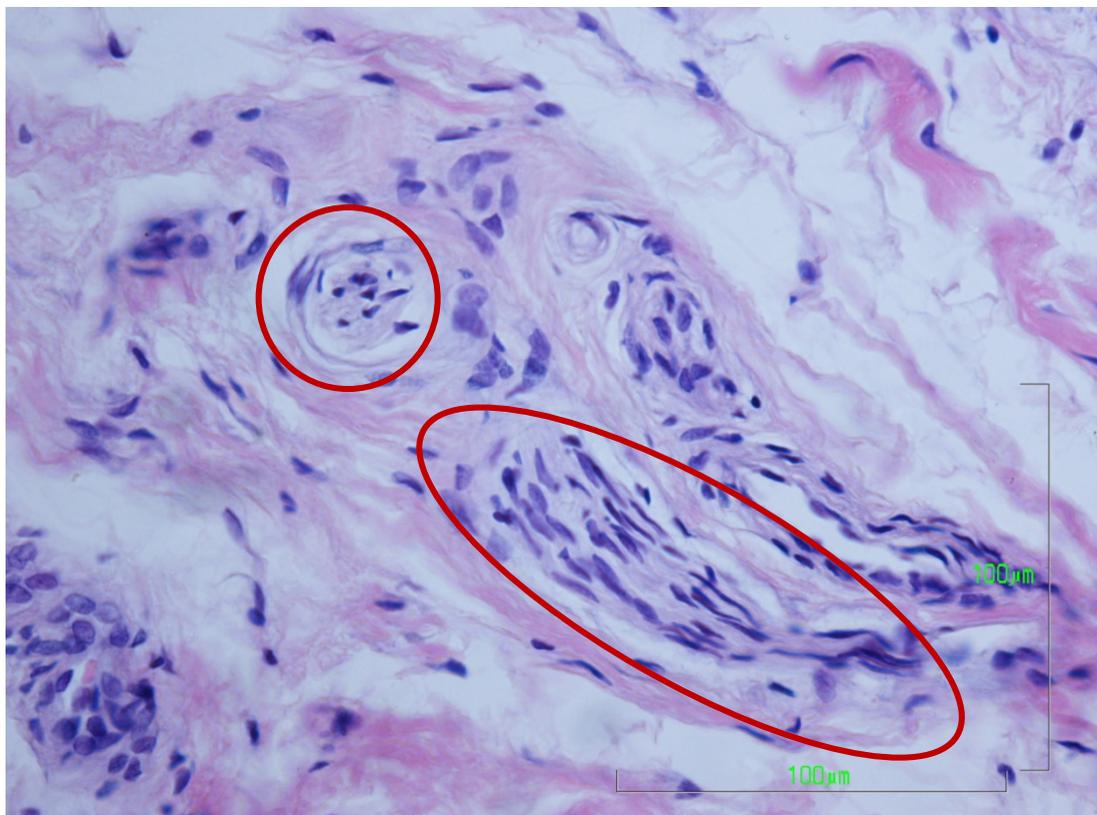
**Figura 75.-** Imagen que muestra la presencia de dos fascículos nerviosos, en este caso con corte longitudinal (círculo rojo), en cercanía a vasos sanguíneos de diversa morfología. 10x (H-E)



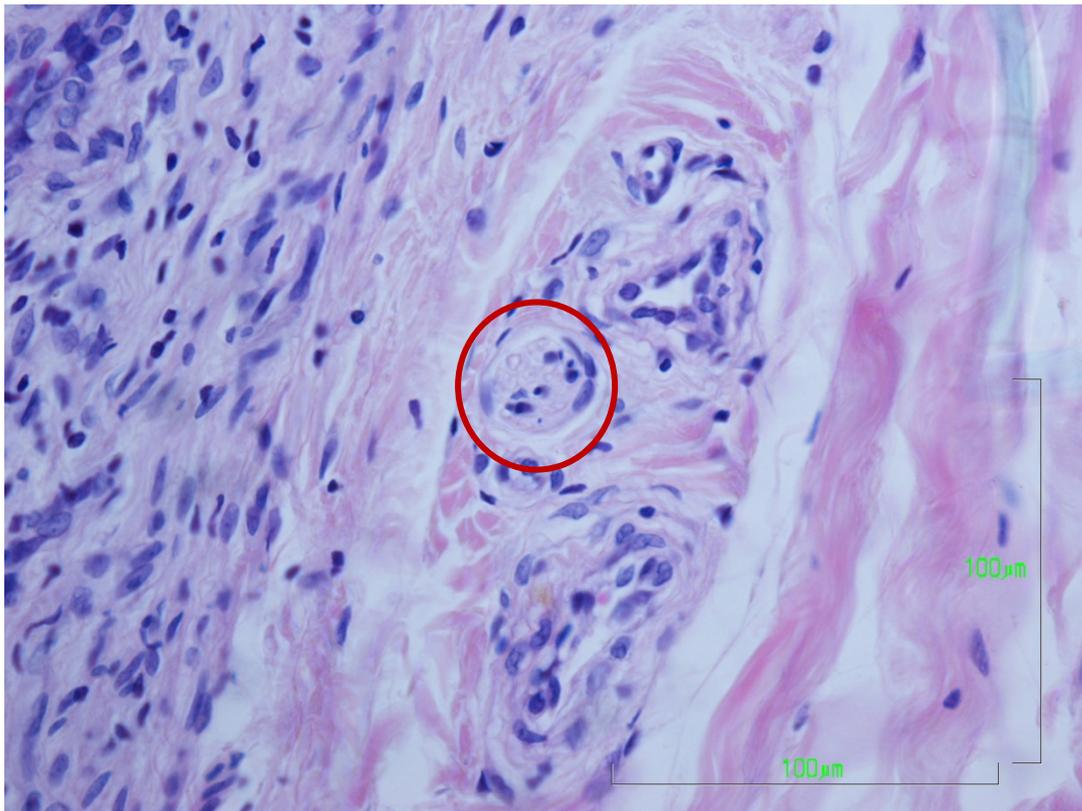
**Figura 76.-** Detalle de un fascículo nervioso de corte transversal. 40x (H-E)



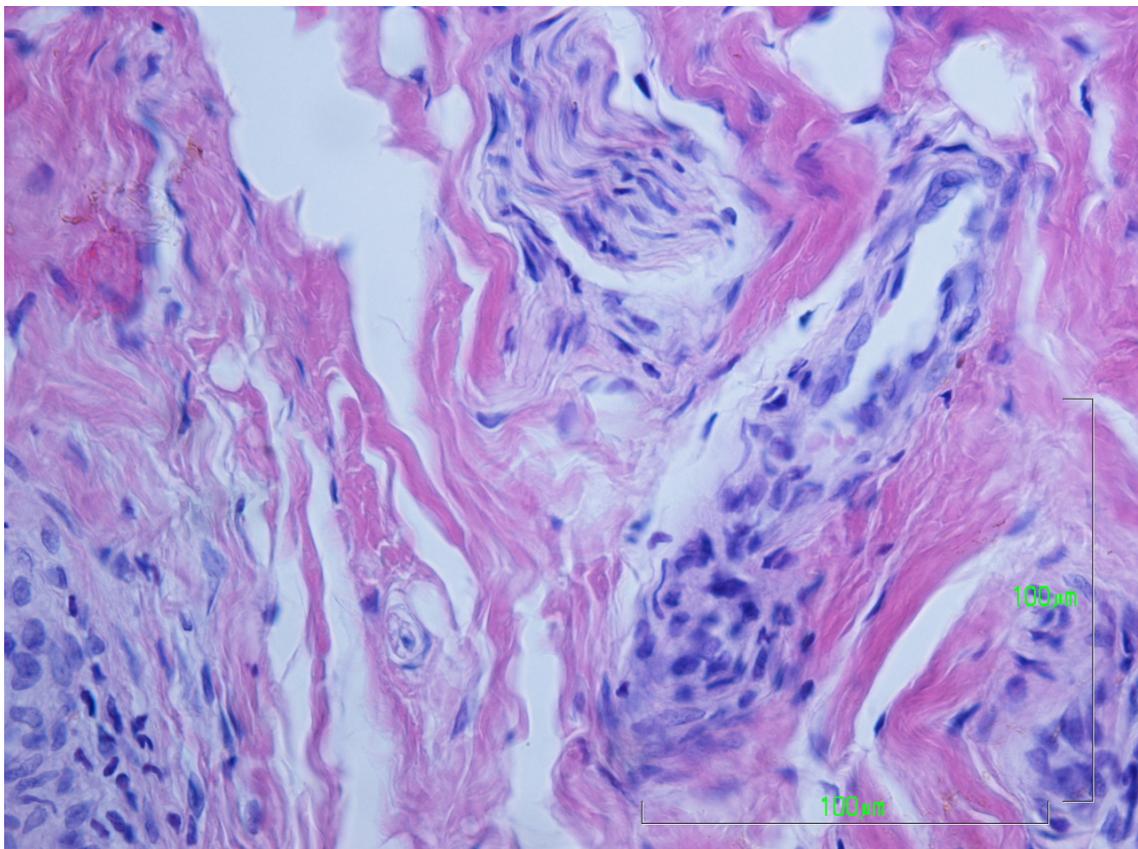
**Figura 77.-** Detalle de un par de fascículos nerviosos en asociación a vasos sanguíneos. 40x (H-E)



**Figura 78.-** Imagen a gran aumento representativa de fascículos nerviosos presentes tanto con corte transversal como longitudinal en cercanía a un vaso sanguíneo. 40x (H-E)



**Figura 79.-** Detalle de un fascículo nervioso de corte transversal. 40x (H-E)

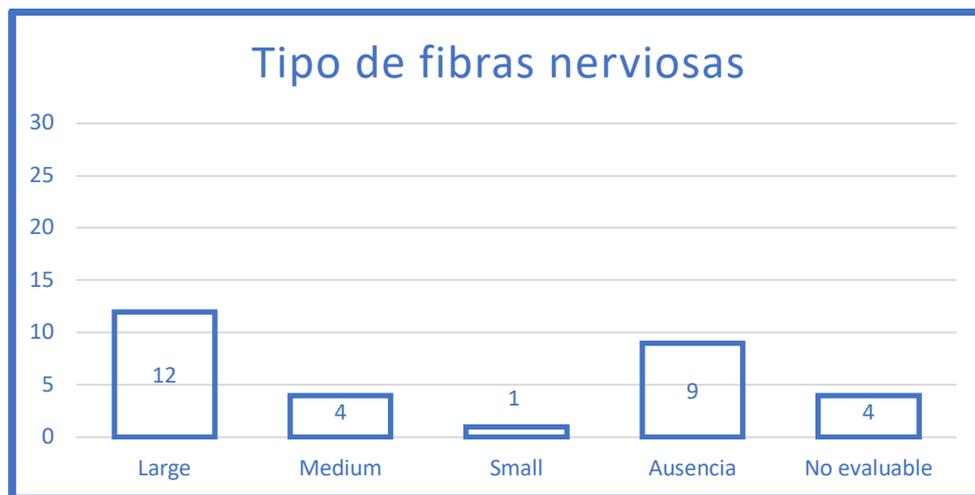


**Figura 80.-** Detalle fascículos nerviosos con abundantes fibras nerviosas. 40x (H-E)

#### 4.3.2 Análisis histológico de la inervación

Los resultados del estudio histológico de la inervación de las muestras estudiadas, se establecieron siguiendo la clasificación de *Ehrle et al.* (235) (**Gráfico 10**). Esta divide las fibras en **large**, **medium**, **small** o referenciando en el caso en el que no existieran fibras nerviosas, como **ausencia** de las mismas. El número de muestras totales estudiadas fue de 26 ligamentos analizados, ya que en 4 casos no se encontró el LCA o no pudo ser analizado.

**Gráfico 10.-** Tipos de fibras nerviosas según el análisis histológico



El grupo de ligamentos más numeroso, fue el que presentó fibras nerviosas tipo *large* con el 40% de las muestras, seguido de un numeroso grupo de ligamentos en los que no se encontró tejido nervioso en el análisis histológico.

#### **Ligamentos que presentan inervación con fibras tipo “large”**

Los casos cuyas muestras presentaron fibras del tipo *large*, fueron un total de 12, presentando una media de más de 7 fascículos nerviosos en su análisis. Además, su distribución en cuanto al grado de degeneración fue de la siguiente manera: un 8,33% presentó un LCA normal histológicamente hablando, un tercio de los pacientes de este

grupo presentó degeneración leve y otro tercio media. Con menos frecuencia se presentaron degeneraciones tisulares de mayor importancia, presentando deterioro moderado un 8,33% y marcado el 16,67% (**Gráfico 11**).

**Gráfico 11.- Degeneración en fibras tipo large**



Las características del grupo se muestran en la **Tabla 8**.

**Tabla 8.- Características de los ligamentos con fibras nerviosas tipo large**

<b>Género, mujer [n (%)]</b>	9 (75%)
<b>Edad [ <math>\bar{x} \pm DS</math> ] (años)</b>	71,6 $\pm$ 4,63
<b>IMC [ <math>\bar{x} \pm DS</math> ]</b>	32,03 $\pm$ 5,28
<b>Lateralidad, Derecha [n (%)]</b>	7 (58,33%)

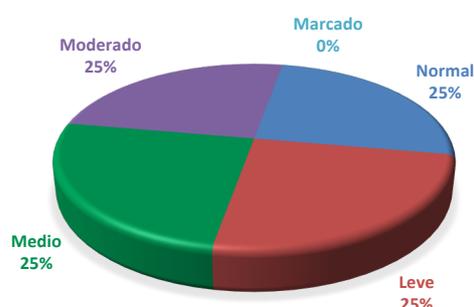
En este grupo de ligamentos predominó el género femenino y presentó una edad media en el análisis de 71,6 años. Los pacientes presentaron un IMC medio dentro del rango de Obesidad tipo I (32,03). Además, la lateralidad fue discretamente superior la afectación del lado derecho que la del izquierdo (**Tabla 8**).

### **Ligamentos que presentan inervación con fibras tipo “medium”**

Las muestras clasificadas como *medium* (**Tabla 9**), fueron un total de 4. Presentaron una media de fibras de 3 ( $\pm 2$ ), repartiéndose homogéneamente en los grupos de degeneración con el 25% de los casos en normal, leve, medio y moderado. No hubo casos con deterioro severo (**Gráfico 12**).

**Gráfico 12.- Degeneración en fibras tipo medium**

#### **DEGENERACIÓN HISTOLÓGICA EN LIGAMENTOS CON FIBRAS TIPO MEDIUM**



En el grupo de ligamentos con fibras tipo *medium*, se encontraron más pacientes mujeres que varones, siguiendo el mismo patrón de la población de estudio y presentó una edad media en 70,62 años. Los pacientes presentaron un IMC muy similar al del grupo de ligamentos tipo *large* (**Tabla 9**).

**Tabla 9.- Características de los ligamentos con fibras nerviosas tipo medium**

<b>Género, mujer [n (%)]</b>	3 (75%)
<b>Edad [ <math>\bar{x} \pm DS</math>] (años)</b>	70,62 $\pm$ 2,61
<b>IMC [ <math>\bar{x} \pm DS</math>]</b>	32,86 $\pm$ 2,78
<b>Lateralidad, Derecha [n (%)]</b>	2 (50%)

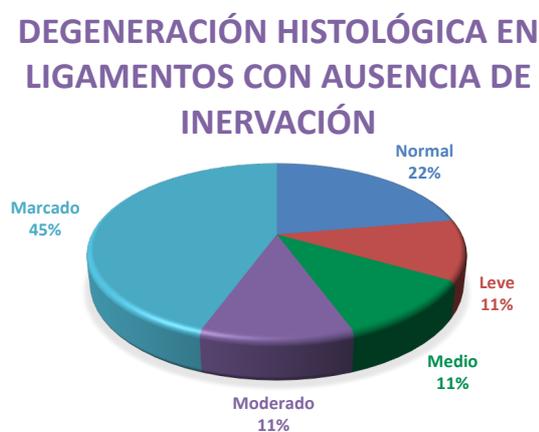
### **Ligamentos que presentan inervación con fibras tipo “small”**

El paciente con fibras tipo *small*, fue una mujer de 75 años, con una gonartrosis izquierda y que presentó un grado de degeneración medio del LCA.

### **Ligamentos que no presentan fibras nerviosas**

En los ligamentos de pacientes donde no se encontraron fibras nerviosas (**Tabla 10**), un total de 9, el grado de degeneración fue más severo que en el resto de grupos proporcionalmente hablando, de manera que el 22,22% de los enfermos presentó un LCA normal, con un 11,11% distribuyéndose por igual en los grados leve, medio y moderado, y como hemos anotado antes, el 44,44% de ellos, presentaron un grado de degeneración marcado (**Gráfico 13**).

*Gráfico 13.- Degeneración en ligamentos sin inervación presente*



Siguiendo el patrón de los anteriores grupos, en este grupo se encontraron más pacientes del género femenino que del masculino. La edad se distribuyó de forma homogénea y en este grupo, la media fue de 71,57 años. En este grupo el IMC medio se presentó dentro de la clasificación de la Obesidad tipo I, pero muy cercano al sobrepeso (30,06) siendo inferior al de los otros grupos donde sí se encontraron fibras nerviosas (**Tabla 10**).

**Tabla 10.- Características de los ligamentos en ausencia de inervación**

<b>Género, mujer [n (%)]</b>	6 (66,67%)
<b>Edad [ <math>\bar{x} \pm DS</math>] (años)</b>	71,57 $\pm$ 4,18
<b>IMC [ <math>\bar{x} \pm DS</math>]</b>	30,06 $\pm$ 2,57
<b>Lateralidad, Derecha [n (%)]</b>	6 (66,67%)

Tras agrupar las muestras en su correspondiente grado de inervación, según su tipo de fibras nerviosas, se muestran los resultados de correlacionar dicha inervación con el grado de degeneración histológica que se encontró dentro de cada grupo (**Tabla 11**).

**Tabla 11.- Diferentes tipos de inervación de los ligamentos y su degeneración**

<b>ANÁLISIS DE LA INERVACIÓN</b>	<b>Degeneración</b>				
	<b>Normal</b>	<b>Leve</b>	<b>Medio</b>	<b>Moderado</b>	<b>Marcado</b>
<b>Large (%)</b>	8,33	33,33	33,33	8,33	16,67
<b>Medium (%)</b>	25	25	25	25	0
<b>Small (%)</b>	0	0	100	0	0
<b>Ausencia (%)</b>	22,22	11,11	11,11	11,11	44,44

Observamos una distribución homogénea en los ligamentos que presentaban fibras nerviosas tipo *medium* y una tendencia hacia la degeneración histológica más avanzada en las muestras que no presentaron fibras nerviosas en su análisis.

#### 4.4 ANÁLISIS DE CORRELACIÓN

##### 4.4.1 Análisis de las características de la población

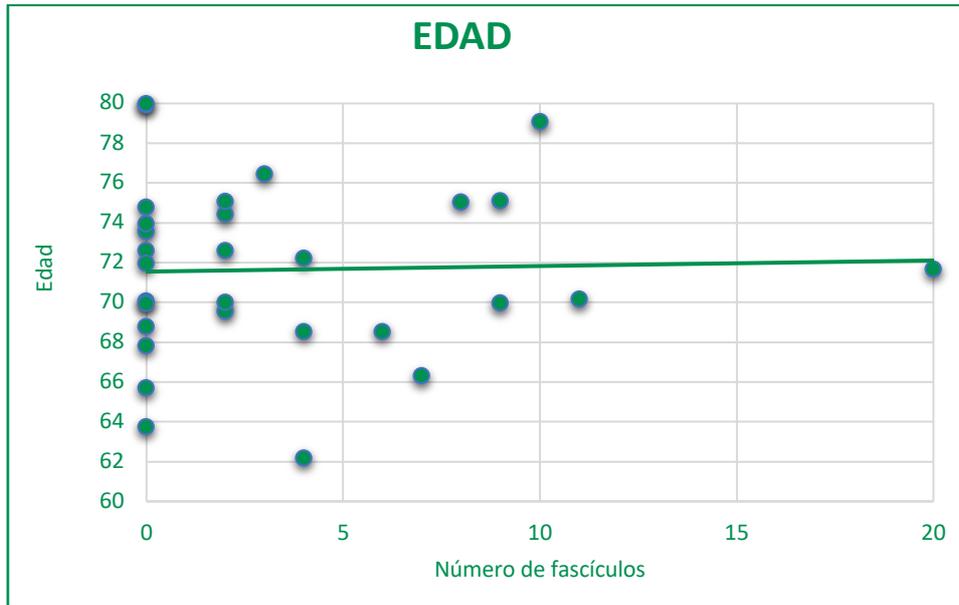
Para estudiar las variables clínicas tales como el sexo, los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DMNID y DL), el tabaquismo, el alcoholismo y la lateralidad en función del **número de fascículos nerviosos** observados en el estudio histológico, se utilizó la prueba *U de Mann-Whitney* para el contraste de hipótesis, aceptando en el estudio de todas estas variables la hipótesis nula y concluyendo, que no había diferencias entre la distribución de fascículos y fibras nerviosas, entre los diferentes grupos observados.

Para el estudio del contraste de hipótesis en cuanto al **tipo de fibras nerviosas y el grado de degeneración** de los ligamentos, en estas variables cualitativas se realizó, aplicando el test de la *Chi-Cuadrado*. De esta manera, ante la ausencia de diferencias estadísticamente significativas, se concluyó que ni el tipo de fibras, ni el grado de degeneración de los ligamentos, presentaba diferencias en los grupos formados en estas variables clínicas.

El resto de variables clínicas medidas fueron la edad y el IMC, que se corresponden con variables cuantitativas continuas. Para valorarlas, se utilizaron los datos, tanto de manera continua, como en datos agrupados en intervalos.

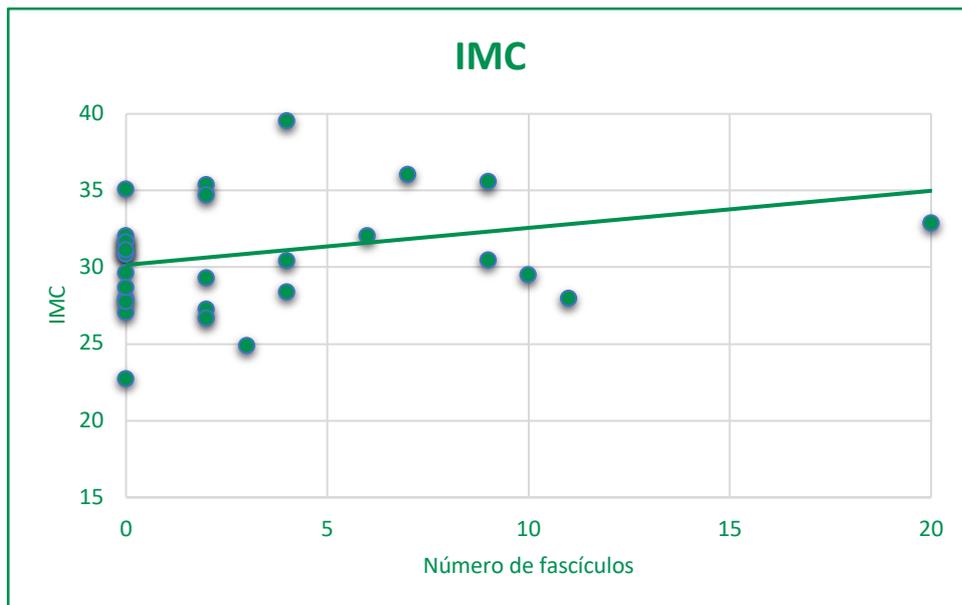
En primer lugar si analizamos los datos de manera continua, se debe aplicar el *Coefficiente de correlación de Spearman "ρ"* (rho), para realizar un análisis de correlación lineal, donde el **número de fascículos** y la edad (**Gráfico 14**) obtuvieron una mínima correlación positiva  $\rho = 0,028$  sin presentar significación estadística ( $p = 0,883$ ). El IMC (**Gráfico 15**) presentó una correlación positiva de  $\rho = 0,259$  con una significación estadística de  $p = 0,167$ . En ambos casos, el resultado no fue estadísticamente significativo, asumiendo que la distribución de los fascículos según la edad y el IMC no presentaba diferencia alguna.

**Gráfico 14.-** Correlación entre la edad y el número de fascículos nerviosos



Observamos una edad mínima de 62,17 años y una máxima de 79,96 años. La distribución de la edad fue muy dispersa con pacientes en todos los grupos de edad y diferente número de fascículos nerviosos.

**Gráfico 15.-** Correlación entre el IMC y el número de fascículos nerviosos



En la correlación entre el IMC y el número de fascículos, se apreció la ausencia de inervación en los valores centrales del IMC en torno a 30. La dispersión aumentó en los pacientes donde sí se encontraron fascículos nerviosos, cuyo IMC fue variable.

Para contrastar la hipótesis de la asociación del **grado de degeneración y del tipo de fibras**, se utilizó la prueba ANOVA (*ANalysis Of VAriance*), donde tampoco se mostró significación estadística, por lo que no se encontró asociación entre las variables.

En segundo lugar, se analizó estadísticamente la edad como una variable agrupada en intervalos de 5 años y el cálculo del IMC según la escala de la OMS (IMC entre 18-25 como normal, 25-30 sobrepeso, 30-35 Obesidad tipo I, 35-40 Obesidad tipo II y >40 Obesidad tipo III). Se utilizó la prueba no paramétrica de *Kruskal-Wallis* para muestras independientes, para nuestro contraste de hipótesis. Esta prueba resultó en ambos casos con un p valor mayor a 0,05, por lo que se aceptó la hipótesis nula  $H_0$ , concluyendo que no había diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de, si tenemos en cuenta la distribución del **número de fascículos**.

Para analizar el **tipo de fibras y el grado de degeneración histológica**, se planteó un contraste de hipótesis con la prueba *Tau b de Kendall*, obteniendo valores de p no significativos, e interpretando que no se apreciaron diferencias entre los diferentes grupos de edad y de IMC.

#### **4.4.2 Estadio de Kellgren-Lawrence**

La distribución de la cantidad de **fascículos nerviosos** encontrados entre los diferentes grupos se muestra en la **Tabla 12**.

**Tabla 12.- Distribución de los fascículos nerviosos según la escala de K-L**

<b>Clasificación</b>	<b>Número medio de fascículos</b>
<b><i>Kellgren-Lawrence I</i></b>	0
<b><i>Kellgren-Lawrence II</i></b>	6,17
<b><i>Kellgren-Lawrence III</i></b>	2,94
<b><i>Kellgren-Lawrence IV</i></b>	2,63

Se observó un mayor número de fascículos nerviosos en los pacientes K-L tipo II. A mayor gonartrosis, el número de fascículos nerviosos descendió de manera grosera.

En cuanto al tipo de **fibras nerviosas** encontradas, destacó la ausencia de inervación en algunas muestras del LCA, en los estadios más avanzados de gonartrosis (K-L III y IV).

Por último, en los diferentes grados de gonartrosis, la **degeneración histológica** del LCA se repartió de manera homogénea, destacando unos estadios avanzados en la escala de K-L en los pacientes en los que no se obtuvo muestra de LCA.

Para realizar el contraste de hipótesis en cuanto a los diferentes estadios de *Kellgren-Lawrence*, estableciendo como variable el **número de fascículos**, se aplicó la prueba de *Kruskal-Wallis*, estableciendo que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de fascículos en los diferentes grupos ( $p= 0,441$ ).

Aplicando la prueba de *Tau-b de Kendall*, se realizó el contraste de hipótesis para establecer las diferencias entre los grupos para el **tipo de fibras y el grado de degeneración**. En este caso, un resultado de  $p= 0,916$  en el tipo de fibras, y de  $p= 0,789$  en el grado de degeneración, hizo concluir que, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de gonartrosis radiológicamente medida con la clasificación de *Kellgren-Lawrence*.

#### 4.4.3 Escala Visual Analógica (EVA)

El número medio de **fascículos nerviosos** encontrados en los diferentes grupos de la escala EVA fue el siguiente (**Tabla 13**).

**Tabla 13.-** Distribución de los fascículos nerviosos según la escala EVA

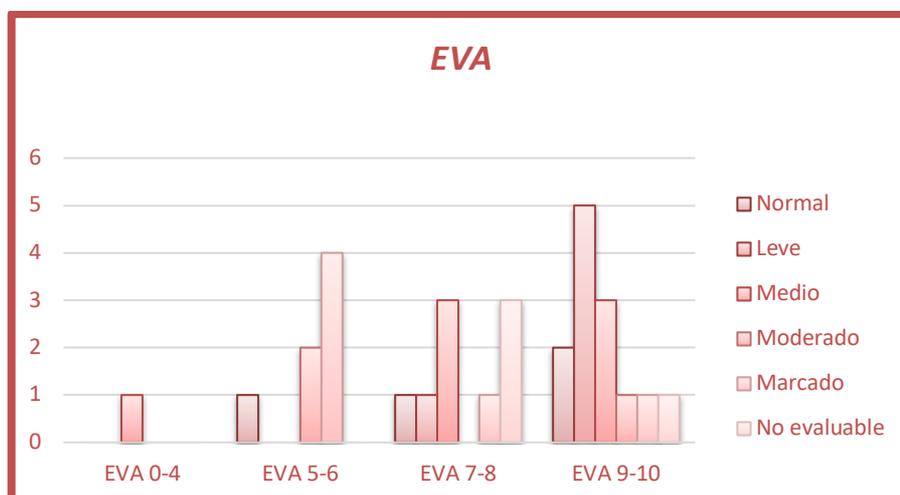
<b>Clasificación</b>	<b>Número medio de fascículos</b>
<b>EVA 0-4</b>	3
<b>EVA 5-6</b>	1,86
<b>EVA 7-8</b>	3,89
<b>EVA 9-10</b>	4,15

Se presentó una tendencia hacia un mayor número de fascículos cuanto mayor dolor presentaba el paciente, con mayor número de fascículos nerviosos en pacientes con mayor sintomatología.

El tipo de **fibras nerviosas** encontradas tras las tinciones, se distribuyó uniformemente entre los diferentes grupos, siendo la ausencia de tejido nervioso más frecuente en los grupos que presentaron menos dolor.

Algo similar ocurrió con el **grado de degeneración** histológico evaluado según la escala EVA (**Gráfico 16**).

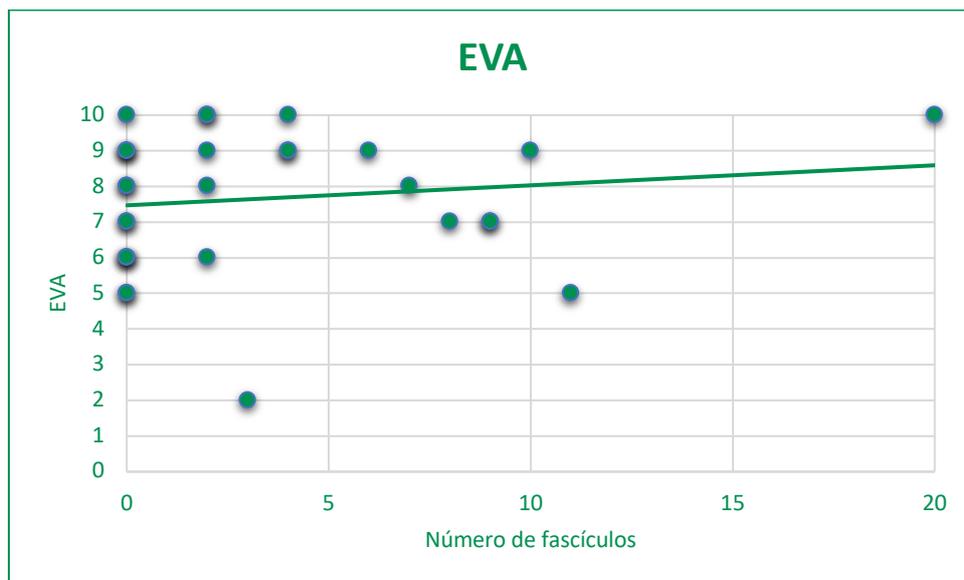
**Gráfico 16.-** Grado de degeneración histológica según la EVA



Apreciamos en el gráfico, que los pacientes con menor dolor preoperatorio, presentaron una mayor degeneración del ligamento y los que obtuvieron una mayor puntuación en la escala EVA, tuvieron una degeneración menor.

Para analizar la escala EVA se empleó un análisis de datos individuales y a su vez un análisis de datos agrupados según el estudio descriptivo en intervalos de 2 puntos. La correlación entre la escala EVA tomada como datos individuales y el **número de fascículos** fue medida mediante el *Coficiente de correlación de Spearman*, presentando un valor positivo de correlación directa de  $p= 0,163$  con una significación estadística de  $p= 0,388$ .

**Gráfico 17.-** Correlación entre la EVA y el número de fascículos nerviosos



Dicha correlación positiva entre el número de fascículos creciente y la EVA, puede apreciarse en el **Gráfico 17** donde la línea de tendencia permite ver cómo a medida que aumentaba el dolor preoperatorio, existió un mayor número de fascículos nerviosos en el estudio histológico.

Los parámetros del **tipo de fibras y la degeneración**, se valoraron según un contraste de hipótesis. En este caso se utilizó el ANOVA, donde se obtuvo un  $p= 0,636$  en el caso del

tipo de fibras y de  $p=0,207$  en el del grado de degeneración, interpretando que no había correlación entre la escala EVA y estas dos variables.

En el caso de analizar los datos por la escala EVA agrupada en intervalos, hemos de cambiar la prueba estadística de contraste de hipótesis y aplicar la prueba de *Kruskal-Wallis*, para valorar la correlación entre el **número de fascículos** y la EVA. En este caso una  $p=0,522$  nos hizo aceptar  $H_0$ , concluyendo que no había diferencias entre ambos grupos.

Para valorar el **tipo de fibras** según el EVA agrupado, se utilizó la prueba de la *Tau-b de Kendall*, mediante el uso de tablas cruzadas. Así, una significación estadística de  $p=0,539$  nos hizo concluir que no existían diferencias estadísticamente significativas en el tipo de fibras según la escala EVA.

Por otra parte, se evaluó también con la prueba *Tau-b de Kendall*, la relación de la escala EVA con el **grado de degeneración histológica** del LCA. En este caso un valor de significación estadística de  $p=0,016$  en el contraste de hipótesis nos hizo concluir que **sí existieron diferencias estadísticamente significativas** en el grado de degeneración del LCA según la puntuación de la escala EVA agrupada que presenten, donde con un valor de *Tau* de  $-0,366$ , se estableció que menores valores de escala EVA agrupada, presentaban mayor grado de degeneración del LCA.

#### **4.4.4 Índice de Lequesne**

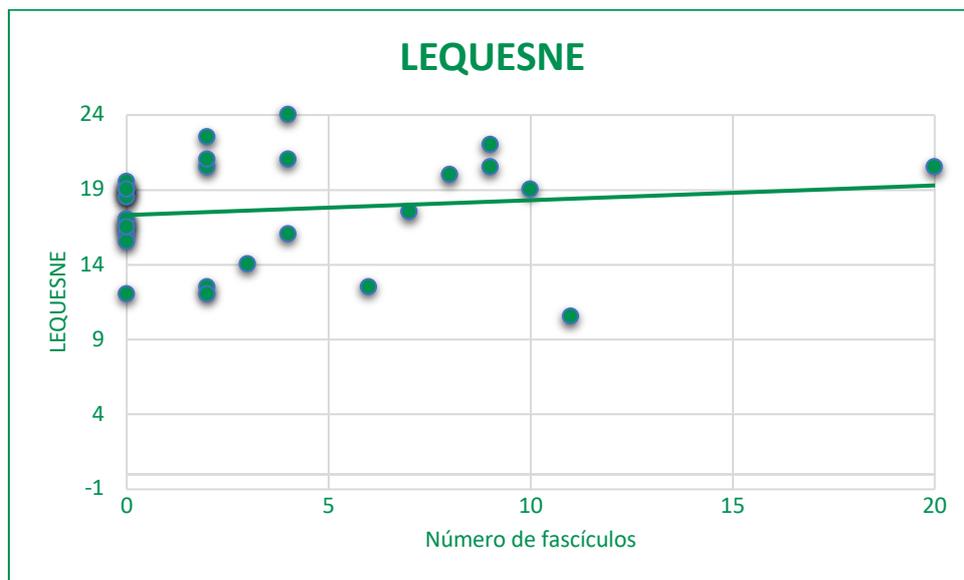
En el análisis de los datos obtenidos en el estudio histológico, se comprobó que los pacientes con menos puntuación del test y que presentaban mejor funcionalidad, presentaban de media, un número mayor de **fascículos nerviosos**, que los pacientes en el grupo con más puntuación, que estaban clínicamente más afectados.

Como dato importante, llama la atención, que todos los pacientes en los hubo una ausencia de inervación (ausencia de **fibras nerviosas**) en el estudio histológico, se encuadraron en el grupo con una puntuación máxima en el índice de *Lequesne* (*Lequesne*  $\geq 14$ ), de manera que su deterioro funcional fue casi insoportable.

Por último, la **degeneración histológica**, se vio uniformemente distribuida por los grupos. En primer lugar, se analizaron los datos individuales del Índice de *Lequesne* y posteriormente los datos agrupados, según la interpretación del propio test de la siguiente manera: 1-4 (deterioro modesto), 5-7 (deterioro medio), 8-10 (deterioro importante), 11-13 (deterioro muy importante) y  $\geq 14$  puntos (deterioro casi insoportable).

Se aplicó el *Coficiente de correlación de Spearman*, para valorar la correlación entre la puntuación continua del *Lequesne* y, el **número de fascículos** presente en las muestras del LCA (**Gráfico 18**). En este caso, se estableció como resultado un índice de correlación débilmente positiva de  $p=0,229$  pero sin encontrar significación estadística en este análisis.

**Gráfico 18.-** Correlación entre el *Lequesne* y el número de fascículos nerviosos



Los datos de la correlación del *Lequesne* con el número de fascículos se encontraron muy agrupados en la zona superior del gráfico, donde se obtuvieron los mayores valores de afectación funcional del test. Esta concentración de los datos en un intervalo pequeño, supone que hubiera una discreta diferencia entre ellos y por ello esta discreta correlación al alza.

Posteriormente, realizando el análisis de **el tipo de fibras y el grado de degeneración**, comparado con la puntuación de *Lequesne*, se utilizó la prueba de contraste de hipótesis ANOVA. En este caso, al realizar el análisis, se concluyó que no había diferencia en la distribución de los pacientes dado que en ambos casos el resultado no es estadísticamente significativo.

Agrupando los resultados en subgrupos, según los intervalos de la interpretación del test como antes describíamos, se utilizó la prueba de la *U de Mann-Whitney* para variables independientes, para contraste de hipótesis, al comparar el *Lequesne* agrupado con el **número de fascículos**. En este caso, se aceptó  $H_0$ , estableciendo que no había diferencias entre los grupos y la distribución de fascículos.

Por último, agrupando las puntuaciones del *Lequesne* y, valorando el **grado de degeneración y el tipo de fibras nerviosas**, se utilizó el test para contraste de *Tau-b de Kendall*. En este caso no se alcanzó la significación estadística con un resultado de  $p=0,234$  para el tipo de fibras y  $p=0,730$  para degeneración, asumiendo que no había diferencias entre ambos grupos.

Cabe destacar, que en análisis de las puntuaciones del cuestionario de *Lequesne*, en sus subgrupos (*Lequesne Dolor*, *Lequesne Máxima Distancia Caminada* y *Lequesne Actividades de la Vida Diaria*), el grupo de **Máxima Distancia Caminada**, resultó un *Coefficiente de correlación de Spearman*, **positivo** con  $\rho=0,372$  con una significación estadística de  $p=0,043$ . Esto, aportó un **resultado estadísticamente significativo**, estableciendo una correlación lineal positiva entre el número de fascículos del LCA y la mayor distancia caminada según este test, donde a mayor número de fascículos, mayor era la distancia que el paciente podía caminar.

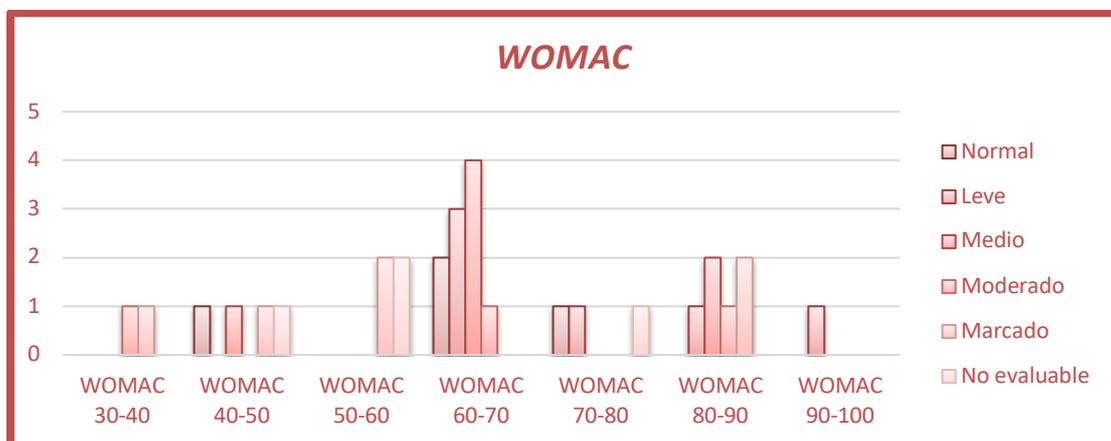
#### 4.4.5 Escala WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

Los resultados del análisis histológico y contabilizar el **número de fascículos** nerviosos encontrados en los diferentes grupos de esta escala, no siguió ningún patrón, encontrándose en similar cantidad de fascículos en todos los grupos analizados.

De igual modo se vio en el tipo de **fibras nerviosas**, en las que las fibras tipo *large*, *medium*, *small* y la *ausencia* de tejido nervioso se observaron en los diferentes grupos por igual.

En último lugar la **degeneración histológica** examinada, se comportó de una manera similar dentro de los diferentes grupos, observándose todo tipo de niveles de degeneración, en todos los diferentes grupos de la puntuación WOMAC (**Gráfico 19**).

**Gráfico 19.-** Grado de degeneración histológica según la WOMAC

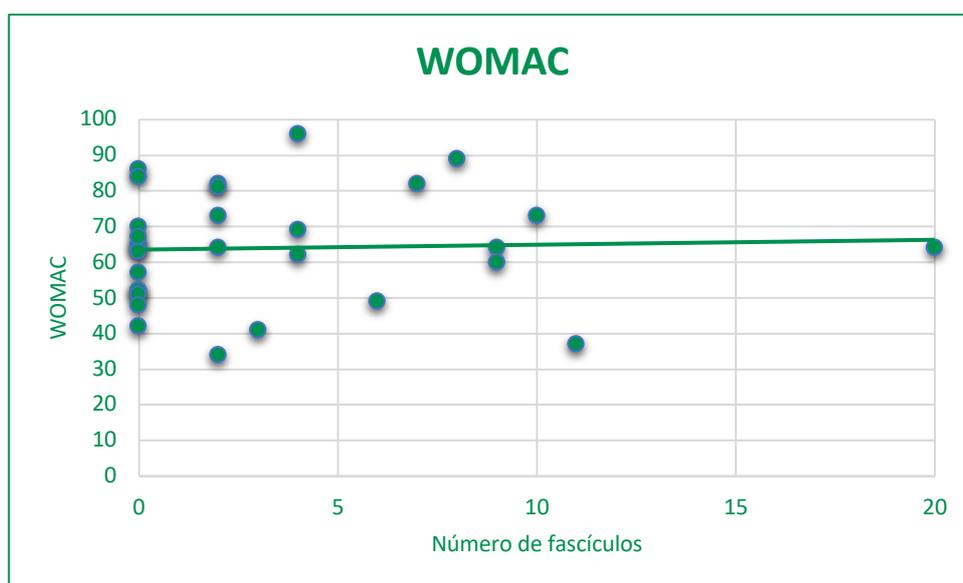


Se apreció una distribución homogénea en los diferentes grupos, con representación de prácticamente todos los grados de degeneración histológica en los diferentes grados de funcionalidad medidos con la escala WOMAC.

Tal y como se realizó en el resto de variables cuantitativas, el análisis estadístico de la escala *WOMAC* se realizó primero de una manera individual y posteriormente agrupando los datos en intervalos para otro enfoque del análisis estadístico.

En primer lugar, en el análisis de datos individuales, el **número de fascículos** nerviosos se estableció una correlación con la escala *WOMAC* mediante el *Coefficiente de correlación de Spearman*. En este caso, una rho  $\rho = 0,088$  estableció que no había prácticamente correlación entre las variables. Además, una  $p = 0,643$  hizo que no alcanzara la significación estadística.

**Gráfico 20.-** Correlación entre la *WOMAC* y el número de fascículos nerviosos



Esta ausencia de correlación entre variables, se puede observar en el **Gráfico 20**, donde la línea de tendencia se encuentra prácticamente paralela al eje horizontal.

El test *ANOVA*, fue el elegido para estudiar la correlación entre la escala *WOMAC* y tanto según el **tipo de fibras** como del **grado de degeneración**. En primer lugar, analizando el tipo de fibras nerviosas que se obtuvieron como resultado del estudio histológico, no se encontró ninguna diferencia entre los diferentes grupos de la escala *WOMAC* ( $p = 0,429$ ).

Analizando los resultados según el grado de degeneración histológica, sí se logró una suficiente potencia estadística alcanzando un resultado del test ANOVA con una  $F = 9,542$  con una  $p = 0,010$ . Esto hizo que se alcanzara una **diferencia estadísticamente significativa** asumiendo que había una asociación entre las variables de la puntuación de la escala WOMAC y la degeneración del LCA.

Por otra parte, se aplicaron los test de contraste de hipótesis en el análisis del puntaje de la escala WOMAC agrupada según los intervalos, mediante el test de *Kruskal-Wallis*, para valorar el **número de fascículos**. En este caso y ante una significación estadística de  $p = 0,586$ , se retuvo la  $H_0$ , y se concluyó que no hubo diferencias entre los grupos agrupados de WOMAC según se distribuían los fascículos nerviosos.

Utilizamos de nuevo las tablas cruzadas y la prueba de contraste de hipótesis de la *Tau-b de Kendall*, para evaluar las diferencias en las distribuciones del **tipo de fibras y del grado de degeneración** según el WOMAC agrupado. En este caso no se encontró significación estadística en ninguno de los dos casos, por lo que se concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos medidos.





## ***5. DISCUSIÓN***



Nuestro trabajo, ha pretendido establecer, la posible correlación entre el grado de gonartrosis y el estado de inervación del LCA de la rodilla, así como buscar otros factores de riesgo que puedan influir en esta enfermedad, tales como la degeneración histológica del LCA.

El interés de nuestro estudio, radica en la posibilidad de establecer o aclarar mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la aparición y desarrollo de la gonartrosis. También se han pretendido establecer los factores favorecedores de su aparición precoz y de los procesos que pueden actuar como aceleradores de la misma.

Este afán de buscar posibles etiologías y factores de riesgo viene dado por la alta prevalencia de la gonartrosis y las consecuencias socioeconómicas que de ella se derivan. La prevalencia global se eleva hasta el 3,8%, siendo la primera causa de discapacidad en el mundo según el estudio “*Global Burden of Disease*” (238), provocando que hasta 9,9 millones de adultos presenten síntomas en relación con esta patología, generando más de 11,3 millones de consultas en relación a ella (170). Asimismo, supone un enorme impacto económico ya que, solo en Estados Unidos, genera un coste anual de más de 9,6 billones de €, debido a sus más de 650.000 procedimientos de artroplastia total de rodilla (239).

Las características de nuestra población de estudio, fueron similares a las descritas en las muestras poblacionales de diferentes estudios que analizan las variables demográficas en pacientes que fueron intervenidos mediante la realización de una prótesis total de rodilla (240–243). De esta manera observamos que había más pacientes afectadas del género femenino, la edad media estaba en torno a los 70 años, el IMC encontrado fue aproximadamente de 30 y el grado radiológico de gonartrosis fue en un alto porcentaje moderado o severo, concordando todo ello con lo previamente descrito.

Para evaluar el grado de afectación radiológica de la rodilla, se decidió utilizar los criterios que describieron *Kellgren y Lawrence* (164). Estos criterios, vigentes desde 1957 han sido evaluados por diferentes autores a lo largo de los años y utilizados para toda clase de estudios clínicos y epidemiológicos. Este sistema de clasificación establece un buen sistema de evaluación de la gonartrosis, con una correlación muy alta entre las

imágenes de las radiografías simples y los hallazgos artroscópicos obtenidos (244,245), a pesar de que en algunos casos se hayan obtenido bajas tasas de reproductibilidad interobservador (246).

La Escala Visual Analógica (EVA), fue seleccionada para evaluar el grado de dolor preoperatorio que presentaba el paciente. Esta escala, utilizada con validez tanto en el dolor del sistema musculoesquelético (247) como en otros campos, ha demostrado ser muy fiable para evaluar el dolor en pacientes con gonartrosis (248). Es una herramienta útil, que presenta mayor reproductibilidad y detecta mejor los cambios que test similares como la escala numérica de evaluación del dolor o la escala de puntuación verbal. Asimismo, con la implantación de las nuevas tecnologías en la práctica clínica diaria, se ha propuesto que no hay diferencias entre el uso de la versión clásica de la escala EVA en papel, comparada con su versión digital (249).

En cuanto a las escalas de valoración de la gonartrosis, fueron seleccionadas para la evaluación global de la funcionalidad, la escala *WOMAC* y el índice de *Lequesne*. Ambos test han sido validados en múltiples ocasiones en pacientes con artrosis, enfocándose más en pacientes con patología muy prevalente como la gonartrosis y coxartrosis (250,251).

Otras escalas también válidas para la evaluación de la gonartrosis son la escala *SF-36*, cuyos datos nos aportan una visión más general de la calidad de vida del paciente, el índice de la *IKDC* que combina información objetiva y subjetiva (signos y síntomas) en la que puede haber mayor variabilidad interobservador o la escala *KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)* que es una escala totalmente subjetiva y su uso es más amplio para pacientes con cualquier grado de gonartrosis, traumatismo u otro problema en la rodilla.

La escala *WOMAC* en sus diferentes versiones validadas y traducidas, ha conseguido en buena medida, unificar la valoración de la artrosis y ha sido utilizada muy frecuentemente en la literatura. A pesar de que utilizando esta escala no podemos comprobar si la respuesta que refiere el enfermo es real y no valora el estado muscular ni el rango articular de la articulación, es una de las escalas más utilizadas a nivel mundial dada su alta sensibilidad y gran validez interna (252).

El índice de *Lequesne* por su parte, es un test de gran capacidad en la evaluación de las actividades cotidianas, presenta una correlación intraobservador y unos resultados de reproductibilidad muy buenos, tanto en su versión original como en alguna levemente modificada, ya que su realización resulta muy sencilla para el paciente (253).

Ambos test han sido comparados entre ellos y con otros test de valoración funcional de la artrosis, con resultados similares y sin presentar diferencias de fiabilidad entre ellos, por ello cualquiera de dichos test es una buena herramienta evaluadora de los pacientes con gonartrosis (254,255).

Por otra parte, se ha descrito que tras una rotura del LCA, hay un riesgo elevado de aparición de artrosis de rodilla precoz. Para describir esta asociación, destacan los trabajos a largo plazo con seguimiento de al menos 10 años, en los que se evaluó la progresión a gonartrosis, mediante la escala de *Kellgren y Lawrence*, de pacientes que presentaron la rotura del LCA, fuera o no sometido a cirugía de reconstrucción (256–263). Incluso autores como *Ajuied et al.*, encontraron un riesgo de progresar a gonartrosis en pacientes con roturas previas del LCA, de aproximadamente 4 veces mayor que la población general (264).

Varios mecanismos han sido descritos, para encontrar explicación a la gonartrosis secundaria, producida por la lesión del LCA. Entre ellos, han sido objeto de estudio la alteración biomecánica de la articulación de la rodilla (265,266), el daño del cartílago articular asociado a las lesiones del LCA (267) y en menor medida los déficits neuromusculares (268). A propósito del daño producido por la lesión del LCA en el cartílago articular, ha podido ser estudiado llevando a cabo una lesión del LCA en modelo animal y su posterior análisis. En este sentido, los estudios de *Ojanen et al.* (269) revelaron una disminución del volumen celular condrocitario, una elasticidad del tejido cartilaginoso menor, una menor capacidad de los glucosaminglucanos de soportar la compresión mecánica en la articulación y una desorganización de la fibras de colágeno tras la lesión del LCA, todos ellos factores mecánicos o bioquímicos, favorecedores de la patogenia de la degeneración articular.

Desde otra perspectiva, también se ha estudiado, qué factores protectores pueden surgir para evitar esta evolución degenerativa en pacientes con lesiones del LCA. En este apartado, parece ser que podría intervenir un mayor volumen de musculatura del muslo, así como un grado menor de infiltración grasa como factores protectores de esta evolución (270).

También, en este trabajo se ha pretendido analizar histológicamente los restos del LCA en pacientes sanos, que habían presentado una rotura traumática y no presentaban artrosis de rodilla. En estos pacientes, la histología aún no debería estar alterada y así se podría establecer un grupo control de pacientes en los que analizar la inervación y la degeneración del LCA. Desafortunadamente las grandes diferencias microscópicas encontradas en este grupo hacen que no pueda considerarse un grupo control óptimo para evaluar el estado histológico del LCA en pacientes sin gonartrosis, pudiéndose achacar esta alteración histológica a la dificultad técnica para su extracción, así como la posible degeneración del LCA tras su ruptura.

En la evaluación de la relación entre el **estado de inervación de la rodilla** y la patogenia de la gonartrosis, se toman como punto de partida, estudios clásicos como los de *Finsterbush* (271) o los de *O'Connor* en 1985 (272), donde se hace una introducción de cómo una inadecuada inervación de la articulación de la rodilla, puede promover cambios degenerativos en el cartílago articular y así poder explicar el fenómeno de la degeneración articular.

Se ha demostrado que, cuando se presenta una rotura del LCA, se produce un déficit de la información sensorial aferente que este aporta, generada tras la ruptura del mismo. Actualmente, esta disfunción nerviosa que conlleva la rotura ligamentosa, no es restaurada con las técnicas de reconstrucción (273). A pesar de ello, podemos comprobar como el afán por mantener un estado de propiocepción e inervación en la rodilla ha sido utilizado para diseñar diferentes propuestas de reconstrucción, con la finalidad de mantener el mayor de estructuras nerviosas íntegras. De esta manera, aprovechando la rica inervación que presentan los isquiotibiales en su inserción distal, han aparecido

técnicas quirúrgicas que mantienen esta inserción intacta, conservando la inervación en el injerto (274). Este motivo de ausencia de inervación, podría ser causa también, sumadas a las anteriores, del origen de la gonartrosis tras la rotura del LCA.

Otro de los motivos por el cual, alteraciones en la inervación del LCA podrían contribuir a la patogénesis de la gonartrosis, es por factores bioquímicos. En este caso, la secreción por parte de hasta un tercio de las fibras nerviosas libres, de sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (275), ambos potentes mediadores proinflamatorios, podría ser determinante en el caso de un daño en la inervación del ligamento.

La sustancia P ejerce de vasodilatador, aumenta la permeabilidad capilar y es un factor quimiotáctico para los leucocitos. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina, ejerce de factor mitogénico para las células endoteliales. Ambos en acción sinérgica, pueden aumentar de manera considerable la respuesta inflamatoria, la expresión local de *TNF- $\alpha$*  e *IL-1 $\beta$* , aumentando el riesgo de generar una degeneración articular (275).

Estos factores bioquímicos, relacionados con la percepción del dolor, podrían estar en relación con nuestros resultados en los que, menores valores de la escala EVA se han relacionado con un menor número de fibras nerviosas. De esta manera al existir un menor número de fibras nerviosas, se secretarían menores factores relacionados con el dolor como la sustancia P y con ello habría un menor grado de dolor en los pacientes.

Por ello, se ha decidido realizar este estudio donde, mediante la evaluación de las fibras nerviosas que presenta el LCA, se ha buscado correlacionar con el grado de gonartrosis que presentan. Se debe estudiar, si en pacientes que presentan menor número de estas fibras nerviosas, o bien ausencia de las mismas, el estado de gonartrosis pudiera ser mayor, que en los pacientes que presentan íntegras estas fibras nerviosas.

Son bastantes los estudios que han intentado correlacionar, la propiocepción de la rodilla en pacientes con un LCA roto o insuficiente, para valorar la supuesta inestabilidad residual, pero sin darle el enfoque clínico, en cuanto a generación de artrosis precoz se refiere (276–279).

Por el contrario, muy pocos estudios se han diseñado para correlacionar la inervación del LCA de la rodilla y el grado de gonartrosis que presentaban los pacientes, siendo nuestro trabajo pionero en valorar este aspecto. Esta hipótesis, ha sido estudiada de manera similar, en un modelo animal por *O'Connor et al.* y *Salo et al.* (280,281) en perros y ratas respectivamente. En ambos estudios, se realizó una denervación selectiva de una de las dos rodillas, ya sea por métodos físicos o mediante neurotoxinas, concluyendo en ambos que, las rodillas que presentaban una lesión nerviosa iatrogénica del LCA, tenían un grado de artrosis de rodilla mayor que la rodilla contralateral, sin este daño nervioso. Por ello, si el déficit de inervación en la rodilla en el modelo animal no es causa de la artrosis, al menos es un proceso que la acelera, pero siendo imposible determinar en qué grado afecta a la generación de la misma.

Más adelante, el grupo de trabajo de *Amir, Lowe y Finsterbush*, comenzó por primera vez, a estudiar cómo son los cambios estructurales en la inervación del LCA de las rodillas artrósicas (282). Para ello, utilizaron la metodología de examinar ligamentos de cadáveres con gonartrosis establecida, valorando los cambios en la inervación del LCA de manera cualitativa y cuantitativa, y comparándolos con ligamentos de cadáveres sin evidencia de gonartrosis. En sus resultados, concluyeron que existía un volumen total de tejido nervioso mayor en el grupo artrósico que en el grupo control, siendo la región de la inserción femoral, donde más evidentes se hacían estas diferencias en volumen de tejido. Esta ausencia de relación morfológica, no descarta aún así, una función neurológica del LCA en la osteoartritis. Además, postularon que el aumento del tejido nervioso en los especímenes que presentaban artrosis, podría ser el resultado del daño del tejido nervioso en esta patología, lo que refleja la capacidad de las fibras nerviosas no mielinizadas, para crecer en respuesta a una lesión (283). Con este trabajo concluyeron que se podrían llevar a cabo, estudios adicionales que puedan ayudar a dilucidar la importancia de los cambios en la inervación del LCA, en la etiología y la patogénesis de la gonartrosis, objeto del cual trata nuestro estudio.

Por último y más recientemente, los estudios americanos de *Nagelli et al.* (284), partieron de una hipótesis similar a nuestro estudio, con una metodología diferente y en base animal, buscando una relación entre el LCA denervado, y la generación de disfunción

articular y artrosis. El método que utilizaron fue realizar la denervación, bien de toda la articulación o bien solo del LCA en perros, mediante neurotoxinas intraarticulares, para observarlos prospectivamente y discernir, si en ellos se generaba artrosis precoz o no. Asimismo, establecieron otro grupo mediante la lesión mecánica del LCA. Finalmente, se determinó que no había grandes diferencias entre los grupos, siendo los resultados heterogéneos. Concluyeron que la artrosis secundaria a la rotura del LCA es algo multifactorial, en cuyo desarrollo podría verse involucrada la inervación del ligamento, recomendando la realización de nuevos estudios al respecto.

Por todo ello, la hipótesis que nuestro grupo plantea, es interesante de cara a ejecutar estudios como el que hemos realizado, ya que, si bien la idea de correlacionar la posible generación de artrosis de rodilla con la inervación que presenta el LCA, ha sido poco revisada, podría ser una variable de estudio a tener en cuenta, para poder entender de una manera más exacta cómo se genera un problema tan importante y tan incapacitante como es la gonartrosis. Además, la heterogeneidad de resultados encontrados en la bibliografía, donde se ha considerado la gonartrosis como posible causa de aumento del tejido nervioso del LCA (282), así como la posibilidad de estar relacionada con una pérdida o disminución de este mismo tejido (284), hacen que se deba seguir investigando sobre cómo afecta el estado de inervación del LCA en la artrosis de rodilla.

Desde nuestro punto de vista, la metodología ha diferido de la del resto de los autores. En primer lugar, porque parte desde un modelo en el que el paciente ya estaba afectado por la patología que queremos estudiar y a causa de ella, iba a ser sometido a un tratamiento quirúrgico. Este tratamiento, que consiste en la utilización de artroplastias de sustitución, donde el LCA debe extirparse, dado su diseño arquitectural y permiten que el espécimen se traslade al laboratorio, para estudiar su inervación y tratar de saber si los pacientes más afectados, tanto funcional como radiológicamente, presentan un grado mayor o menor de daño de la inervación.

En segundo lugar, porque para evaluar la inervación del LCA, se ha utilizado como algo novedoso, un análisis cuantitativo de los fascículos nerviosos observados en el estudio histológico, algo que ya ha sido utilizado por otros autores para valorar la inervación en modelo animal y humano.

Entre ellos, destacan *Mobargha* y *Ludwig* (234), cuyo grupo de trabajo analizó la inervación de los ligamentos oblicuo anterior y dorsoradial de la articulación trapecio metacarpiana de la mano, para intentar obtener información de la inervación de estos ligamentos en pacientes con rizartrosis. En este caso, utilizaron un análisis ordinal en el que clasifican la inervación desde – (negativo) a +, ++ y +++, en función del tipo de estructuras encontradas, donde la clasificación negativa nos informa de que no se han encontrado ni fascículos nerviosos ni mecanorreceptores y el grado +++ quiere decir que han encontrado gran cantidad de mecanorreceptores y fascículos nerviosos en el estudio histológico. Este tipo de análisis, aunque pretende ordenar de manera semicuantitativa, podría resultar demasiado subjetivo, dada la ausencia de mayor información que debemos de aplicar para realizar la clasificación según este método.

Por ello, el método de clasificación cuantitativa utilizado, fue el aplicado anteriormente por *Ehrle et al.*, el cual fue utilizado en modelo animal para el estudio de la inervación de los ligamentos interespinosos y supraespinosos del raquis (235). Este grupo de trabajo, sí que estableció un modelo totalmente cuantitativo de estudio de la inervación de los ligamentos, ya que la muestra, en función del número de fascículos nerviosos encontrados en el estudio histológico, va a obtener una u otra clasificación. Este modelo, más objetivo y reproducible, ha sido el utilizado para nuestro trabajo. En este punto, cabe destacar que nuestro análisis cuantitativo, nos ha permitido correlacionar el número de fascículos nerviosos con el deterioro funcional de los pacientes con gonartrosis evaluado mediante el índice de *Lequesne*. Hemos podido observar una incapacidad muy grave (*Lequesne* > 14 puntos) en todos los pacientes que carecían de fibras nerviosas en el análisis histológico de la inervación del LCA. Además, en este mismo contexto, los pacientes que presentaron un mayor número absoluto de fascículos nerviosos, podían caminar mayor distancia que aquellos con un menor número o ausencia de fascículos, según el análisis de la máxima distancia caminada evaluada en el índice de *Lequesne*.

Y en último lugar, porque se ha realizado un análisis, de la posible asociación entre diferentes parámetros, que podrían tener cierta relación con la inervación del LCA, tales como patologías como la diabetes mellitus, o bien hábitos tóxicos del paciente, que si bien en nuestro estudio, no han mostrado diferencias en cuanto a la distribución de las

terminaciones nerviosas en el ligamento, podrían plantearse como factores inductores o favorecedores de la aparición precoz de gonartrosis, a través de un daño de la inervación del LCA.

Por otra parte, el **estado de degeneración histológica del LCA**, ha sido evaluado tanto desde un punto de vista macroscópico como microscópico.

En cuanto a la valoración macroscópica, la base ha sido tomada como ya hemos mencionado, de los estudios de *Allain et al.*, la cual ha sido utilizada con frecuencia en la literatura (285–288), dada su sencilla interpretación y escala. En ella, existen 3 grupos claramente diferenciados. Esta clasificación, que ha sido usada para evaluar tanto el LCA como el LCP, podría tener su importancia en la cirugía de reemplazo articular de rodilla, ya que con una evaluación rápida del ligamento podríamos acercarnos a una aproximación sobre su función y competencia, y así optar por un modelo de prótesis u otro en función del estado de los ligamentos.

Otro de los puntos importantes en el análisis macroscópico, fue el hallazgo de la ausencia del LCA tras la artrotomía, en el 13% de los pacientes que formaron parte del estudio. Además, cabe destacar que todos estos pacientes, presentaron un estadio avanzado de *Kellgren y Lawrence* (Grado III o IV), hecho encontrado de manera similar en otros estudios que establecen una asociación entre el grado de gonartrosis y el estado degenerativo del LCA, lo que hace pensar en una asociación entre estas variables (237).

En nuestro caso, se evaluaron microscópicamente las muestras, basándonos en los estudios de *Kleimbart et al.*, clasificación que también ha sido utilizada en otras ocasiones por diferentes autores (288–290) y que consiste en dividir los ligamentos según la presencia de diferentes parámetros histológicos como la abundante pérdida de tejido conectivo, o la existencia o no de degeneración mucoide, mixoide o quística.

Si analizamos este estado de degeneración, encontramos también pocos datos en la literatura, que intenten establecer un vínculo entre este estado histológico degenerativo y la evolución prematura hacia gonartrosis.

Algunos de estos trabajos, han estudiado la degeneración mucoide y quística que se produce en el LCA con la edad. Esta degeneración, puede asociar una ruptura parcial o completa del mismo, implicando desde entonces, una clínica de inestabilidad y dolor acompañante, pero sin llegar a correlacionarlo de una manera clara con el grado de gonartrosis (291). El enfoque de estos estudios es diferente al nuestro, dado que nuestro trabajo ha intentado establecer una correlación directamente, entre una posible degeneración histológica del ligamento, sin que necesariamente esté roto, con el grado de gonartrosis, mientras que los trabajos publicados hasta el momento, en su mayoría consideran la ruptura del LCA como paso previo a la generación de la artrosis de rodilla y así lo hacen constar en sus diseños (291–293).

Además, el hecho de que nuestro trabajo, haya estudiado los diferentes grados de degeneración del LCA, según escalas de valoración funcional tipo la escala *WOMAC* o el índice de *Lequesne*, o del dolor (Escala EVA), le da un enfoque más clínico y práctico, dado que en realidad, cuando un paciente presenta artrosis de rodilla, lo que realmente interesa es la capacidad para desempeñar sus actividades de la vida diaria, algo que se valora con este tipo de escalas, ya que la indicación quirúrgica de esta patología tiene en cuenta eminentemente la calidad de vida y no el grado de afectación radiológica.

En este contexto, debemos mencionar la observación de una correlación inversa entre el grado de degeneración estudiado en las muestras de los LCA y los resultados de la escala EVA preoperatoria de los pacientes. Este hecho ha permitido establecer una relación en la que, cuanto mayor es la degeneración del ligamento, menor dolor presenta el paciente e hipotetizar, que esta mayor alteración arquitectural del LCA podría afectar mediante diversos mecanismos a los nociceptores alojados en el LCA, provocando en el paciente una menor sensación dolorosa que en aquellos, con ligamentos histológicamente intactos.

Ante esto, según los resultados de nuestro estudio, donde hemos encontrado una correlación negativa entre la degeneración del LCA y el grado de dolor del paciente, podríamos preguntarnos cuál es la causa de que esta degeneración histológica, conlleve un dolor más tolerado en el paciente, algo que ya se ve reflejado de manera casi anecdótica, en los estudios llevados a cabo por *Kwee et al.* (294), donde evaluaron la

degeneración mucoide del LCA por medio de resonancia magnética, no mediante un estudio histológico y no encontraron diferencias, en este caso no con la escala visual analógica, sino con la parte referida al dolor de la escala *WOMAC*.

La capacidad funcional que nosotros hemos valorado con las escalas de *Lequesne* y *WOMAC* nos ha servido para determinar que, cuando la rodilla mostraba un grado de degeneración del LCA mayor, el paciente presentaba una funcionalidad en general disminuida. Esta posible relación, no está estudiada en exceso en la literatura, si bien, los trabajos de *Sabouret et al.* manifestaron que un LCA degenerado, no implica que el ligamento pierda su funcionalidad y además, establecen un grado similar de funcionalidad entre los pacientes con un LCA normal y degenerado (295).

Al igual que en nuestro trabajo, donde hemos estudiado la posible relación entre los factores de riesgo más importantes (factores de riesgo cardiovascular, hábitos tóxicos, enfermedades previas,...), otros autores también han descrito, que este estado de degeneración histológica del ligamento, no varía según los factores analizados y solamente en casos muy puntuales como la degeneración quística y mixoide del ligamento se podría establecer una correlación con el IMC (296,297).

Por último, tampoco hemos encontrado diferencias en cuanto a la relación entre las dos variables principales del estudio, el grado de inervación y la degeneración histológica del LCA. De esta manera, en los diferentes grados de degeneración histológica, el LCA presentaba la misma distribución de fibras nerviosas; y en los grupos que se obtienen según la diferente inervación que presenta el LCA, los distintos grados de degeneración histológica se distribuyen uniformemente.

Como principales limitaciones de nuestro estudio, se encuentra de manera inicial la imposibilidad del análisis cuantitativo de la inervación de los controles. Además, la dificultad de su procesamiento histológico, hace que no sean de demasiada utilidad para compararlo con el grupo de los casos, por lo que en un futuro se debería proponer la evaluación de nuevos controles. Por otra parte, el análisis de ligamentos en pacientes que iban a ser sometidos a artroplastia total de rodilla, podría crear un sesgo de selección, al no evaluar pacientes que no son candidatos a este tipo de cirugía. Esto hace que no

podamos evaluar el estado histológico del LCA en estos pacientes que también padecen de gonartrosis, pero que no son candidatos al reemplazo articular. Otro punto a mejorar, sería el aumento del tamaño muestral, en el que se podría llegar a lograr la significación estadística en la asociación de variables que podrían estar correlacionadas. Por último, otro de los puntos en los que se podría mejorar, sería el estudio de los mecanorreceptores del LCA, que también podrían influir en la alteración de la propiocepción de la rodilla y en la generación de artrosis.

Como puntos fuertes, se debe indicar el novedoso planteamiento del estudio, ya que ningún estudio que hayamos podido documentar se ha llevado a cabo con esta metodología. Además, el intento por correlacionar dos variables de manera objetiva, con un análisis cuantitativo de la inervación y una escala radiológica contrastada y utilizada muy frecuentemente, hacen del estudio un trabajo reproducible y claro. Ante la poca evidencia científica que existe actualmente sobre este tema y la posible importancia que podría tener en un problema tan importante, desde el punto de vista de calidad de vida, funcionalidad e impacto económico, nuestros resultados servirán para generar nuevas hipótesis de futuro, que tengan como base tanto el posible efecto de la inervación, como degeneración histológica del LCA como agente etiológico directo de la gonartrosis.



## **6. CONCLUSIONES**



1. Con respecto a las características biodemográficas, clínicas y radiológicas de la población estudiada, encontramos los siguientes datos:
  - El 73,33% eran mujeres, con una edad media de 71,53 años y un IMC medio de 30,83.
  - La principal comorbilidad fue la HTA con el 56,67% de los pacientes.
  - La lateralidad derecha fue predominante en el 56,67% de los casos.
  - En cuanto a las variables clínicas los datos más importantes fueron:
    - La puntuación media de la escala EVA fue de 7,96 puntos.
    - La puntuación media del índice de *Lequesne* fue de 17,52 puntos.
    - La puntuación media de la escala *WOMAC* fue de 64,03 puntos.
  - Según la escala de *Kellgren y Lawrence*, la mayor parte de los pacientes (80%) se encontraron en los grupos III y IV de gonartrosis radiológica.
2. En cuanto al estado macroscópico del LCA que hemos clasificado en normal, anormal o roto, la mayoría de los pacientes presentaron LCA con un aspecto normal, suponiendo el 60% de los casos.
3. En relación a los hallazgos histológicos, encontramos que la muestra se distribuyó homogéneamente entre todos los grupos considerados.
4. Con respecto a la inervación, encontramos que los hallazgos más frecuentes fueron las fibras nerviosas tipo *large*, seguido por la ausencia de fibras nerviosas.
5. No hemos encontrado en la muestra estudiada una correlación estadísticamente significativa entre el grado de degeneración histológica del LCA y el grado de gonartrosis radiológica evaluado mediante la escala de *Kellgren y Lawrence*.
6. No hemos encontrado en la muestra estudiada una correlación estadísticamente significativa entre los hallazgos histológicos relativos a la inervación del LCA y el grado de gonartrosis radiológica evaluado mediante la escala de *Kellgren y Lawrence*, aunque los casos con grados más avanzados de gonartrosis radiológica presentaban una tendencia a presentar una disminución de la inervación del LCA.

7. La asociación entre el grado de degeneración histológica del LCA y la escala visual analógica, guarda una relación inversamente proporcional, de manera que cuanto mayor es la degeneración del LCA, menor dolor presenta el paciente, medido con esta escala. Parece existir una correlación entre el grado de degeneración histológica del LCA y la funcionalidad de la rodilla medida con la escala *WOMAC*. Además, los pacientes que presentaban una mayor inervación del ligamento, podían caminar una mayor distancia según la evaluación con el índice de *Lequesne*.
  
8. A la vista de los resultados histológicos, las muestras de los LCA rotos en pacientes no artrósicos, no pueden considerarse como un buen control histológico para comparar con los LCA de la muestra, dadas las grandes diferencias de los hallazgos microscópicos encontrados.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**



1. H.Rouviere A, Delmas. Anatomía descriptiva del miembro inferior. In: Anatomía humana Descriptiva, topográfica y funcional. 11<sup>a</sup>. Masson; 2005. p. 328–44.
2. Duthon VB, Barea C, Abrassart S, Fasel JH, Fritschy D, Ménétrey J. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2006 Mar 1;14(3):204–13.
3. Girgis FG, Marshall JL, Monajem A. The cruciate ligaments of the knee joint. Anatomical, functional and experimental analysis. *Clin Orthop*. 1975 Feb;(106):216–31.
4. Tena-Arregui J, Barrio-Asensio C, Viejo-Tirado F, Puerta-Fonollá J, Murillo-González J. Arthroscopic study of the knee joint in fetuses. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2003 Oct;19(8):862–8.
5. Petersen W, Zantop T. Anatomy of the anterior cruciate ligament with regard to its two bundles. *Clin Orthop*. 2007 Jan;454:35–47.
6. Amis AA, Dawkins GP. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament. Fibre bundle actions related to ligament replacements and injuries. *J Bone Joint Surg Br*. 1991 Mar;73(2):260–7.
7. Odensten M, Gillquist J. Functional anatomy of the anterior cruciate ligament and a rationale for reconstruction. *J Bone Joint Surg Am*. 1985 Feb;67(2):257–62.
8. Mochizuki T, Muneta T, Nagase T, Shirasawa S-I, Akita K-I, Sekiya I. Cadaveric knee observation study for describing anatomic femoral tunnel placement for two-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2006 Apr;22(4):356–61.
9. Siebold R, Schuhmacher P, Fernandez F, Śmigielski R, Fink C, Brehmer A, et al. Flat midsubstance of the anterior cruciate ligament with tibial “C”-shaped insertion site. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2015 Nov;23(11):3136–42.
10. Śmigielski R, Zdanowicz U, Drwięga M, Cizek B, Cizkowska-Łysoń B, Siebold R. Ribbon like appearance of the midsubstance fibres of the anterior cruciate ligament close to its femoral insertion site: a cadaveric study including 111 knees. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2015 Nov;23(11):3143–50.
11. Giuliani JR, Kilcoyne KG, Rue J-PH. Anterior cruciate ligament anatomy: a review of the anteromedial and posterolateral bundles. *J Knee Surg*. 2009 Apr;22(2):148–54.
12. Bicer EK, Lustig S, Servien E, Selmi TAS, Neyret P. Current knowledge in the anatomy of the human anterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2010 Aug;18(8):1075–84.

13. Harner CD, Baek GH, Vogrin TM, Carlin GJ, Kashiwaguchi S, Woo SL. Quantitative analysis of human cruciate ligament insertions. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 1999 Oct;15(7):741–9.
14. Siebold R, Ellert T, Metz S, Metz J. Tibial Insertions of the Anteromedial and Posterolateral Bundles of the Anterior Cruciate Ligament: Morphometry, Arthroscopic Landmarks, and Orientation Model for Bone Tunnel Placement. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*. 2008 Feb 1;24(2):154–61.
15. Voos JE, Mauro CS, Wentz T, Warren RF, Wickiewicz TL. Posterior cruciate ligament: anatomy, biomechanics, and outcomes. *Am J Sports Med*. 2012 Jan;40(1):222–31.
16. Amis AA, Gupte CM, Bull AMJ, Edwards A. Anatomy of the posterior cruciate ligament and the meniscofemoral ligaments. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2006 Mar;14(3):257–63.
17. Lopes OV, Ferretti M, Shen W, Ekdahl M, Smolinski P, Fu FH. Topography of the femoral attachment of the posterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Feb;90(2):249–55.
18. Takahashi M, Matsubara T, Doi M, Suzuki D, Nagano A. Anatomical study of the femoral and tibial insertions of the anterolateral and posteromedial bundles of human posterior cruciate ligament. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2006 Nov;14(11):1055–9.
19. Gupte CM, Bull AM j, Thomas RD, Amis AA. A review of the function and biomechanics of the meniscofemoral ligaments. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2003 Feb;19(2):161–71.
20. Wan AC, Felle P. The menisco-femoral ligaments. *Clin Anat N Y N*. 1995;8(5):323–6.
21. Flandry F, Hommel G. Normal anatomy and biomechanics of the knee. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2011 Jun;19(2):82–92.
22. Petersen W, Tillmann B. Structure and vascularization of the cruciate ligaments of the human knee joint. *Anat Embryol (Berl)*. 1999 Sep;200(3):325–34.
23. Beaulieu ML, Carey GE, Schlecht SH, Wojtys EM, Ashton-Miller JA. On the heterogeneity of the femoral enthesis of the human ACL: microscopic anatomy and clinical implications. *J Exp Orthop [Internet]*. 2016 Jul 13 [cited 2019 Feb 8];3. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4943914/>
24. Murray MM, Spector M. Fibroblast distribution in the anteromedial bundle of the

human anterior cruciate ligament: the presence of alpha-smooth muscle actin-positive cells. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1999 Jan;17(1):18–27.

25. Oka S, Schuhmacher P, Brehmer A, Traut U, Kirsch J, Siebold R. Histological analysis of the tibial anterior cruciate ligament insertion. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2016 Mar;24(3):747–53.

26. Smith BA, Livesay GA, Woo SL. Biology and biomechanics of the anterior cruciate ligament. *Clin Sports Med.* 1993 Oct;12(4):637–70.

27. Strocchi R, de Pasquale V, Gubellini P, Facchini A, Marcacci M, Buda R, et al. The human anterior cruciate ligament: histological and ultrastructural observations. *J Anat.* 1992 Jun;180 ( Pt 3):515–9.

28. Neurath MF, Stofft E. Structure and function of matrix components in the cruciate ligaments. An immunohistochemical, electron-microscopic, and immunoelectron-microscopic study. *Acta Anat (Basel).* 1992;145(4):387–94.

29. Ogston AG. The biological functions of the glycosaminoglycans. In: *Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix.* Academic. London: Balasz EA; p. 1231.

30. Amiel D, Frank C, Harwood F, Fronck J, Akeson W. Tendons and ligaments: a morphological and biochemical comparison. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1984;1(3):257–65.

31. Pitaru S, Aubin JE, Bhargava U, Melcher AH. Immunoelectron microscopic studies on the distributions of fibronectin and actin in a cellular dense connective tissue: the periodontal ligament of the rat. *J Periodontal Res.* 1987 Jan;22(1):64–74.

32. Scapinelli R. Vascular anatomy of the human cruciate ligaments and surrounding structures. *Clin Anat N Y N.* 1997;10(3):151–62.

33. Arnoczky SP. Anatomy of the anterior cruciate ligament. *Clin Orthop.* 1983 Feb;(172):19–25.

34. Toy BJ, Yeasting RA, Morse DE, McCann P. Arterial Supply to the Human Anterior Cruciate Ligament. *J Athl Train.* 1995 Jun;30(2):149–52.

35. Arnoczky SP. Blood supply to the anterior cruciate ligament and supporting structures. *Orthop Clin North Am.* 1985 Jan;16(1):15–28.

36. Fick, R. *Handbuch der Anatomie und Mechanik der Gelenke unter Berücksichtigung der bewegenden Muskeln.* Fischer; 1904. 341–394 p.

37. Schutte MJ, Dabezies EJ, Zimny ML, Happel LT. Neural anatomy of the human anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am.* 1987 Feb;69(2):243–7.

38. Kennedy JC, Alexander IJ, Hayes KC. Nerve supply of the human knee and its functional importance. *Am J Sports Med.* 1982 Dec;10(6):329–35.
39. Kennedy JC, Weinberg HW, Wilson AS. The anatomy and function of the anterior cruciate ligament. As determined by clinical and morphological studies. *J Bone Joint Surg Am.* 1974 Mar;56(2):223–35.
40. Haus J, Halata Z. Innervation of the anterior cruciate ligament. *Int Orthop.* 1990;14(3):293–6.
41. Schultz RA, Miller DC, Kerr CS, Micheli L. Mechanoreceptors in human cruciate ligaments. A histological study. *J Bone Joint Surg Am.* 1984 Sep;66(7):1072–6.
42. Gao F, Zhou J, He C, Ding J, Lou Z, Xie Q, et al. A Morphologic and Quantitative Study of Mechanoreceptors in the Remnant Stump of the Human Anterior Cruciate Ligament. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2016 Feb;32(2):273–80.
43. Frankel VH, Burstein AH, Brooks DB. Biomechanics of internal derangement of the knee. Pathomechanics as determined by analysis of the instant centers of motion. *J Bone Joint Surg Am.* 1971 Jul;53(5):945–62.
44. Dargel J, Gotter M, Mader K, Pennig D, Koebke J, Schmidt-Wiethoff R. Biomechanics of the anterior cruciate ligament and implications for surgical reconstruction. *Strateg Trauma Limb Reconstr.* 2007 Apr;2(1):1–12.
45. Butler DL, Noyes FR, Grood ES. Ligamentous restraints to anterior-posterior drawer in the human knee. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am.* 1980 Mar;62(2):259–70.
46. Markolf KL, Mensch JS, Amstutz HC. Stiffness and laxity of the knee--the contributions of the supporting structures. A quantitative in vitro study. *J Bone Joint Surg Am.* 1976 Jul;58(5):583–94.
47. Noyes FR. The Function of the Human Anterior Cruciate Ligament and Analysis of Single- and Double-Bundle Graft Reconstructions. *Sports Health.* 2009 Jan;1(1):66–75.
48. Buoncristiani AM, Tjoumakaris FP, Starman JS, Ferretti M, Fu FH. Anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2006 Sep;22(9):1000–6.
49. Gabriel MT, Wong EK, Woo SL-Y, Yagi M, Debski RE. Distribution of in situ forces in the anterior cruciate ligament in response to rotatory loads. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2004 Jan;22(1):85–9.
50. Bahr R, Krosshaug T. Understanding injury mechanisms: a key component of

preventing injuries in sport. *Br J Sports Med.* 2005 Jun;39(6):324–9.

51. Boden BP, Dean GS, Feagin JA, Garrett WE. Mechanisms of anterior cruciate ligament injury. *Orthopedics.* 2000 Jun;23(6):573–8.

52. Colby S, Francisco A, Yu B, Kirkendall D, Finch M, Garrett W. Electromyographic and kinematic analysis of cutting maneuvers. Implications for anterior cruciate ligament injury. *Am J Sports Med.* 2000 Apr;28(2):234–40.

53. Shimokochi Y, Shultz SJ. Mechanisms of noncontact anterior cruciate ligament injury. *J Athl Train.* 2008 Aug;43(4):396–408.

54. Ahmad CS, Clark AM, Heilmann N, Schoeb JS, Gardner TR, Levine WN. Effect of gender and maturity on quadriceps-to-hamstring strength ratio and anterior cruciate ligament laxity. *Am J Sports Med.* 2006 Mar;34(3):370–4.

55. Fung DT, Zhang L-Q. Modeling of ACL impingement against the intercondylar notch. *Clin Biomech Bristol Avon.* 2003 Dec;18(10):933–41.

56. Boden BP, Sheehan FT, Torg JS, Hewett TE. Noncontact anterior cruciate ligament injuries: mechanisms and risk factors. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010 Sep;18(9):520–7.

57. Wetters N, Weber AE, Wuerz TH, Schub DL, Mandelbaum BR. Mechanism of Injury and Risk Factors for Anterior Cruciate Ligament Injury. *Oper Tech Sports Med.* 2016 Mar 1;24(1):2–6.

58. Woo SL, Hollis JM, Adams DJ, Lyon RM, Takai S. Tensile properties of the human femur-anterior cruciate ligament-tibia complex. The effects of specimen age and orientation. *Am J Sports Med.* 1991 Jun;19(3):217–25.

59. Zantop T, Herbort M, Raschke MJ, Fu FH, Petersen W. The role of the anteromedial and posterolateral bundles of the anterior cruciate ligament in anterior tibial translation and internal rotation. *Am J Sports Med.* 2007 Feb;35(2):223–7.

60. Kondo E, Merican AM, Yasuda K, Amis AA. Biomechanical analysis of knee laxity with isolated anteromedial or posterolateral bundle-deficient anterior cruciate ligament. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2014 Mar;30(3):335–43.

61. Georgoulis AD, Pappa L, Moebius U, Malamou-Mitsi V, Pappa S, Papageorgiou CO, et al. The presence of proprioceptive mechanoreceptors in the remnants of the ruptured ACL as a possible source of re-innervation of the ACL autograft. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2001 Nov;9(6):364–8.

62. Adachi N, Ochi M, Uchio Y, Iwasa J, Ryoke K, Kuriwaka M. Mechanoreceptors in the

anterior cruciate ligament contribute to the joint position sense. *Acta Orthop Scand*. 2002 Jun;73(3):330–4.

63. Groves EH. OPERATION FOR THE REPAIR OF THE CRUCIAL LIGAMENTS. *The Lancet*. 1917 Nov 3;190(4914):674–6.

64. Jones KG. Reconstruction of the anterior cruciate ligament using the central one-third of the patellar ligament. A follow-up report. *J Bone Joint Surg Am*. 1970 Oct;52(7):1302–8.

65. Zarins B, Rowe CR. Combined anterior cruciate-ligament reconstruction using semitendinosus tendon and iliotibial tract. *J Bone Joint Surg Am*. 1986 Feb;68(2):160–77.

66. Legnani C, Ventura A, Terzaghi C, Borgo E, Albisetti W. Anterior cruciate ligament reconstruction with synthetic grafts. A review of literature. *Int Orthop*. 2010 Apr;34(4):465–71.

67. Jenkins DH, Forster IW, McKibbin B, Rális ZA. Induction of tendon and ligament formation by carbon implants. *J Bone Joint Surg Br*. 1977 Feb;59(1):53–7.

68. Dandy DJ, Flanagan JP, Steenmeyer V. Arthroscopy and the management of the ruptured anterior cruciate ligament. *Clin Orthop*. 1982 Jul;(167):43–9.

69. Letsch R. Comparative evaluation of different anchoring techniques for synthetic cruciate ligaments. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 1994 Jun 1;2(2):107–17.

70. Arnauw G, Verdonk R, Harth A, Moerman J, Vorlat P, Bataillie F, et al. Prosthetic versus tendon allograft replacement of ACL-deficient knees. *Acta Orthop Belg*. 1991;57 Suppl 2:67–74.

71. Kennedy JC, Hawkins RJ, Willis RB, Danylchuck KD. Tension studies of human knee ligaments. Yield point, ultimate failure, and disruption of the cruciate and tibial collateral ligaments. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Apr;58(3):350–5.

72. Marcacci M, Zaffagnini S, Visani A, Iacono F, Neri MP, Petitto A. Arthroscopic reconstruction of the anterior cruciate ligament with Leeds-Keio ligament in non-professional athletes. Results after a minimum 5 years' follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 1996;4(1):9–13.

73. Matsumoto H, Fujikawa K. Leeds-Keio artificial ligament: a new concept for the anterior cruciate ligament reconstruction of the knee. *Keio J Med*. 2001 Sep;50(3):161–6.

74. Bonasia DE, Amendola A. Graft choice in ACL reconstruction. In: *The Knee Joint: Surgical Techniques and Strategies*. Paris: Springer Paris; 2012. p. 173–81.

75. Ciccotti MC, Secrist E, Tjoumakaris F, Ciccotti MG, Freedman KB. Anatomic Anterior

Cruciate Ligament Reconstruction via Independent Tunnel Drilling: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Comparing Patellar Tendon and Hamstring Autografts. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2017 May;33(5):1062-1071.e5.

76. Slone HS, Romine SE, Premkumar A, Xerogeanes JW. Quadriceps tendon autograft for anterior cruciate ligament reconstruction: a comprehensive review of current literature and systematic review of clinical results. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2015 Mar;31(3):541–54.

77. Shi F-D, Hess DE, Zuo J-Z, Liu S-J, Wang X-C, Zhang Y, et al. Peroneus Longus Tendon Autograft is a Safe and Effective Alternative for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *J Knee Surg.* 2018 Sep 11;

78. Angthong C, Chernchujit B, Apivatgaroon A, Chaijenkit K, Nualon P, Suchao-in K. The Anterior Cruciate Ligament Reconstruction with the Peroneus Longus Tendon: A Biomechanical and Clinical Evaluation of the Donor Ankle Morbidity. *J Med Assoc Thai Chotmai het Thangphaet.* 2015 Jun;98(6):555–60.

79. Liu C-T, Lu Y-C, Huang C-H. Half-peroneus-longus-tendon graft augmentation for unqualified hamstring tendon graft of anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* 2015 Sep;20(5):854–60.

80. Strickland SM, MacGillivray JD, Warren RF. Anterior cruciate ligament reconstruction with allograft tendons. *Orthop Clin North Am.* 2003 Jan;34(1):41–7.

81. Khiami F, Wajsfisz A, Meyer A, Rolland E, Catonné Y, Sariali E. Anterior cruciate ligament reconstruction with fascia lata using a minimally invasive arthroscopic harvesting technique. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Feb 1;99(1):99–105.

82. Caborn DNM, Selby JB. Allograft anterior tibialis tendon with bioabsorbable interference screw fixation in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2002 Jan;18(1):102–5.

83. Siebold R, Dejour D, Zaffagnini S, editors. Fixation. In: *Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Practical Surgical Guide.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2014. p. 215–56.

84. Elliott MJ, Kurtz CA. Peripheral versus aperture fixation for anterior cruciate ligament reconstruction. *Clin Sports Med.* 2007 Oct;26(4):683–93.

85. Brand J, Weiler A, Caborn DN, Brown CH, Johnson DL. Graft fixation in cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2000 Oct;28(5):761–74.

86. Lubowitz JH, Schwartzberg R, Smith P. Cortical Suspensory Button Versus Aperture Interference Screw Fixation for Knee Anterior Cruciate Ligament Soft-Tissue Allograft: A Prospective, Randomized Controlled Trial. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2015 Sep;31(9):1733–9.
87. Krause M, Freudenthaler F, Frosch K-H, Achtnich A, Petersen W, Akoto R. Operative Versus Conservative Treatment of Anterior Cruciate Ligament Rupture. *Dtsch Ärztebl Int*. 2018 Dec;115(51–52):855–62.
88. Monk AP, Davies LJ, Hopewell S, Harris K, Beard DJ, Price AJ. Surgical versus conservative interventions for treating anterior cruciate ligament injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 3;4:CD011166.
89. Robson AWM. VI. Ruptured Crucial Ligaments and their Repair by Operation. *Ann Surg*. 1903 May;37(5):716–8.
90. Feagin JA, Curl WW. Isolated tear of the anterior cruciate ligament: 5-year follow-up study. *Am J Sports Med*. 1976 Jun;4(3):95–100.
91. Strand T, Mølster A, Hordvik M, Krukhaug Y. Long-term follow-up after primary repair of the anterior cruciate ligament: clinical and radiological evaluation 15-23 years postoperatively. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 May;125(4):217–21.
92. Meunier A, Odensten M, Good L. Long-term results after primary repair or non-surgical treatment of anterior cruciate ligament rupture: a randomized study with a 15-year follow-up. *Scand J Med Sci Sports*. 2007 Jun;17(3):230–7.
93. Drogset JO, Grøntvedt T, Robak OR, Mølster A, Viset AT, Engebretsen L. A sixteen-year follow-up of three operative techniques for the treatment of acute ruptures of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 May;88(5):944–52.
94. Wilson WT, Hopper GP, Byrne PA, MacKay GM. Anterior Cruciate Ligament Repair with Internal Brace Ligament Augmentation. *Surg Technol Int*. 2016 Oct 26;29:273–8.
95. Achtnich A, Herbst E, Forkel P, Metzloff S, Sprenger F, Imhoff AB, et al. Acute Proximal Anterior Cruciate Ligament Tears: Outcomes After Arthroscopic Suture Anchor Repair Versus Anatomic Single-Bundle Reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2016;32(12):2562–9.
96. Morgan CD, Kalman VR, Grawl DM. Definitive landmarks for reproducible tibial tunnel placement in anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 1995 Jun;11(3):275–88.
97. Morgan CD, Kalmam VR, Grawl DM. Isometry testing for anterior cruciate ligament reconstruction revisited. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int*

Arthrosc Assoc. 1995 Dec;11(6):647–59.

98. Howell SM, Gittins ME, Gottlieb JE, Traina SM, Zoellner TM. The relationship between the angle of the tibial tunnel in the coronal plane and loss of flexion and anterior laxity after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2001 Oct;29(5):567–74.

99. Kato Y, Ingham SJM, Kramer S, Smolinski P, Saito A, Fu FH. Effect of tunnel position for anatomic single-bundle ACL reconstruction on knee biomechanics in a porcine model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2010 Jan;18(1):2–10.

100. Tashman S, Collon D, Anderson K, Kolowich P, Anderst W. Abnormal rotational knee motion during running after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2004 Jun;32(4):975–83.

101. Piasecki DP, Bach BR, Espinoza Orias AA, Verma NN. Anterior cruciate ligament reconstruction: can anatomic femoral placement be achieved with a transtibial technique? *Am J Sports Med.* 2011 Jun;39(6):1306–15.

102. Jennings JK, Leas DP, Fleischli JE, D'Alessandro DF, Peindl RD, Piasecki DP. Transtibial Versus Anteromedial Portal ACL Reconstruction: Is a Hybrid Approach the Best? *Orthop J Sports Med [Internet].* 2017 Aug 7 [cited 2019 Apr 9];5(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5549878/>

103. Steiner ME, Battaglia TC, Heming JF, Rand JD, Festa A, Baria M. Independent drilling outperforms conventional transtibial drilling in anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med.* 2009 Oct;37(10):1912–9.

104. Harner CD, Honkamp NJ, Ranawat AS. Anteromedial portal technique for creating the anterior cruciate ligament femoral tunnel. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2008 Jan;24(1):113–5.

105. Chhabra A, Kline AJ, Nilles KM, Harner CD. Tunnel expansion after anterior cruciate ligament reconstruction with autogenous hamstrings: a comparison of the medial portal and transtibial techniques. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2006 Oct;22(10):1107–12.

106. Basdekis G, Abisafi C, Christel P. Effect of knee flexion angle on length and orientation of posterolateral femoral tunnel drilled through anteromedial portal during anatomic double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2009 Oct;25(10):1108–14.

107. López-Vidriero E, Johnson DH. Evolving concepts in tunnel placement. *Sports Med Arthrosc Rev.* 2009;17(4):210–6.

108. Lubowitz JH. No-tunnel anterior cruciate ligament reconstruction: the transtibial all-inside technique. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2006 Aug;22(8):900.e1-11.
109. Lubowitz JH. Anteromedial portal technique for the anterior cruciate ligament femoral socket: pitfalls and solutions. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2009 Jan;25(1):95–101.
110. Zantop T, Brucker PU, Vidal A, Zelle BA, Fu FH. Intraarticular rupture pattern of the ACL. *Clin Orthop.* 2007 Jan;454:48–53.
111. Adachi N, Ochi M, Uchio Y, Sumen Y. Anterior cruciate ligament augmentation under arthroscopy. A minimum 2-year follow-up in 40 patients. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(3–4):128–33.
112. Murawski CD, Wolf MR, Araki D, Muller B, Tashman S, Fu FH. Anatomic Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: Current Concepts and Future Perspective. *Cartilage.* 2013 Jul;4(3 Suppl):27S-37S.
113. Muneta T. Twenty-Year Experience of a Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Clin Orthop Surg.* 2015 Jun;7(2):143–51.
114. Chen G, Wang S. Comparison of single-bundle versus double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction after a minimum of 3-year follow-up: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14604–14.
115. Tiamklang T, Sumanont S, Foocharoen T, Laopaiboon M. Double-bundle versus single-bundle reconstruction for anterior cruciate ligament rupture in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11:CD008413.
116. Koga H, Muneta T, Yagishita K, Watanabe T, Mochizuki T, Horie M, et al. Mid- to long-term results of single-bundle versus double-bundle anterior cruciate ligament reconstruction: randomized controlled trial. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2015 Jan;31(1):69–76.
117. Mayr HO, Benecke P, Hoell A, Schmitt-Sody M, Bernstein A, Suedkamp NP, et al. Single-Bundle Versus Double-Bundle Anterior Cruciate Ligament Reconstruction: A Comparative 2-Year Follow-up. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc.* 2016 Jan;32(1):34–42.
118. Morey VM, Nag HL, Chowdhury B, Sankineani SR, Naranje SM. A prospective comparative study of clinical and functional outcomes between anatomic double bundle and single bundle hamstring grafts for arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Int J Surg Lond Engl.* 2015 Sep;21:162–7.

119. Aguado Maestro, I, Cuevas Pérez, A, Albareda Albareda, J, Tornero Molina, J. Artrosis. Generalidades. In: Cirugía Ortopédica y Traumatología. 4th ed. Panamericana; 2019. p. 244–50.
120. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Sep;21(9):1145–53.
121. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):355–69.
122. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):635–46.
123. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. 2012 Dec 15;380(9859):2163–96.
124. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1323–30.
125. Cooper, C, Dennison, E, Edwards, M, Littwic, A. Epidemiology of osteoarthritis. *Medicographia*; 2013.
126. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5–15.
127. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):355–69.
128. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Sep;13(9):769–81.
129. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1995 Oct;38(10):1500–5.
130. Warner SC, Valdes AM. Genetic association studies in osteoarthritis: is it fairytale? *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):103–9.
131. Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S39–44.

132. Corti MC, Rigon C. Epidemiology of osteoarthritis: prevalence, risk factors and functional impact. *Aging Clin Exp Res*. 2003 Oct;15(5):359–63.
133. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau M-M, Rannou F, Poiraudou S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):134–8.
134. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr;23(4):507–15.
135. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, Wluka AE, Berry P, Urquhart DM. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):459–67.
136. King LK, March L, Anandacoomarasamy A. Obesity & osteoarthritis. *Indian J Med Res*. 2013 Aug;138(2):185–93.
137. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. 2001 May;25(5):622–7.
138. Yucesoy B, Charles LE, Baker B, Burchfiel CM. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *Work Read Mass*. 2015 Jan 1;50(2):261–73.
139. Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, Davey Smith G, Tobias JH. Osteoarthritis and bone mineral density: are strong bones bad for joints? *BoneKEy Rep*. 2015;4:624.
140. Kong L, Wang L, Meng F, Cao J, Shen Y. Association between smoking and risk of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(6):809–16.
141. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Jan;11(1):35–44.
142. Heinemeier KM, Schjerling P, Heinemeier J, Møller MB, Krogsgaard MR, Grum-Schwensen T, et al. Radiocarbon dating reveals minimal collagen turnover in both healthy and osteoarthritic human cartilage. *Sci Transl Med*. 2016 06;8(346):346ra90.
143. Taljanovic MS, Graham AR, Benjamin JB, Gmitro AF, Krupinski EA, Schwartz SA, et al. Bone marrow edema pattern in advanced hip osteoarthritis: quantitative assessment with magnetic resonance imaging and correlation with clinical examination, radiographic findings, and histopathology. *Skeletal Radiol*. 2008 May;37(5):423–31.
144. Baker K, Grainger A, Niu J, Clancy M, Guerhazi A, Crema M, et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis*. 2010

Oct;69(10):1779–83.

145. Wang X, Hunter DJ, Jin X, Ding C. The importance of synovial inflammation in osteoarthritis: current evidence from imaging assessments and clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Feb;26(2):165–74.

146. Brophy RH, Rai MF, Zhang Z, Torgomyan A, Sandell LJ. Molecular analysis of age and sex-related gene expression in meniscal tears with and without a concomitant anterior cruciate ligament tear. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Mar 7;94(5):385–93.

147. Loeser RF. Aging processes and the development of osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jan;25(1):108–13.

148. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412–20.

149. Verzijl N, Bank RA, TeKoppele JM, DeGroot J. AGEing and osteoarthritis: a different perspective. *Curr Opin Rheumatol*. 2003 Sep;15(5):616–22.

150. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum*. 2006 Oct;54(10):3194–204.

151. Hussain SM, Cicuttini FM, Bell RJ, Robinson PJ, Davis SR, Giles GG, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to circulating sex steroid hormone concentrations in women. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014 Aug;66(8):2144–51.

152. Kannu P, Bateman JF, Randle S, Cowie S, du Sart D, McGrath S, et al. Premature arthritis is a distinct type II collagen phenotype. *Arthritis Rheum*. 2010 May;62(5):1421–30.

153. Snead MP, Yates JR. Clinical and Molecular genetics of Stickler syndrome. *J Med Genet*. 1999 May;36(5):353–9.

154. Valdes AM, Spector TD. Genetic epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Jan;7(1):23–32.

155. Struglics A, Larsson S, Kumahashi N, Frobell R, Lohmander LS. Changes in Cytokines and Aggrecan ARGS Neoepitope in Synovial Fluid and Serum and in C-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type II Collagen and N-Terminal Crosslinking Telopeptide of Type I Collagen in Urine Over Five Years After Anterior Cruciate Ligament Rupture: An Exploratory Analysis in the Knee Anterior Cruciate Ligament, Nonsurgical Versus Surgical Treatment Trial. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2015 Jul;67(7):1816–25.

156. Jacobsen S, Sonne-Holm S. Hip dysplasia: a significant risk factor for the development of hip osteoarthritis. A cross-sectional survey. *Rheumatol Oxf Engl*. 2005 Feb;44(2):211–8.
157. Moio K, Chang A, Eckstein F, Chmiel JS, Wirth W, Almagor O, et al. Varus-valgus alignment: reduced risk of subsequent cartilage loss in the less loaded compartment. *Arthritis Rheum*. 2011 Apr;63(4):1002–9.
158. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiol Camb Mass*. 1999 Mar;10(2):161–6.
159. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2013 Dec;80(6):568–73.
160. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis--an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Apr;16(4):415–22.
161. Sakellariou G, Conaghan PG, Zhang W, Bijlsma JWJ, Boyesen P, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Sep;76(9):1484–94.
162. Hayashi D, Roemer FW, Guermazi A. Imaging for osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):161–9.
163. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Sep 2;9:116.
164. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494–502.
165. Ahlbäck S. Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1968;Suppl 277:7-72.
166. Irrgang JJ, Anderson AF, Boland AL, Harner CD, Neyret P, Richmond JC, et al. Responsiveness of the International Knee Documentation Committee Subjective Knee Form. *Am J Sports Med*. 2006 Oct;34(10):1567–73.
167. Wright RW, Ross JR, Haas AK, Huston LJ, Garofoli EA, Harris D, et al. Osteoarthritis Classification Scales: Interobserver Reliability and Arthroscopic Correlation. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Jul 16;96(14):1145–51.
168. Merchant AC, Mercer RL, Jacobsen RH, Cool CR. Roentgenographic analysis of

- patellofemoral congruence. *J Bone Joint Surg Am*. 1974 Oct;56(7):1391–6.
169. Kim Y-M, Joo Y-B. Patellofemoral Osteoarthritis. *Knee Surg Relat Res*. 2012 Dec;24(4):193–200.
170. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Sep;21(9):577–9.
171. Weber KL, Jevsevar DS, McGrory BJ. AAOS Clinical Practice Guideline: Surgical Management of Osteoarthritis of the Knee: Evidence-based Guideline. *J Am Acad Orthop Surg*. 2016 Aug;24(8):e94-96.
172. Coleman S, Briffa NK, Carroll G, Inderjeeth C, Cook N, McQuade J. A randomised controlled trial of a self-management education program for osteoarthritis of the knee delivered by health care professionals. *Arthritis Res Ther*. 2012 Jan 27;14(1):R21.
173. Fransen M, Crosbie J, Edmonds J. Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):156–64.
174. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Oct 2;9:132.
175. Lee R, Kean WF. Obesity and knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2012 Apr;20(2):53–8.
176. Perlman AI, Sabina A, Williams A-L, Njike VY, Katz DL. Massage therapy for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2006 Dec 11;166(22):2533–8.
177. Yang P, Li D, Zhang S, Wu Q, Tang J, Huang L, et al. Efficacy of ultrasound in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Orthop Surg*. 2011 Aug;3(3):181–7.
178. Battisti E, Piazza E, Rigato M, Nuti R, Bianciardi L, Scribano A, et al. Efficacy and safety of a musically modulated electromagnetic field (TAMMEF) in patients affected by knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Oct;22(5):568–72.
179. Brouwer RW, van Raaij TM, Verhaar J a. N, Coene LNJEM, Bierma-Zeinstra SMA. Brace treatment for osteoarthritis of the knee: a prospective randomized multi-centre trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Aug;14(8):777–83.
180. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 2004 Aug;63(8):923–30.
181. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, Petruschke RA, Geba GP, VACT-1 and VACT-2

(Protocols 106 and 150) Study Groups. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *J Rheumatol*. 2005 Jun;32(6):1093–105.

182. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, Aparicio RT, Swami SS, Shirley ME, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manag*. 2007 Oct;3(5):273–80.

183. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct 15;51(5):738–45.

184. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018 Aug;38(8):1413–28.

185. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2006 Dec;73(6):606–9.

186. Chao J, Wu C, Sun B, Hose MK, Quan A, Hughes TH, et al. Inflammatory characteristics on ultrasound predict poorer longterm response to intraarticular corticosteroid injections in knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2010 Mar;37(3):650–5.

187. Arden NK, Reading IC, Jordan KM, Thomas L, Platten H, Hassan A, et al. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Jun;16(6):733–9.

188. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C, Synvisc 901 Study Group. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):333–43.

189. Huang T-L, Chang C-C, Lee C-H, Chen S-C, Lai C-H, Tsai C-L. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. a randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 Oct 6;12:221.

190. Puhl W, Bernau A, Greiling H, Köpcke W, Pfürringer W, Steck KJ, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Oct;1(4):233–41.

191. Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for

painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol*. 2008 Apr;37(2):142–50.

192. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Oct;26(5):910–3.

193. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2012 Aug;28(8):1070–8.

194. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May;91(5):411–7.

195. Kalunian KC, Moreland LW, Klashman DJ, Brion PH, Concoff AL, Myers S, et al. Visually-guided irrigation in patients with early knee osteoarthritis: a multicenter randomized, controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Nov;8(6):412–8.

196. Kirkley A, Birmingham TB, Litchfield RB, Giffin JR, Willits KR, Wong CJ, et al. A Randomized Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1097–107.

197. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, Menke TJ, Brody BA, Kuykendall DH, et al. A Controlled Trial of Arthroscopic Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2002 Jul 11;347(2):81–8.

198. Herrlin S, Hållander M, Wange P, Weidenhielm L, Werner S. Arthroscopic or conservative treatment of degenerative medial meniscal tears: a prospective randomised trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2007 Apr;15(4):393–401.

199. Sun H, Zhou L, Li F, Duan J. Comparison between Closing-Wedge and Opening-Wedge High Tibial Osteotomy in Patients with Medial Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Knee Surg*. 2017 Feb;30(2):158–65.

200. Brouwer RW, Bierma-Zeinstra SMA, van Raaij TM, Verhaar J a. N. Osteotomy for medial compartment arthritis of the knee using a closing wedge or an opening wedge controlled by a Puddu plate. A one-year randomised, controlled study. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Nov;88(11):1454–9.

201. Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, van Raaij TM, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SMA, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst*

Rev. 2014 Dec 13;(12):CD004019.

202. Preshaw RM. High tibial osteotomy technique for knee osteoarthritis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2018 Oct 29;190(43):E1287.

203. McAlindon TE, Snow S, Cooper C, Dieppe PA. Radiographic patterns of osteoarthritis of the knee joint in the community: the importance of the patellofemoral joint. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jul;51(7):844–9.

204. Lonner JH. Patellofemoral arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg.* 2007 Aug;15(8):495–506.

205. Sabatini L, Schirò M, Atzori F, Ferrero G, Massè A. Patellofemoral Joint Arthroplasty: Our Experience in Isolated Patellofemoral and Bicompartamental Arthritic Knees. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2016;9:189–93.

206. Pisanu G, Rosso F, Bertolo C, Dettoni F, Blonna D, Bonasia DE, et al. Patellofemoral Arthroplasty: Current Concepts and Review of the Literature. *Joints.* 2017 Oct 4;5(4):237–45.

207. Strickland SM, Bird ML, Christ AB. Advances in Patellofemoral Arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018 May 2;11(2):221–30.

208. Heyse TJ, Khefacha A, Cartier P. UKA in combination with PFR at average 12-year follow-up. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010 Oct;130(10):1227–30.

209. Halawi MJ, Barsoum WK. Unicondylar knee arthroplasty: Key concepts. *J Clin Orthop Trauma.* 2017;8(1):11–3.

210. Berger RA, Della Valle CJ. Unicompartmental knee arthroplasty: indications, techniques, and results. *Instr Course Lect.* 2010;59:47–56.

211. Carlos Rodríguez-Merchán E, Gómez-Cardero P. Unicompartmental knee arthroplasty: Current indications, technical issues and results. *EFORT Open Rev.* 2018 Jun;3(6):363–73.

212. Blaney J, Harty H, Doran E, O'Brien S, Hill J, Dobie I, et al. Five-year clinical and radiological outcomes in 257 consecutive cementless Oxford medial unicompartmental knee arthroplasties. *Bone Jt J.* 2017 May;99-B(5):623–31.

213. Parratte S, Ollivier M, Lunebourg A, Abdel MP, Argenson J-N. Long-term results of compartmental arthroplasties of the knee: Long term results of partial knee arthroplasty. *Bone Jt J.* 2015 Oct;97-B(10 Suppl A):9–15.

214. John N. Insall, W. Norman Scott. Desarrollo histórico, clasificación y características de las prótesis. In: *Rodilla.* 3rd ed. Marbán; 2007. p. 1516–52.

215. Pritchett JW. Anterior cruciate-retaining total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1996 Feb;11(2):194–7.
216. Jenny JY, Jenny G. Preservation of anterior cruciate ligament in total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;118(3):145–8.
217. Christensen JC, Brothers J, Stoddard GJ, Anderson MB, Pelt CE, Gililland JM, et al. Higher Frequency of Reoperation With a New Bicruciate-retaining Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop*. 2017 Jan;475(1):62–9.
218. Cherian JJ, Kapadia BH, Banerjee S, Jauregui JJ, Harwin SF, Mont MA. Bicruciate-retaining total knee arthroplasty: a review. *J Knee Surg*. 2014 Jun;27(3):199–205.
219. Pritchett JW. Bicruciate-retaining Total Knee Replacement Provides Satisfactory Function and Implant Survivorship at 23 Years. *Clin Orthop*. 2015 Jul;473(7):2327–33.
220. John N. Insall, W. Norman Scott. Cirugía e instrumentación en la artroplastia total de rodilla. In: *Rodilla*. 3rd ed. Marbán; 2007. p. 1553–620.
221. Bercik MJ, Joshi A, Parvizi J. Posterior cruciate-retaining versus posterior-stabilized total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2013 Mar;28(3):439–44.
222. Rodríguez-Merchán EC, García-Tovar OI. La prótesis total de rodilla inestable. *Rev Esp Cir Ortopédica Traumatol*. 2009 Mar 1;53(2):113–9.
223. Donaldson WF, Sculco TP, Insall JN, Ranawat CS. Total condylar III knee prosthesis. Long-term follow-up study. *Clin Orthop*. 1988 Jan;(226):21–8.
224. Insall JN, Ranawat CS, Aglietti P, Shine J. A comparison of four models of total knee-replacement prostheses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976 Sep;58(6):754–65.
225. Easley ME, Insall JN, Scuderi GR, Bullek DD. Primary constrained condylar knee arthroplasty for the arthritic valgus knee. *Clin Orthop*. 2000 Nov;(380):58–64.
226. Sabatini L, Risitano S, Rissolio L, Bonani A, Atzori F, Massè A. Condylar constrained system in primary total knee replacement: our experience and literature review. *Ann Transl Med [Internet]*. 2017 Mar [cited 2019 May 3];5(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5395482/>
227. Healy WL, Iorio R, Lemos DW. Medial reconstruction during total knee arthroplasty for severe valgus deformity. *Clin Orthop*. 1998 Nov;(356):161–9.
228. HAYES MH. Experimental development of the graphics rating method. *Physiol Bull*. 1921;18:98–9.
229. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis

of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;65:85–9.

230. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988 Dec;15(12):1833–40.

231. Allain J, Goutallier D, Voisin MC. Macroscopic and histological assessments of the cruciate ligaments in arthrosis of the knee. *Acta Orthop Scand.* 2001 Jun;72(3):266–9.

232. Kleinbart FA, Bryk E, Evangelista J, Scott WN, Vigorita VJ. Histologic comparison of posterior cruciate ligaments from arthritic and age-matched knee specimens. *J Arthroplasty.* 1996 Sep;11(6):726–31.

233. Ludwig CA, Mobargha N, Okogbaa J, Hagert E, Ladd AL. Altered Innervation Pattern in Ligaments of Patients with Basal Thumb Arthritis. *J Wrist Surg.* 2015 Nov;4(4):284–91.

234. Mobargha N, Ludwig C, Ladd AL, Hagert E. Ultrastructure and innervation of thumb carpometacarpal ligaments in surgical patients with osteoarthritis. *Clin Orthop.* 2014 Apr;472(4):1146–54.

235. Ehrle A, Ressel L, Ricci E, Singer ER. Structure and Innervation of the Equine Supraspinous and Interspinous Ligaments. *Anat Histol Embryol.* 2017 Jun;46(3):223–31.

236. Rivas Manzano P, Ramírez C, Tonatiuh C, Ortiz Hernández R. Adaptación de la Técnica de Impregnación Argéntica de Llobart para la Demostración de Fibras Nerviosas, en Cualquier Tejido en Cortes por Parafina. *Int J Morphol.* 2014 Sep;32(3):973–80.

237. Mullaji AB, Marawar SV, Simha M, Jindal G. Cruciate ligaments in arthritic knees: a histologic study with radiologic correlation. *J Arthroplasty.* 2008 Jun;23(4):567–72.

238. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1323–30.

239. Losina E, Thornhill TS, Rome BN, Wright J, Katz JN. The Dramatic Increase in Total Knee Replacement Utilization Rates in the United States Cannot Be Fully Explained by Growth in Population Size and the Obesity Epidemic. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Feb 1;94(3):201–7.

240. Goudie EB, Robinson C, Walmsley P, Brenkel I. Changing trends in total knee replacement. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2017;27(4):539–44.

241. Mahomed NN, Barrett J, Katz JN, Baron JA, Wright J, Losina E. Epidemiology of total

knee replacement in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Jun;87(6):1222–8.

242. Souza JMF da S, Ferreira R dos S, Lima AJP de, Sá ACP de, Filho, Albuquerque PCVC de. CLINICAL DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF TOTAL KNEE ARTHROPLASTY IN A UNIVERSITY HOSPITAL. *Acta Ortop Bras*. 2016 Dec;24(6):300.

243. Hoorntje A, Witjes S, Koenraadt KLM, Aarts R, Weert T de, van Geenen RCI. More Severe Preoperative Kellgren-Lawrence Grades of Knee Osteoarthritis were Partially Associated with Better Postoperative Patient-Reported Outcomes in TKA Patients. *J Knee Surg*. 2019 Mar;32(3):211–7.

244. Kijowski R, Blankenbaker D, Stanton P, Fine J, De Smet A. Arthroscopic validation of radiographic grading scales of osteoarthritis of the tibiofemoral joint. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Sep;187(3):794–9.

245. Kijowski R, Blankenbaker DG, Stanton PT, Fine JP, De Smet AA. Radiographic findings of osteoarthritis versus arthroscopic findings of articular cartilage degeneration in the tibiofemoral joint. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):818–24.

246. Gonçalves FB, Rocha FA, Albuquerque RP e, Mozella A de P, Crespo B, Cobra H. Reproducibility assessment of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification for osteoarthritis of the knee. *Rev Bras Ortop*. 2016 Oct 25;51(6):687–91.

247. Averbuch M, Katzper M. Assessment of visual analog versus categorical scale for measurement of osteoarthritis pain. *J Clin Pharmacol*. 2004 Apr;44(4):368–72.

248. Alghadir AH, Anwer S, Iqbal A, Iqbal ZA. Test–retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. *J Pain Res*. 2018 Apr 26;11:851–6.

249. Delgado DA, Lambert BS, Boutris N, McCulloch PC, Robbins AB, Moreno MR, et al. Validation of Digital Visual Analog Scale Pain Scoring With a Traditional Paper-based Visual Analog Scale in Adults. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev [Internet]*. 2018 Mar 23 [cited 2020 Jan 11];2(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132313/>

250. Sun Y, Stürmer T, Günther KP, Brenner H. Reliability and validity of clinical outcome measurements of osteoarthritis of the hip and knee--a review of the literature. *Clin Rheumatol*. 1997 Mar;16(2):185–98.

251. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee.

- J Rheumatol. 1988 Dec;15(12):1833–40.
252. Roos EM, Klässbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and MacMaster Universities. Scand J Rheumatol. 1999;28(4):210–5.
253. Faucher M, Poiraudreau S, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Fermanian J, Revel M. Assessment of the test-retest reliability and construct validity of a modified Lequesne index in knee osteoarthritis. Jt Bone Spine Rev Rhum. 2003 Dec;70(6):521–5.
254. Lequesne MG, Méry C, Samson M, Marty M. Comparison between the WOMAC and the Lequesne indices in patients with knee and hip osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 1998 Nov;6(6):441–2.
255. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. Scand J Rheumatol Suppl. 1987;65:85–9.
256. Fleming BC, Hulstyn MJ, Oksendahl HL, Fadale PD. Ligament Injury, Reconstruction and Osteoarthritis. Curr Opin Orthop. 2005 Oct;16(5):354–62.
257. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. Arthritis Rheum. 2004 Oct;50(10):3145–52.
258. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. Am J Sports Med. 2007 Oct;35(10):1756–69.
259. Paschos NK. Anterior cruciate ligament reconstruction and knee osteoarthritis. World J Orthop. 2017 Mar 18;8(3):212–7.
260. Riordan EA, Frobell RB, Roemer FW, Hunter DJ. The health and structural consequences of acute knee injuries involving rupture of the anterior cruciate ligament. Rheum Dis Clin North Am. 2013 Feb;39(1):107–22.
261. Simon D, Mascarenhas R, Saltzman BM, Rollins M, Bach BR, MacDonald P. The Relationship between Anterior Cruciate Ligament Injury and Osteoarthritis of the Knee [Internet]. Advances in Orthopedics. 2015 [cited 2018 Sep 18]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/aorth/2015/928301/>
262. Sri-Ram K, Salmon LJ, Pinczewski LA, Roe JP. The incidence of secondary pathology after anterior cruciate ligament rupture in 5086 patients requiring ligament reconstruction. Bone Jt J. 2013 Jan;95-B(1):59–64.

263. Wong JM-L, Khan T, Jayadev CS, Khan W, Johnstone D. Anterior Cruciate Ligament Rupture and Osteoarthritis Progression. *Open Orthop J.* 2012 Jul 27;6:295–300.
264. Ajuied A, Wong F, Smith C, Norris M, Earnshaw P, Back D, et al. Anterior cruciate ligament injury and radiologic progression of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2014 Sep;42(9):2242–52.
265. Chaudhari AMW, Briant PL, Bevill SL, Koo S, Andriacchi TP. Knee kinematics, cartilage morphology, and osteoarthritis after ACL injury. *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Feb;40(2):215–22.
266. Andriacchi TP, Dyrby CO. Interactions between kinematics and loading during walking for the normal and ACL deficient knee. *J Biomech.* 2005 Feb;38(2):293–8.
267. Fleming BC, Oksendahl HL, Mehan WA, Portnoy R, Fadale PD, Hulstyn MJ, et al. Delayed Gadolinium-Enhanced MR Imaging of Cartilage (dGEMRIC) Following ACL Injury. *Osteoarthr Cartil OARS Osteoarthr Res Soc.* 2010 May;18(5):662–7.
268. Palmieri-Smith RM, Thomas AC. A neuromuscular mechanism of posttraumatic osteoarthritis associated with ACL injury. *Exerc Sport Sci Rev.* 2009 Jul;37(3):147–53.
269. Ojanen SP, Finnilä MAJ, Mäkelä JTA, Saarela K, Happonen E, Herzog W, et al. Anterior cruciate ligament transection of rabbits alters composition, structure and biomechanics of articular cartilage and chondrocyte deformation 2 weeks post-surgery in a site-specific manner. *J Biomech.* 2020 Jan 2;98:109450.
270. Jungmann P, Baum T, Nevitt M, Nardo L, Gersing A, Lane N, et al. Degeneration in ACL Injured Knees with and without Reconstruction in Relation to Muscle Size and Fat Content—Data from the Osteoarthritis Initiative. *PLOS ONE.* 2016 Dec 5;11:e0166865.
271. Finsterbush A, Friedman B. The effect of sensory denervation on rabbits' knee joints. A light and electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am.* 1975 Oct;57(7):949–56.
272. O'Connor BL, Palmoski MJ, Brandt KD. Neurogenic acceleration of degenerative joint lesions. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Apr;67(4):562–72.
273. Krogsgaard MR, Fischer-Rasmussen T, Dyhre-Poulsen P. Absence of sensory function in the reconstructed anterior cruciate ligament. *J Electromyogr Kinesiol Off J Int Soc Electrophysiol Kinesiol.* 2011 Feb;21(1):82–6.
274. Zaffagnini S, Golanò P, Farinas O, Depasquale V, Strocchi R, Cortecchia S, et al. Vascularity and neuroreceptors of the pes anserinus: anatomic study. *Clin Anat N Y N.* 2003 Jan;16(1):19–24.

275. Salo P. The role of joint innervation in the pathogenesis of arthritis. *Can J Surg J Can Chir.* 1999 Apr;42(2):91–100.
276. Barrack RL, Skinner HB, Buckley SL. Proprioception in the anterior cruciate deficient knee. *Am J Sports Med.* 1989 Feb;17(1):1–6.
277. Beard DJ, Kyberd PJ, Fergusson CM, Dodd CA. Proprioception after rupture of the anterior cruciate ligament. An objective indication of the need for surgery? *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Mar;75(2):311–5.
278. Corrigan JP, Cashman WF, Brady MP. Proprioception in the cruciate deficient knee. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Mar;74(2):247–50.
279. Katayama M, Higuchi H, Kimura M, Kobayashi A, Hatayama K, Terauchi M, et al. Proprioception and performance after anterior cruciate ligament rupture. *Int Orthop.* 2004 Oct;28(5):278–81.
280. O'Connor BL, Visco DM, Brandt KD, Myers SL, Kalasinski LA. Neurogenic acceleration of osteoarthritis. The effects of previous neurectomy of the articular nerves on the development of osteoarthritis after transection of the anterior cruciate ligament in dogs. *J Bone Joint Surg Am.* 1992 Mar;74(3):367–76.
281. Salo PT, Hogervorst T, Seerattan RA, Rucker D, Bray RC. Selective joint denervation promotes knee osteoarthritis in the aging rat. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2002 Nov;20(6):1256–64.
282. Amir G, Lowe J, Finsterbush A. Histomorphometric analysis of innervation of the anterior cruciate ligament in osteoarthritis. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1995 Jan;13(1):78–82.
283. Asbury AK, Johnson PC. Pathology of peripheral nerve. *Major Probl Pathol.* 1978;9:1–311.
284. Nagelli CV, Cook JL, Kuroki K, Bozynski C, Ma R, Hewett TE. Does Anterior Cruciate Ligament Innervation Matter for Joint Function and Development of Osteoarthritis? *J Knee Surg.* 2017 May;30(4):364–71.
285. Trompeter AJ, Gill K, Appleton M a. C, Palmer SH. Predicting anterior cruciate ligament integrity in patients with osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2009 Jun;17(6):595–9.
286. Morooka T, Okuno M, Seino D, Iseki T, Fukunishi S, Kobashi S, et al. Intraoperative kinematic analysis of posterior stabilized total knee arthroplasty with asymmetric helical post-cam design. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* 2019 Apr;29(3):675–81.

287. Hasegawa A, Otsuki S, Pauli C, Miyaki S, Patil S, Steklov N, et al. Anterior Cruciate Ligament Changes in Human Joint in Aging and Osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Mar;64(3):696–704.
288. Levy YD, Hasegawa A, Patil S, Koziol JA, Lotz MK, D’Lima DD. Histopathological changes in the human posterior cruciate ligament during aging and osteoarthritis: correlations with anterior cruciate ligament and cartilage changes. *Ann Rheum Dis*. 2013 Feb;72(2):271–7.
289. Martins GC, Camanho G, Rodrigues MI, Filho LFM, Demange MK. Histopathological analysis of the posterior cruciate ligament in primary osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol*. 2018 May;28(4):691–9.
290. Schulze-Tanzil G. Intraarticular Ligament Degeneration Is Interrelated with Cartilage and Bone Destruction in Osteoarthritis. *Cells*. 2019 27;8(9).
291. Hill CL, Seo GS, Gale D, Totterman S, Gale ME, Felson DT. Cruciate ligament integrity in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):794–9.
292. Bergin D, Morrison WB, Carrino JA, Nallamshetty SN, Bartolozzi AR. Anterior cruciate ligament ganglia and mucoid degeneration: coexistence and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 May;182(5):1283–7.
293. Fernandes JL, Viana SL, Mendonça JLF, Freitas FMO, Bezerra ASA, Lima G -a. S, et al. Mucoid degeneration of the anterior cruciate ligament: magnetic resonance imaging findings of an underdiagnosed entity. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2008 Feb;49(1):75–9.
294. Kwee RM, Hafezi-Nejad N, Roemer FW, Zikria BA, Hunter DJ, Guermazi A, et al. Association of Mucoid Degeneration of the Anterior Cruciate Ligament at MR Imaging with Medial Tibiofemoral Osteoarthritis Progression at Radiography: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Radiology*. 2018;287(3):912–21.
295. Sabouret P, Lavoie F, Cloutier J-M. Total knee replacement with retention of both cruciate ligaments: a 22-year follow-up study. *Bone Jt J*. 2013 Jul;95-B(7):917–22.
296. Mont MA, Elmallah RK, Cherian JJ, Banerjee S, Kapadia BH. Histopathological Evaluation of the Anterior Cruciate Ligament in Patients Undergoing Primary Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016 Jan;31(1):284–9.
297. Nihar Anilkumar Patel D, Gaikwad A, Gurava Reddy A, Jangale A, Sagi M. Histopathological and macroscopic evaluation of the ACL and its correlation to other variables in patients undergoing primary total knee arthroplasty: A prospective study of 50 cases. *Int J Orthop Sci*. 2017 Apr 1;3:894–900.





## ***ANEXOS***



**ANEXO 1.- Escala Visual Analógica (EVA)**

Nombre: <input type="text"/>	Fecha: <input type="text"/>
Apellidos: <input type="text"/>	
Otros datos: <input type="text"/>	Datos del Hospital: <input type="text"/>

**Escala Visual Analógica (EVA)**

Sin Dolor	<input type="text"/>	Máximo Dolor Imaginable
-----------	----------------------	-------------------------------



**ANEXO 2.- Índice de Lequesne**

## Índice de Lequesne para la rodilla

### Dolor

<b>Durante el descanso nocturno</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Solo al moverse o ciertas posiciones	<input type="checkbox"/> 1
Sin moverse	<input type="checkbox"/> 2
<b>Duración de la rigidez matinal o dolor al levantarse</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Menos de 15 min	<input type="checkbox"/> 1
15 min o mas	<input type="checkbox"/> 2
<b>Permanece parado durante 30 min</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Aumenta el dolor	<input type="checkbox"/> 1
<b>Dolor al caminar o pasear</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Solo después de caminar alguna distancia	<input type="checkbox"/> 1
Al comenzar a caminar	<input type="checkbox"/> 2
<b>Dolor</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Cuando te levantas de la posición sentada sin ayuda de la manos	<input type="checkbox"/> 1
<b>Total parcial</b>	

### Máxima distancia caminada

Ninguna limitación	<input type="checkbox"/> 0
Más de 1 km, pero limitada	<input type="checkbox"/> 1
Aproximadamente 1 km (cerca de 15 min)	<input type="checkbox"/> 2
De 500-900 m (cerca de 8-15 min)	<input type="checkbox"/> 3
De 300-500 m	<input type="checkbox"/> 4
De 100-300 m	<input type="checkbox"/> 5
Menos de 100 m	<input type="checkbox"/> 6
Caminando con un bastón o muleta	<input type="checkbox"/> +1
Caminando con dos bastones o muletas	<input type="checkbox"/> +2
<b>Total parcial</b>	



## A ctividades de la vida diaria

Ninguna = 0

Posible con un poco de dificultad = 0,5

Dificultad media = 1

Gran dificultad = 1,5

Imposible = 2

Rodilla	0-2
¿Puedes tú subir un piso de escalera?	,
¿Puedes tú bajar un piso de escalera?	,
¿Puedes tú agacharte en cuclillas?	,
¿Puedes caminar sobre un suelo mal estado?	,

<b>Total parcial</b>	,
----------------------	---

<b>TOTAL (0-24)</b>	,
---------------------	---

## I nterpretación:

Total	Deterioro funcional
≥ 14	Casi insoportable
11-13	Muy importante
8-10	importante
5-7	media
1-4	modesta

Nombre del paciente : .....

Fecha de nacimiento : .../.../.....

Primer nombre : .....

Fecha de examen : .../.../.....



### ANEXO 3.- Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

#### CUESTIONARIO WOMAC PARA ARTROSIS<sup>1</sup>

Las preguntas de los apartados A, B y C se plantearán de la forma que se muestra a continuación. Usted debe contestarlas poniendo una "X" en una de las casillas.

1. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la izquierda

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

indica que NO TIENE DOLOR.

2. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la derecha

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

indica que TIENE MUCHÍSIMO DOLOR.

3. Por favor, tenga en cuenta:

- que cuanto más a la **derecha** ponga su "X" **más** dolor siente usted.
- que cuanto más a la **izquierda** ponga su "X" **menos** dolor siente usted.
- No marque** su "X" fuera de las casillas.

**Se le pedirá que indique en una escala de este tipo cuánto dolor, rigidez o incapacidad siente usted. Recuerde que cuanto más a la derecha ponga la "X" indicará que siente más dolor, rigidez o incapacidad.**

<sup>1</sup> Traducido y adaptado por E. Battle-Gualda y J. Esteve-Vives  
Battle-Gualda E, Esteve-Vives J, Píera MC, Hargreaves R, Cutts J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. Rev Esp Reumatol 1999; 26: 38-45.



## Apartado A

### INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto **DOLOR** siente usted en las **caderas y/o rodillas** como consecuencia de su **artrosis**. Para cada situación indique cuánto **DOLOR** ha notado en los **últimos 2 días**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

### PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?

1. Al andar por un terreno llano.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

2. Al subir o bajar escaleras.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

3. Por la noche en la cama.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

4. Al estar sentado o tumbado.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

5. Al estar de pie.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo



### Apartado B

#### INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta **RIGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus **caderas y/o rodillas** en los **últimos 2 días**. **RIGIDEZ** es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

1. ¿Cuánta **rigidez** nota **después de despertarse** por la mañana?

                         
Ninguna      Poca      Bastante      Mucha      Muchísima

2. ¿Cuánta **rigidez** nota durante **el resto del día** después de estar sentado, tumbado o descansando?

                         
Ninguna      Poca      Bastante      Mucha      Muchísima

### Apartado C

#### INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su **artrosis de caderas y/o rodillas**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

#### PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?

1. Bajar las escaleras.

                         
Ninguna      Poca      Bastante      Mucha      Muchísima

2. Subir las escaleras

                         
Ninguna      Poca      Bastante      Mucha      Muchísima



3. Levantarse después de estar sentado.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

4. Estar de pie.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

5. Agacharse para coger algo del suelo.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

6. Andar por un terreno llano.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

7. Entrar y salir de un coche.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

8. Ir de compras.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

9. Ponerse las medias o los calcetines.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

10. Levantarse de la cama.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima



11. Quitarse las medias o los calcetines.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

12. Estar tumbado en la cama.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

13. Entrar y salir de la ducha/bañera.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

14. Estar sentado.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

15. Sentarse y levantarse del retrete.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

16. Hacer tareas domésticas pesadas.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

17. Hacer tareas domésticas ligeras.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima



## ANEXO 4.- Consentimiento Informado

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA. SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA

APELLIDOS: \_\_\_\_\_  
NOMBRE: \_\_\_\_\_  
DNI/NIE: \_\_\_\_\_  
Nº S.S.: \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

### DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS DE TEJIDO

#### Introducción y finalidad

Para un adecuado avance en la investigación médica es necesario estudiar muestras de sangre y tejidos procedentes de donantes sanos y pacientes, con el fin de conocer mejor las características de las células patológicas y los mecanismos que intervienen en el desarrollo de diferentes enfermedades.

En concreto, el servicio de Traumatología del Hospital Universitario de Salamanca investiga sobre la posible relación entre la situación del ligamento cruzado anterior y el desarrollo de artrosis de rodilla.

Toda la información personal que se recopile o genere en el estudio quedará protegida de acuerdo con la legislación vigente.

#### **Descripción del proceso:**

- A. Se le informará sobre los objetivos del proyecto de investigación para el que se emplearán las muestras y se le responderá a las dudas que pueda plantear.
- B. La donación de las muestras debe hacerlo de forma totalmente voluntaria.
- C. No percibirá ninguna recompensa económica o de otro tipo por las muestras. Los resultados de las investigaciones que se realicen pueden llegar a ser valiosos desde un punto de vista clínico. Si usted lo desea podrá ser informado de los resultados finales de la investigación.
- D. La negativa a proporcionar su consentimiento no comportará repercusión alguna, ni afectará en ningún modo a los cuidados médicos y a la asistencia que usted reciba.
- E. Durante el procedimiento de implantación de la prótesis de rodilla a la que usted se va a someter para el tratamiento de la artrosis de rodilla, es necesario la extirpación de los restos del ligamento cruzado, si es que todavía existen. De forma habitual dichos restos son desechados juntos con el resto de tejidos alterados por la artrosis. En el presente estudio se pretende conservar los restos de ese ligamento en vez de descharlo. Por este motivo el presente proyecto no le ocasiona ningún detrimento o menoscabo, ni ningún daño añadido. Pero al tratarse de tejidos es necesario solicitarle el permiso para su conservación y estudio.
- F. Los productos obtenidos de las muestras y los datos generados a partir de las mismas serán almacenados y custodiados manteniéndose la confidencialidad y el respeto absoluto por los datos y muestras personales.
- G. Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante será anónima para los investigadores.
- H. Los análisis histológicos y clínicos realizados serán almacenados de forma informática y tratados estadísticamente, exclusivamente para fines de investigación biomédica, de acuerdo a lo descrito anteriormente.
- I. Las personas responsables de la custodia de este documento y de las muestras y datos asociados a las mismas, garantizarán que la identidad del donante no sea accesible a personas ajenas al proyecto de investigación.
- J. En todo momento el donante tendrá acceso a los datos registrados, siempre que expresamente lo solicite.



COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA. SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA

APELLIDOS: \_\_\_\_\_  
NOMBRE: \_\_\_\_\_  
DNI/NIE: \_\_\_\_\_  
Nº S.S.: \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

- K. Sólo si el donante lo solicita, se transferirá la información a terceras personas fuera de los proyectos de investigación para los que han sido cedidas las muestras.
- L. En cualquier momento usted puede revocar su consentimiento y solicitar la destrucción de sus datos personales y de las muestras de sus tejidos que estén almacenadas en ese momento.
- M. En algunos casos será necesaria la recogida adicional de datos contenidos en su historia clínica para realizar los estudios pertinentes. En esta situación, se seguirá la misma política de confidencialidad y se requiere también de su consentimiento para poder acceder a dicha información con fines de investigación.
- N. Para todo lo no previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley 41/2002 de 14 de noviembre básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; BOE num. 274 de 15 de noviembre 2002); Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de protección de datos personales, BOE 298 de 14 de diciembre de 1999; Real decreto 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de Desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de caracteres personal) y cualquier otra que resultara aplicable.

Recibirá usted una copia de esta hoja de información al paciente y del consentimiento informado firmado por usted.

---

#### DECLARACIONES Y FIRMAS

▪ **Declaración del donante:**

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras
- Sobre el fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios histológicos, estadísticos), que cumplan todos los requisitos que exige la ley.
- Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación de mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas.
- Que en cualquier momento puedo solicitar información genérica sobre los estudios para los que se han utilizado mis muestras.
- Que tengo derecho de acceso a los datos asociados a mis muestras.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.





COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA. SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA

APELLIDOS: \_\_\_\_\_  
NOMBRE: \_\_\_\_\_  
DNI/NIE: \_\_\_\_\_  
Nº S.S.: \_\_\_\_\_  
EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

Accedo a que el personal del Hospital Universitario de Salamanca / Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca se ponga en contacto conmigo en un futuro, en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos.

- Sí  
 No

Nombre: ..... Firma: .....

▪ **Declaración del médico de que ha informado debidamente al donante.**

Nombre: ..... Firma: .....

---

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, ..... Revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha .....

Fecha de la revocación .....

Firma:

---

