

Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones del hueso subcondral

Ignacio Dallo,¹ Pedro Bernáldez,¹ Horacio F. Rivarola Etcheto,²

Rachel Frank,³ Seth Sherman,⁴ Bert Mandelbaum,⁵ Alberto Gobbi⁶

1. SportMe Medical Center, Departamento de Ortopedia, Cirugía y Medicina Deportiva, Sevilla, España

2. Hospital Universitario Austral. Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

3. University of Colorado, School of Medicine, Denver, Colorado, Estados Unidos

4. Stanford University, Department of Orthopedic Surgery, Redwood City, California, Estados Unidos

5. Cedars Sinai Kerlan Jobe Institute, Santa Monica, California, Estados Unidos

6. O.A.S.I. Bioresearch Foundation, Milano, Italia

RESUMEN

La patología ósea subcondral incluye una amplia gama de patologías, como la artrosis, las fracturas por insuficiencia espontánea, la osteonecrosis y los traumatismos articulares. Todas muestran hallazgos típicos de imágenes de resonancia magnética (RM) denominados lesiones de la médula ósea (LMO). Sin embargo, la etiología y la evolución de las LMO en múltiples afecciones aún no están claras. Además, todavía no existe un protocolo de tratamiento estándar de oro para las LMO, es por esto que se están probando una variedad de modalidades de tratamiento con la esperanza de que puedan reducir el dolor y detener la progresión de la enfermedad.

Nuestro propósito es presentar una revisión sobre los conceptos actuales para el diagnóstico y tratamiento de las LMO. Se realizó una revisión de la literatura que incluyó búsquedas en las bases de datos PubMed, Cochrane y Medline utilizando las siguientes palabras clave: lesiones de médula ósea subcondral, hueso subcondral, subcondroplastia, concentrado de médula ósea, plasma rico en plaquetas (PRP) y aumento óseo subcondral.

Podemos concluir que el uso de nuevas técnicas biológicas para tratar las LMO, como el PRP y las células de la médula ósea, ha mostrado resultados clínicos prometedores. La investigación futura de las LMO será necesaria para abordar mejor las diferentes patologías y determinar las estrategias terapéuticas adecuadas. Todavía se necesitan estudios randomizados y controlados de alta calidad junto a revisiones sistemáticas para generar guías y recomendaciones para el tratamiento de las LMO.

Tipo de estudio: Actualización

Palabras clave: Hueso Subcondral; Lesiones de la Medula Ósea; Unidad Osteocondral; Osteocoreplastia; BMAC; PRP

ABSTRACT

Subchondral bone pathology includes a wide range of pathologies, such as osteoarthritis, spontaneous insufficiency fractures, osteonecrosis, and trauma. They show typical magnetic resonance imaging (MRI) findings termed bone marrow lesions (BMLs). However, the etiology and evolution of BMLs in multiple conditions remains unclear. There is still no gold standard treatment protocol in treating BML, and a variety of treatment modalities have been tested in the hope that they might reduce pain and stop disease progression.

Our purpose was to write a current concepts review about diagnosis and treatment options for BMLs. A literature review was performed that included searches of PubMed, Cochrane, and Medline databases using the following keywords: Bone marrow lesions, subchondral bone, subchondroplasty, bone marrow concentrate, platelet-rich plasma (PRP), subchondral bone augmentation.

The use of novel biologic techniques to treat BMLs, such as PRP and Bone Marrow Cells, has yielded promising clinical outcomes. Future research of BMLs will be mandatory to address the different pathologies better and determining appropriate treatment strategies. There is still a need for high-quality RCTs studies and systematic reviews in the future to enhance further treatment strategy in preventing or treating BMLs of the knee.

Type of study: Current concept review

Keywords: Subchondral Bone; Bone Marrow Lesions; Osteochondral Unit; Osteo-Core Plasty; BMAC; PRP

INTRODUCCIÓN

El hueso subcondral es una estructura presente debajo del cartilago articular que consta de dos partes principales: la placa ósea y la esponjosa. Es responsable de la nutrición del cartilago y juega un papel esencial en la curación de las lesiones condrales.¹ Los cambios focales en

el hueso subcondral, denominados lesiones de la médula ósea (LMO), son características detectadas por resonancia magnética (RM). En pacientes con artrosis de rodilla, las LMO pueden correlacionarse con una degeneración articular más rápida^{2,3} y un aumento del dolor.⁴⁻⁶ Investigaciones recientes se han centrado en el uso de terapias biológicas para ayudar a mantener y mejorar la salud del cartilago y del hueso subcondral.⁷⁻¹⁰ Sin embargo, las opciones de tratamiento dirigidas al hueso subcondral aún son limitadas. La osteocoreplastia es un nuevo procedimiento mínimamente invasivo para tratar patologías sub-

Ignacio Dallo

drignaciodallo@gmail.com

Recibido: Marzo de 2023. Aceptado: Marzo de 2023.



Figura 1: Sección sagital del cóndilo femoral lateral que muestra una lesión que compromete la unidad osteocondral.

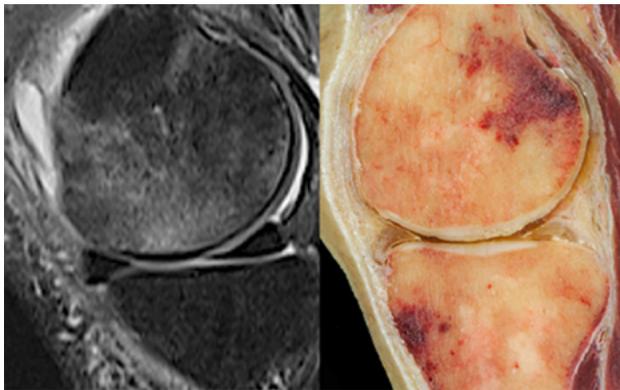


Figura 2: A) Resonancia magnética de rodilla (vista sagital) con una lesión del hueso subcondral en el cóndilo femoral. B) Vista sagital de una disección anatómica de rodilla con hemorragia en el hueso subcondral en fémur y tibia.

condrales con la intención de prevenir la progresión de la artrosis.¹¹

LA UNIDAD OSTEOCONDAL Y LAS LESIONES DE LA MÉDULA ÓSEA

El cartílago articular y el hueso subcondral actúan como una unidad funcional, la unidad osteocondral (UOC) (fig. 1), que junto con la membrana sinovial se encargan de mantener la homeostasis del órgano articular. Numerosos esfuerzos de investigación se han centrado en el daño del cartílago articular, mientras que relativamente pocos se centran en la patología ósea subcondral.¹²⁻¹⁴ Las LMO representan una alteración de la intensidad de la señal de la médula ósea, con alta señal en secuencias sensibles a fluidos (densidad T2/protones con supresión de grasa y recuperación de inversión tau corta (STIR) (fig. 2A) con o sin señal T1WI baja por resonancia magnética (RM).

Las LMO están presentes en una amplia gama de patologías, incluidas contusiones y fracturas traumáticas, posterior a cirugías de cartílago, artrosis, síndromes transitorios de LMO, fracturas por insuficiencia espontánea (SIFK, sus siglas en inglés), osteonecrosis (SONK-ON, también, por sus siglas en inglés) y condiciones asociadas con el síndrome de dolor regional complejo (SDRC). Estas alteraciones de la RM pueden corresponder histológicamente a edema y necrosis trabecular, quistes, fibrosis y fragmentos de cartílago (fig. 2B). Por lo tanto, en lugar del término comúnmente utilizado “edema de médula ósea”, los términos “señal similar al edema de la médula ósea” o “LMO” son potencialmente más apropiados. La resonancia magnética juega un papel fundamental en la orientación del diagnóstico de las LMO basado en patrones típicos reconocibles incluso en las primeras etapas. Las LMO siguen siendo controvertidas por su papel aún no identificado en los procesos patológicos, el impacto clínico y el tratamiento.

CLASIFICACIÓN DE LAS LESIONES DE LA MÉDULA ÓSEA SUBCONDAL

Se ha propuesto una clasificación de las LMO basada en la etiología (isquémica, mecánica y reactiva). Sin embargo, como la etiología de la LMO es poco conocida, las lesiones subcondrales similares al edema de médula ósea pueden clasificarse alternativamente como traumáticas / no traumáticas y reversibles / irreversibles.² La reversibilidad de las LMO depende de su etiología y de si existe una alteración de la estructura de la unidad osteocondral. Hay características distintivas en la resonancia magnética que pueden ayudar a predecir si la LMO es reversible. Los criterios pronósticos que parecen indicar un curso benigno son la ausencia de cambios en las radiografías simples, la falta de cambios subcondrales adicionales distintos de las LMO y la ausencia de depresión focal del contorno epifisario. Por el contrario, la presencia en la resonancia magnética de líneas de baja intensidad de señal profundas en los cóndilos,^{3,4} o un área subcondral de baja señal de espesor superior a 4 mm, predicen fuertemente la irreversibilidad.^{5,15}

Lesiones traumáticas de la médula ósea

Las LMO inducidas por traumatismos pueden asociarse con traumas agudos directos (es decir, contusión, ruptura ligamentaria o meniscal) o indirectos (lesiones subagudas resultantes de sobrecarga).^{2,5,16} Sin embargo, hay un subconjunto de pacientes asintomáticos sujetos a microtraumatismos repetitivos, con señales similares al edema subcondral en la RM.^{17,18} Este tipo de lesiones se han demostrado hasta en el 41% de los jugadores de baloncesto

universitarios.¹⁹

Las lesiones óseas pueden ser causadas por un golpe directo, fuerzas de cizallamiento aplicadas, o por fuerzas de tracción en el contexto de lesiones por avulsión.²⁰ Estos mecanismos y sus lesiones asociadas de tejidos blandos pueden revelarse mediante el estudio de la distribución de las LMO detectadas en la RM.²¹ Las lesiones por cambio de pivote, a menudo relacionadas con desgarros del LCA, son la causa más común de contusiones subcondrales.^{16,22,23}

El daño a la unidad osteocondral juega un papel importante en la evolución de las LMO. Mientras que la señal similar al edema en las lesiones del LCA sin afectación cortical tiende a resolverse espontáneamente en el 95% de los casos,²⁴ las LMO todavía están presentes a los tres años en las lesiones asociadas con una alteración de la superficie cortical femoral. Con respecto al mecanismo de lesión del LCA, se ha sugerido que las lesiones sin contacto parecen causar LMO más graves, tanto en el compartimento medial como en el lateral, que las lesiones por contacto.¹⁶ La localización de la lesión es otro factor que puede afectar a su evolución. En el contexto de un desgarramiento del LCA, las LMO localizadas en el cóndilo femoral tienden a resolverse a los tres meses frente a los seis meses de las LMO tibiales laterales.⁵ Además, el 67% de los hematomas óseos del cóndilo femoral lateral asociados con lesiones del LCA se han relacionado con daño osteocondral. En contraste, no se encontraron defectos de cartilago en casos de LMO de la meseta tibial posterolateral.²⁵

No existe concordancia en la literatura sobre una correlación en el seguimiento a corto plazo entre las LMO y el estado funcional, a pesar de que se ha descrito que los pacientes con lesión del LCA y LMO tienen mayores puntuaciones de dolor y mayor tiempo de evolución,²⁶ principalmente si la alteración aún es detectable tres meses después de la lesión.²⁷ Todavía está en debate si la lesión articular inicial y las LMO están directamente correlacionados con la función a largo plazo y el desarrollo de la artrosis.¹⁶

Lesiones atraumáticas de la médula ósea

Fracturas por insuficiencia subcondral

Las fracturas de la rodilla por insuficiencia espontánea (SIFK) son fracturas no traumáticas sin evidencia histológica de necrosis, que generalmente ocurren en mujeres añosas con sobrepeso. La SIFK implica una fuerza fisiológica aplicada a las trabéculas debilitadas, lo que conduce a una fractura a lo largo del área subcondral del hueso.²⁸ Las SIFK pueden ser reversibles, pero también pueden progresar a un colapso permanente de la superficie articular, lo que resulta en una artrosis rápidamente destructiva.^{5,29}

En la resonancia magnética, una SIFK se muestra me-

jor en imágenes ponderadas en T2 y ponderadas en densidad de protones asociadas con edema marcado de la médula ósea. Otros hallazgos de la resonancia magnética incluyen una línea hipointensa que es irregular, a veces discontinua, en la médula subarticular, y un área de baja intensidad de señal inmediatamente subyacente y que crea la apariencia de una placa ósea subcondral engrosada. Estas anomalías localizadas representan la línea de fractura y el tejido de granulación.²⁸ El área de baja intensidad de señal tiene relevancia pronóstica: si es más gruesa que 4 mm o más larga que 14 mm, la lesión puede ser irreversible y evolucionar hacia un colapso epifisario irreparable y destrucción articular.^{15,30} Las señales similares al edema presentes en SIFK se extienden desde la región subcondral a través de grandes áreas, a menudo involucrando todo el cóndilo femoral y alcanzando la metafisis.³¹ Esto difiere de las LMO más localizadas subyacentes a la pérdida de cartilago en la artrosis. Sin embargo, la extensión de la lesión no tiene significación pronóstica conocida.²⁸ Las SIFK típicamente se observan a lo largo del aspecto central de soporte de carga del cóndilo femoral (60%-90%) y se asocian comúnmente con la patología del menisco.^{32,33} En particular, se ha sugerido que más del 50% de los pacientes presentan desgarramientos radiales o de la raíz meniscal posterior.³⁴ Estos hallazgos apoyan el papel propuesto del estrés mecánico en el desarrollo de SIFK y enfatizan la justificación de la preservación del menisco.

El curso clínico de una SIFK puede ser impredecible y no necesariamente progresa en todos los pacientes.⁵ Típicamente, la fase inicial consiste en dolor severo con deterioro funcional durante al menos tres a seis meses, seguido de resolución espontánea con mejoría funcional y radiográfica.³⁵ Si bien ocasionalmente se pueden observar deformidades sutiles del contorno en lesiones que se resuelven automáticamente, la deformidad prominente del contorno y el colapso de la placa ósea subcondral son factores de mal pronóstico.²⁸ Por el contrario, la falta de cambios subcondrales adicionales distintos a las LMO es 100% predictiva de reversibilidad.¹⁵ Los marcadores de LMO de alto grado incluyen desgarramientos de la raíz posterior del menisco medial con extrusión moderada a severa asociada, condrosis de alto grado, tamaños de lesión más grandes y colapso de la superficie articular.³³

Osteonecrosis

Ahlbäck describió por primera vez la osteonecrosis (ON) de la rodilla en 1968.³⁶ Desde entonces, la mejora del conocimiento en este campo ha llevado a la identificación de tres categorías distintas de ON: osteonecrosis espontánea de la rodilla (SONK o SPONK), osteonecrosis avascular (AVN, sus siglas en inglés) y ON postartroscopia. El término SONK fue reconocido inicialmente como una

forma distinta de osteonecrosis epifisaria. Esta condición generalmente se observa en pacientes después de la sexta década de vida y con mayor frecuencia en mujeres. Los pacientes generalmente informan un inicio repentino de dolor en la articulación de la rodilla relacionado con un trauma mínimo o nulo, y a menudo recuerdan un momento preciso cuando comenzaron los síntomas.²⁸ SONK es la forma más común de osteonecrosis de la rodilla.³⁷

La etiología de la SONK no se conoce completamente, pero se han propuesto dos hipótesis. El origen avascular se sugirió inicialmente como la etiología subyacente, sin embargo, la evidencia a favor de esta teoría es limitada. Más recientemente, SONK se ha asociado con fracturas por insuficiencia espontánea de rodilla (SIFK). Un estudio de Yamamoto y Bullough,³⁸ que luego fue apoyado por los resultados de investigaciones posteriores,^{39,40} mostró que el primer evento es una SIFK que progresa hacia el colapso seguido de necrosis secundaria limitada al área entre la línea de fractura y la placa ósea subcondral. Además, las características de resonancia magnética de esta lesión también son muy diferentes de las imágenes de los estudios de AVN.²⁸

La necrosis avascular (también llamada osteonecrosis atraumática, isquémica o idiopática) es una afección ósea degenerativa caracterizada por la muerte del hueso, secundaria a una interrupción del suministro de sangre subcondral,⁴¹ que generalmente afecta la epífisis de los huesos largos en pacientes menores de cuarenta y cinco años. Puede ser secundaria a enfermedades sistémicas, radiación, quimioterapia o consumo de sustancias como el alcohol, corticosteroides y tabaco. Estas afecciones sistémicas subyacentes y los infartos óseos en otros lugares pueden reducir el diagnóstico diferencial entre SONK y AVN.^{30,37} En la mayoría de los casos, un “signo de doble línea”, una banda interna de alta intensidad de señal (tejido de granulación vascularizado) y una banda externa de baja intensidad de señal (hueso nuevo aposicional esclerótico), son visibles en T2.²⁸

La enfermedad avanzada puede provocar un colapso subcondral, lo que amenaza la viabilidad de la articulación afectada. Las lesiones que involucran más de un tercio del cóndilo en las imágenes coronales, o más de la mitad en cortes sagitales de RM, tienen un mayor riesgo de colapso.⁴²

Lesiones de la médula ósea en la artrosis

Las LMO subcondrales son un hallazgo común en pacientes con artrosis temprana y avanzada. Estas a menudo se asocian con daño del menisco, adelgazamiento o defectos focales del cartílago y lesiones similares a quistes subcondrales.⁵ Los hallazgos histológicos más comunes en lesiones similares al edema de médula ósea en la artro-

sis incluyen necrosis ósea, fibrosis, hemorragia y anomalías trabeculares, mientras que el edema es infrecuente. Estos hallazgos también podrían verse en las SIFK. Sin embargo, el patrón similar al edema de la médula ósea es muy localizado en la artrosis y extenso en las SIFK. El cartílago articular puede preservarse en las SIFK tempranas, mientras que la pérdida significativa de cartílago generalmente acompaña a la eburnación en la artrosis. Una vez que la SIFK progresa al colapso y destrucción de la superficie articular, distinguirlo de la artrosis primaria en imágenes puede ser imposible.²⁸

La evolución de las LMO en el contexto de la artrosis es excepcionalmente variable. Las lesiones subcondrales pueden retroceder o resolverse por completo a los treinta meses de seguimiento,⁴³ pero algunos estudios mostraron la persistencia de las LMO en la mayoría de los pacientes.^{44,45} La correlación clínica de las LMO en el contexto de la artrosis todavía está en debate; la evidencia moderada apoya que la gravedad y el agrandamiento de las LMO son predictores de dolor, progresión del daño del cartílago y desgaste óseo subcondral.^{35,46,47}

Una nueva clasificación topográfica de LMO fue descrita recientemente por Compagnoni y cols.⁴⁸ Denominada “el sistema de seis letras” con respecto a su ubicación anatómica en el fémur distal o tibia proximal basada en las imágenes de resonancia magnética coronal T2 de quinientos veinte pacientes.

CARTÍLAGO Y LESIONES DE MÉDULA ÓSEA SUBCONDAL

El hueso subcondral juega un papel vital en la curación natural del cartílago. Ciertas enfermedades del cartílago son enfermedades de la unidad osteocondral en lugar de ser una enfermedad sólo del cartílago. Imhoff y cols. mostraron la presencia de complejos arteriovenosos que penetran en la placa ósea subcondral y llegan al cartílago calcificado, por lo que posee una capa de suministro de sangre hasta la marca de marea.⁴⁹ El estudio de Lane y cols. demostró perforaciones vasculares más altas en áreas de mayor estrés, lo que indica que el hueso subcondral responde al incremento de cargas aumentando el suministro de sangre.⁵⁰ Sin embargo, la sobrecarga de la articulación degenerada impedirá el flujo de nutrientes desde el hueso subcondral hasta el cartílago y perturbará la curación natural. Aunque los mecanismos aún se debaten, el dolor puede resultar de un drenaje venoso alterado debido a microtraumatismos repetitivos.^{51,52}

Un trabajo reciente de MacKay y cols. demostró que la densidad ósea subcondral está asociada con la progresión radiográfica de la artrosis de rodilla.⁵³ Además, varios estudios correlacionan las LMO con los resultados de los

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA DEL HUESO SUBCONDAL

	Diagnóstico	Tratamiento	Resultados	Número de pacientes
Sánchez <i>et al.</i> ⁶⁹	Artrosis	PRP (Intraóseo)	La inyección intraósea de PRP proporcionó un resultado superior en comparación con el PRP intraarticular.	30 (PRP-IO) 30 (PRP-IA)
Su <i>et al.</i> ⁸¹	Artrosis	PRP (Intraóseo)	Resultados significativamente mejores en el grupo de PRP intraóseo en comparación con PRP intraarticular puro y HA.	27 (PRP-IO) 25 (PRP-IA) 30 (IA HA)
Hernigou <i>et al.</i> ⁸²	Artrosis (LMO)	BMC (Intraóseo)	Resultados clínicos similares entre las rodillas que reciben BMAC o ATR. Menos complicaciones en el grupo de BMC. El 18% de los 140 pacientes se sometieron a artroplastia total de rodilla.	140 (BMAC-IO) 140 ATR
Dallo <i>et al.</i> ⁷²	LMO	BMA (Intraóseo)	IKDC, KOOS, VAS Mejora estadísticamente significativa a los 6 y 12 meses.	15
Kon <i>et al.</i> ⁷⁴	Artrosis (LMO)	BMAC (IA e IO)	Mejora significativa a los 3, 6 y 12 meses. IKDC, KOOS y VAS.	30
Cohen <i>et al.</i> ⁷⁵	Artrosis (LMO)	Fosfato de calcio (Intraóseo)	VAS mejora de 4.4; IKDC mejora de 22.4; SF-12 mejora de 6.9 a los 6 meses.	66
Bonadio <i>et al.</i> ⁷⁶	Artrosis (LMO)	Fosfato de calcio (Intraóseo)	KOOS mejorado de 32.82 ($p < 0.05$), VAS mejorado de 7.2 ($p < 0.05$).	5

BMAC: Concentrado de aspirado de médula ósea. BMA: Aspirado de médula ósea. LMO: Lesiones de la médula ósea. ATR: Artroplastia total de rodilla. AH: Ácido hialurónico. IA: Intraarticular. IO: Intraósea.

procedimientos de reparación del cartílago. El edema subcondral grave de la médula ósea se asoció con una función deficiente de la rodilla en pacientes con lesiones condrales. Fue un factor pronóstico fiable en el primer año posterior al implante de condrocitos autólogos.⁵⁴ Por otra parte, la persistencia de signos similares al edema en el hueso subcondral es un predictor de un resultado clínico deficiente después de las microfracturas.⁵⁵

BIOLOGÍA Y ULTRAESTRUCTURA DE LA MÉDULA ÓSEA SUBCONDAL

Antes de que el concentrado de aspirado de médula ósea (BMAC, sus siglas por su nombre en inglés), se convierta en el producto biológico que contiene células mesenquimales (MSCs, sus siglas en inglés) y se use como método de tratamiento para varios tipos de LMO, se obtiene el aspirado de médula ósea no procesado (BMA, sus siglas en inglés). El aspirado de médula ósea comprende principalmente tejido hematopoyético compuesto por tres tipos principales de células: células mielopoyéticas, células eritropoyéticas y linfocitos.⁵⁶ Las células de soporte también incluyen fibroblastos, macrófagos, adipocitos, osteoblastos, osteoclastos, células endoteliales y células hematopoyéticas.⁵⁶ Sólo el 0.001% de las células nucleadas en el BMA son MSCs, un factor clave en la reparación del cartílago articular y el hueso subcondral, lo que ha llevado al concepto de concentrar BMA a través de centrifugación por gradien-



Figura 3: Infiltración intraósea de PRP en el cóndilo femoral medial de la rodilla izquierda de un paciente con patología ósea subcondral sintomática.

te de densidad para producir BMAC.⁵⁶ El BMAC contiene mayores cantidades de MSCs, plaquetas que contienen factores de crecimiento y células hematopoyéticas.⁵⁶ Cada uno de estos componentes más concentrados contribuye a las capacidades de cicatrización y reparación del BMAC, lo que le permite ser un método de tratamiento útil para las patologías del hueso subcondral y cartílago articular. Con todo, un estudio reciente de Everts y cols. concluyó que los recuentos de UFC/f no aumentaron significativamente en comparación con los recuentos de los primeros 10 ml de BMA.⁵⁷ Este estudio apoyó los resultados de Hernigou y cols., quienes mostraron que los aspirados de gran volumen tienden a ser diluidos por cantidades significativas de sangre periférica, que contiene menos MSCs, lo que lleva a un

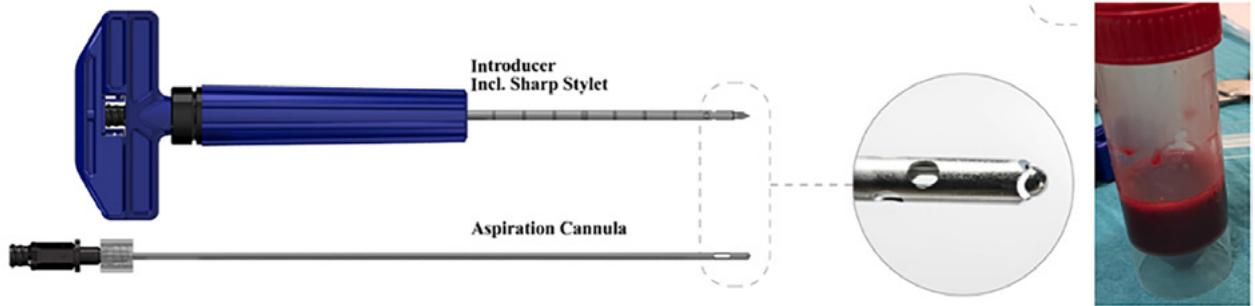


Figura 4: Osteocoreplastia. Instrumentos quirúrgicos. Punta de cánula de aspiración cerrada para evitar la aspiración de sangre del canal de entrada y obtener una muestra de médula ósea con mayor cantidad de células mesenquimales.

menor recuento de UFC-f.⁵⁸

El hueso subcondral comprende una placa superficial y un hueso esponjoso profundo, que juntos sostienen y mantienen el cartílago suprayacente.⁵⁹ Se puede dividir en la placa ósea subcondral y el hueso trabecular subcondral.⁶⁰

La placa ósea subcondral se encuentra inmediatamente profunda al cartílago articular calcificado, separada por una “línea de cemento”.⁶¹ Las trabéculas de soporte surgen de la placa ósea subcondral y, en combinación con la estructura ósea más profunda, comprenden el hueso trabecular subcondral⁶⁰ que contiene canales con vasos y nervios arteriales y venosos, que unen directamente el hueso trabecular subcondral y el cartílago articular para la comunicación a través de señales bioquímicas^{59,60} El hueso trabecular subcondral es metabólicamente más activo y poroso que la placa subcondral y tiene mayor contenido de vasos sanguíneos, nervios sensoriales y médula ósea.⁶⁰ Su composición está directamente relacionada con sus funciones de absorción de impactos y soporte articular, además de tener un papel en el suministro de nutrientes y el metabolismo del cartílago articular.⁶⁰

En general, el hueso subcondral tiene varios patrones de densidad ósea, es dinámico y adaptable, ya que responde al estrés mecánico en la articulación a través de la remodelación ósea.⁶⁰ Desempeña un importante papel interactivo con el cartílago articular suprayacente, formando la UOC, para apoyar y mantener el equilibrio homeostático de la articulación.

BIOMECAÁNICA DEL HUESO SUBCONDAL

La disfunción biomecánica no sólo causa anomalías óseas subcondrales o artrosis.⁶² La artrosis es el resultado de etiologías multifactoriales competitivas: homeostasis mecánica y fisiológica.⁶³

La anomalía del hueso subcondral, debido a una disfunción mecánica, puede ocurrir después de un insulto traumático, como en el caso de la rotura de ligamentos. El daño del hueso subcondral también puede ser el resultado de una disfunción tisular adyacente o una enfermedad de-

rivada de la deficiencia meniscal o del cartílago. Finalmente, la sobrecarga compartimental debida a la mala alineación en varo o valgo puede contribuir a la transformación de la enfermedad ósea subcondral junto con la producción de LMO.⁶⁴

Las LMO son el resultado de microdaños en el hueso y demuestran fibrosis localizada, necrosis grasa y una respuesta en la remodelación ósea que resulta en microfracturas del hueso trabecular.⁶⁵ El hueso subcondral enfermo y el posterior desarrollo de lesiones de la médula ósea (LMO) son poco conocidos. Las LMO pueden ocurrir con desalineación del plano mecánico coronal de la rodilla, o sin esta. Aunque las LMO pueden surgir cuando el menisco está intacto, la mayoría de las veces la afección es el resultado de una sobrecarga / interrupción del cartílago articular después de un desgarro y / o extrusión de la raíz del menisco.⁶⁶

OPCIONES DE TRATAMIENTO

El tratamiento de las lesiones de la médula ósea subcondral requiere la consideración de las contribuciones biológicas y estructurales al cuadro clínico general⁶⁷ (Tabla 1). Los aspectos biológicos del tratamiento incluyen técnicas de estimulación de la médula ósea, como las micro o nanofracturas y la descompresión del núcleo.⁶⁸ Esta estrategia de tratamiento también puede incluir terapias de aumentación como las inyecciones autólogas de plasma rico en plaquetas (PRP)⁶⁹ (fig. 3), tejido adiposo microfragmentado⁷⁰ o la combinación de ambos (PRP-Tejido adiposo)⁷¹ e inyecciones de aspirado/concentrado de médula ósea.⁷²⁻⁷⁴ Los aspectos estructurales del tratamiento incluyen la consideración de la subcondroplastia, la bioplastia intraósea (IOBP) y la osteocoreplastia.^{72,75-77}

LA IMPORTANCIA DE TRATAR LAS COMORBILIDADES

Independientemente de la estrategia de tratamiento del hueso subcondral, se debe prestar especial atención a la

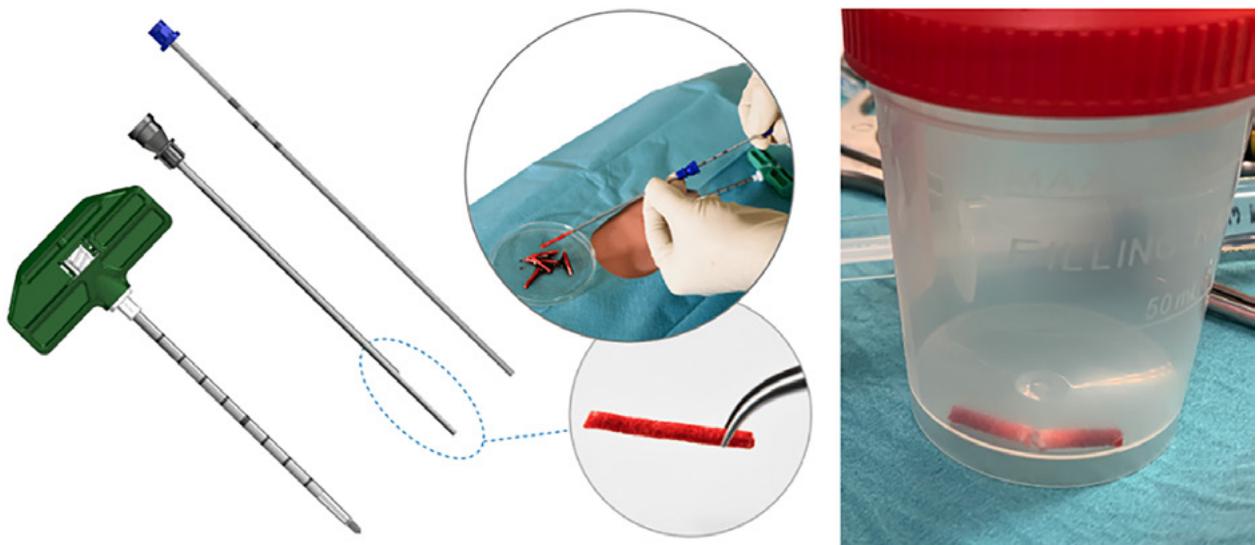


Figura 5: Osteocoreplastia. Instrumental quirúrgico. Aguja trefina de 8G. Dispositivo de extracción de las clavijas o tacos óseos de cresta iliaca y sonda de medición.

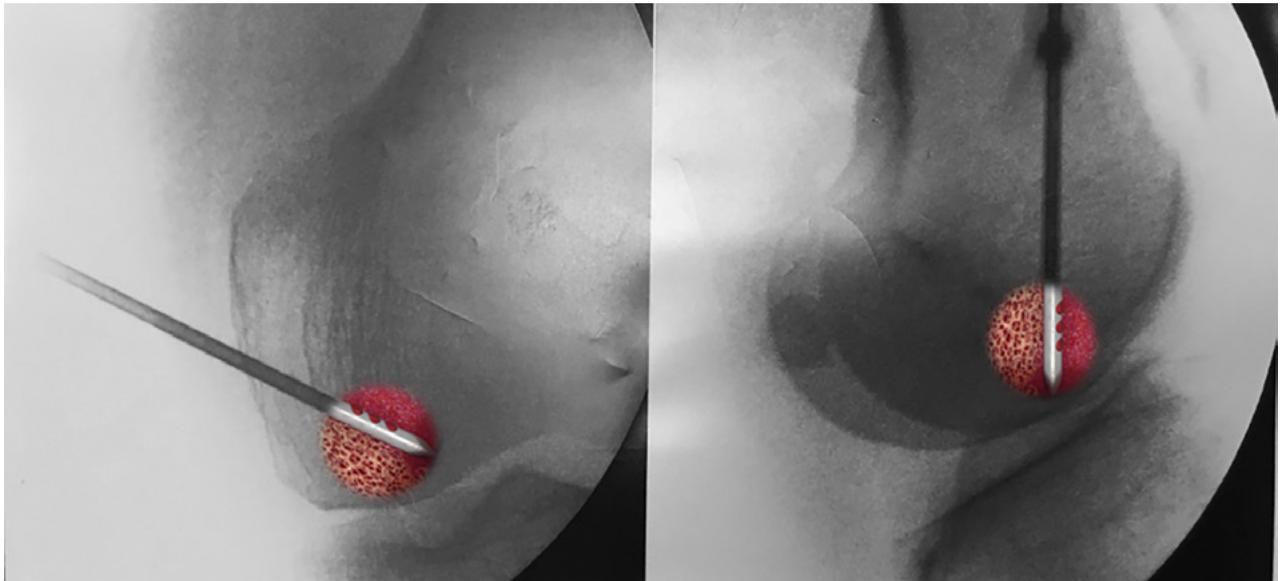


Figura 6: Imagen coronal (A) y sagital (B) de rodilla por fluoroscopia que muestra la infiltración intraósea de médula ósea aspirada o concentrada (BMA/C) en un cóndilo femoral.

mala alineación ósea, los defectos del cartílago, la deficiencia meniscal y ligamentaria, entendiendo a la articulación como un órgano. Asegurarse de que el compartimento afectado esté lo suficientemente descargado (osteotomía tibial alta (OTA), osteotomía de la tuberosidad anterior de la tibia u osteotomía femoral distal) y reestablecer la estabilidad articular (sutura o trasplante meniscal, reconstrucción/ reparación del LCA) proporcionará el entorno óptimo para que el tejido de reparación del cartílago y el hueso subcondral se remodelen y maduren. Se debe tener cuidado y evitar cambiar las fuerzas de carga a los compartimentos con una lesión condral significativa, principalmente si no se utilizan tratamientos de reparación de cartílago fiables.

Osteocoreplastia. Un tratamiento emergente mínimamente invasivo de un solo paso para lesiones de la médula ósea subcondral

La osteocoreplastia es un procedimiento novedoso y mínimamente invasivo para tratar las LMO. Durante la plastia, se inyectan médula ósea y pequeñas clavijas de hueso autólogo en el área afectada para llenar el espacio intertrabecular, lo que induce una mejor remodelación ósea.

La médula ósea es una fuente fácilmente disponible de células estromales / mesenquimales (MSC) y factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y las proteínas morfogenéticas



Figura 7: Un ejemplo de lesión del hueso subcondral en el cóndilo femoral medial de la rodilla tratada con osteocoreplastia. Pretratamiento, vista coronal de la resonancia magnética de la rodilla.

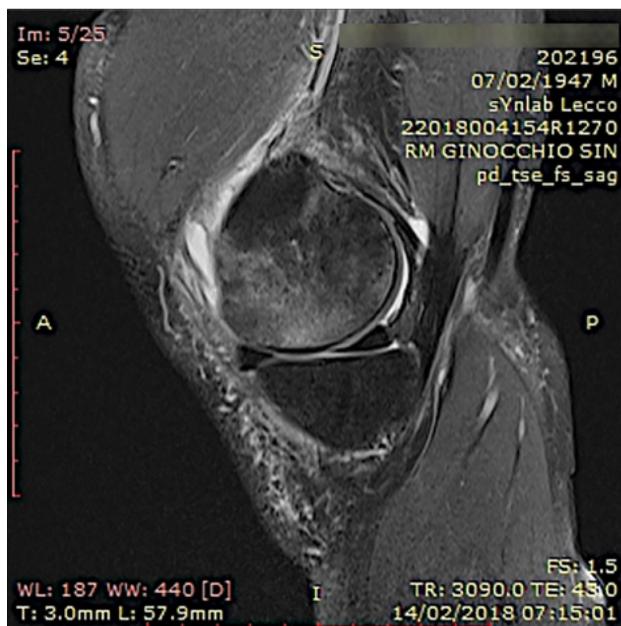


Figura 8: Un ejemplo de caso de lesión del hueso subcondral en el cóndilo femoral medial de la rodilla tratada con osteocoreplastia. Pretratamiento, vista sagital de la resonancia magnética de la rodilla.

óseas (BMP-2, BMP-7), que tienen efectos anabólicos e inmunomoduladores.⁷⁸ Aunque la médula ósea es una de las fuentes más atractivas de MSC, la cantidad y el procesamiento de BMA requeridos son poco conocidos. El aumento óseo de autoinjerto puede proporcionar tejido de apoyo adicional y biológicamente activo a la lesión subcondral.

Los estudios han demostrado que las muestras de médula ósea que contienen un UFC-fs/ml y CD34+/ml re-



Figura 9: Un ejemplo de caso de lesión del hueso subcondral en el cóndilo femoral medial de la rodilla tratada con osteocoreplastia. Dos meses después del tratamiento, vista coronal de la resonancia magnética de la rodilla.

lativamente altos se pueden obtener sin necesidad de centrifugación.^{79,80} El nivel de UFC-fs/ml fue significativamente mayor en la osteocoreplastia en comparación con los BMAC de los mismos pacientes obtenidos de la cresta ilíaca contralateral.⁸⁰ La osteocoreplastia mostró más del doble de UFC- y sólo la mitad de las células nucleadas en comparación con las técnicas de centrifugación. Además, la osteocoreplastia mostró el mismo número de células CD34+ y CD117+ en comparación con las técnicas de centrifugación.⁸⁰

La técnica

El procedimiento se inicia mediante la aspiración de la médula ósea de la cresta ilíaca ipsilateral utilizando un trocar afilado con una manga de aspiración hueca. La aguja introductora con un estilete afilado se coloca en el hueso esponjoso entre las corticales. Luego de aspirar 1 ml de médula ósea, para asegurar el posicionamiento adecuado de la punta de la aguja, se reemplaza un estilete afilado por uno romo. A partir de un solo orificio, Marrow Cellution™ es capaz de recolectar hasta 10 ml de aspirado de médula ósea de alta calidad (BMA) (Marrow Cellution™, Aspire Medical Innovation, Alemania) equivalente o superior a otros



Figura 10: Un ejemplo de caso de lesión del hueso subcondral en el cóndilo femoral medial de la rodilla tratada con osteocoreplastia. Doce meses después del tratamiento, vista coronal de la resonancia magnética de la rodilla.

sistemas que requieren pasos de manipulación adicionales fuera del campo estéril, como la centrifugación (BMAC) o la separación química en un laboratorio. Además, se utiliza un trocar afilado para cosechar algunas clavijas o tacos de hueso de cresta ilíaca (figs. 4 y 5).¹¹

Bajo anestesia regional o espinal, el paciente es colocado en posición supina como para la artroscopia estándar de rodilla. Antes de la inyección de BMA, se debe tratar cualquier anomalía concomitante, como lesiones condrales, desgarros meniscales y lesiones de ligamentos. La alineación de las extremidades juega un papel crucial en el tratamiento de la lesión del cartílago, por lo tanto, cualquier desaje debe ser tratado también. Se utiliza un artroscopio de 4 mm y 30° (Smith & Nephew, EE. UU.) para realizar un examen artroscópico completo de la rodilla. Las imágenes fluoroscópicas anteroposteriores (AP) y laterales con referencia cruzada con el estudio de resonancia magnética se utilizan para colocar el pasador guía con precisión en la LMO. Luego se coloca una cánula sobre el pasador guía, que posteriormente se retira. Se deja durante unos minu-

tos en el hueso para realizar la descompresión del núcleo.

A continuación, se insertan las clavijas óseas en la cánula y se empujan a través de la lesión subcondral con un trocar romo. Luego, el BMA se inyecta a través de la cánula en el área tratada (fig. 6). Se realiza una mirada artroscópica final para confirmar la ausencia de fuga intraarticular.

La osteocoreplastia tiene varios beneficios: permite al médico retener el producto completamente en el área estéril en lugar de requerir que el producto salga del área estéril para la centrifugación y vuelva a ingresar al área estéril para su administración al paciente; disminuye los gastos de procedimiento y mantiene todas las células y factores de crecimiento obtenidos durante la aspiración. Los usuarios de esta técnica informaron que otra ventaja es la capacidad de avanzar y retirarse del área de la médula de manera precisa y controlada.

Un estudio clínico reciente concluye que el aumento biológico del hueso subcondral mediante esta técnica resultó en una reducción significativa del dolor y una mejor función articular con resonancia magnética que muestra la resolución de las LMO a los seis y doce meses de seguimiento (figs. 7 a 10).

El estudio actual destaca la importancia de tratar las LMO sintomáticas dirigidas al hueso subcondral para lograr el éxito.⁷²

La bioplastia intraósea es un procedimiento similar que incluye la descompresión de la lesión y la administración de una dosis concentrada de plasma rico en plaquetas (cPRP) del aspirado de médula ósea (BMA) utilizando el sistema de procesamiento de médula ósea y cPRP Angel® mezclado con una matriz ósea desmineralizada fluida AlloSync™ Pure. El material biológico entregado a la LMO contiene todos los componentes necesarios para ayudar a la reparación ósea: un andamio osteoconductor, factores osteoinductivos y una fuente osteogénica de células de la médula ósea.⁷⁷

CONCLUSIONES

La investigación futura de las LMO será obligatoria para abordar mejor las diferentes patologías y determinar las estrategias de tratamiento adecuadas. El aumento óseo subcondral mediante osteocoreplastia es una opción viable en el tratamiento de las LMO de la rodilla al reducir el dolor sobre el área afectada, retorno a las actividades habituales y mejorar las imágenes de resonancia magnética que muestran una mayor hipointensidad sobre la lesión ósea subcondral. Sin embargo, todavía se necesitan estudios randomizados y controlados de alta calidad junto a revisiones sistemáticas para generar guías y recomendaciones para el tratamiento de las LMO.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madry H; van Dijk CN; Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 2010; 18(4): 419-33. doi:10.1007/s00167-010-1054-z
2. Roemer FW; Frobell R; Hunter DJ; et al. MRI-detected subchondral bone marrow signal alterations of the knee joint: terminology, imaging appearance, relevance and radiological differential diagnosis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2009; 17(9): 1115-31. doi:10.1016/j.joca.2009.03.012
3. Yates PJ; Calder JD; Stranks GJ; Conn KS; Peppercorn D; Thomas NP. Early MRI diagnosis and non-surgical management of spontaneous osteonecrosis of the knee. *Knee*, 2007; 14(2): 112-6. doi:10.1016/j.knee.2006.10.012
4. Mont MA; Marker DR; Zywiol MG; Carrino JA. Osteonecrosis of the knee and related conditions. *Journal Am Acad Orthop Surg*, 2011; 19(8): 482-94. doi:10.5435/00124635-201108000-00004
5. Marcacci M; Andriolo L; Kon E; Shabshin N; Filardo G. Aetiology and pathogenesis of bone marrow lesions and osteonecrosis of the knee. *EFORT Open Rev*, 2016; 1(5): 219-24. doi:10.1302/2058-5241.1.000044
6. Bisson LJ; Phillips P; Matthews J; et al. Association between bone marrow lesions, chondral lesions, and pain in patients without radiographic evidence of degenerative joint disease who underwent arthroscopic partial meniscectomy. *Orthop J Sports Med*, 2019; 7(3): 2325967119830381. doi:10.1177/2325967119830381
7. Gobbi A; Karnatzikos G; Scotti C; Mahajan V; Mazzucco L; Grigolo B. One-step cartilage repair with bone marrow aspirate concentrated cells and collagen matrix in full-thickness knee cartilage lesions: results at 2-year follow-up. *Cartilage*, 2011; 2(3): 286-99. doi:10.1177/1947603510392023
8. Gobbi A; Karnatzikos G; Mahajan V; Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health*, 2012; 4(2): 162-72. doi:10.1177/1941738111431801
9. Gobbi A; Dallo I; Kumar V. Editorial commentary: biological cartilage repair technique-an "Effective, accessible, and safe" surgical solution for an old difficult biological problem. *Arthroscopy*, 2020; 36(3): 859-61. doi:10.1016/j.arthro.2019.12.020
10. Gobbi A; Whyte GP. Long-term clinical outcomes of one-stage cartilage repair in the knee with hyaluronic acid-based scaffold embedded with mesenchymal stem cells sourced from bone marrow aspirate concentrate. *Am J Sports Med*, 2019; 47(7): 1621-8. doi:10.1177/0363546519845362
11. Szwedowski D; Dallo I; Irlandini E; Gobbi A. Osteo-core plasty: a minimally invasive approach for subchondral bone marrow lesions of the knee. *Arthrosc Tech*, 2020; 9(11): e1773-7. doi:10.1016/j.eats.2020.07.023
12. Dallo I; Gobbi A. "Knee osteochondral lesions treatments". En: Gobbi A; Lane JG; Longo UG; Dallo I; (eds.) Joint function preservation: A focus on the osteochondral unit. *Springer International Publishing*; 2022; pp. 337-44.
13. Dallo I; Gobbi A. "Newest surgical treatments for patellofemoral osteochondral lesions". En: Koh JL; Kuroda R; Espregueira-Mendes J; Gobbi A; (eds.) The patellofemoral joint: a case-based approach. *Springer International Publishing*; 2022; pp. 57-65.
14. Gobbi A; Lane JG; Dallo I. Editorial Commentary: Cartilage restoration-what is currently available? *Arthroscopy*, 2020; 36(6): 1625-8. doi:10.1016/j.arthro.2020.04.001
15. Lecouvet FE; van de Berg BC; Maldague BE; et al. Early irreversible osteonecrosis versus transient lesions of the femoral condyles: prognostic value of subchondral bone and marrow changes on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1998; 170(1): 71-7. doi:10.2214/ajr.170.1.9423603
16. Viskontas DG; Giuffre BM; Duggal N; Graham D; Parker D; Coolican M. Bone bruises associated with ACL rupture: correlation with injury mechanism. *Am J Sports Med*, 2008; 36(5): 927-33. doi:10.1177/0363546508314791
17. Matiotti SB; Soder RB; Becker RG; Santos FS; Baldisserotto M. MRI of the knees in asymptomatic adolescent soccer players: A case-control study. *J Magn Reson Imaging*, 2017; 45(1): 59-65. doi:10.1002/jmri.25329
18. Pappas GP; Vogelsong MA; Staroswiecki E; Gold GE; Safran MR. Magnetic resonance imaging of asymptomatic knees in collegiate basketball players: the effect of one season of play. *Clin J Sport Med*, 2016; 26(6): 483-9. doi:10.1097/jsm.0000000000000283
19. Major NM; Helms CA. MR imaging of the knee: findings in asymptomatic collegiate basketball players. *AJR Am J Roentgenol*, 2002; 179(3): 641-4. doi:10.2214/ajr.179.3.1790641
20. Sanders TG; Medynski MA; Feller JF; Lawhorn KW. Bone contusion patterns of the knee at MR imaging: footprint of the mechanism of injury. *Radiographics*, 2000; 20 Spec No: S135-51. doi:10.1148/radiographics.20.suppl_1.g00oc19s135
21. Berger N; Andreisek G; Karer AT; et al. Association between traumatic bone marrow abnormalities of the knee; the trauma mechanism and associated soft-tissue knee injuries. *Eur Radiol*, 2017; 27(1): 393-403. doi:10.1007/s00330-016-4339-x
22. Koga H; Nakamae A; Shima Y; et al. Mechanisms for noncontact anterior cruciate ligament injuries: knee joint kinematics in 10 injury situations from female team handball and basketball. *Am J Sports Med*, 2010; 38(11): 2218-25. doi:10.1177/0363546510373570
23. Bretlau T; Tuxøe J; Larsen L; Jørgensen U; Thomsen HS; Lausten GS. Bone bruise in the acutely injured knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2002; 10(2): 96-101. doi:10.1007/s00167-001-0272-9
24. Costa-Paz M; Muscolo DL; Ayerza M; Makino A; Aponte-Tinao L. Magnetic resonance imaging follow-up study of bone bruises associated with anterior cruciate ligament ruptures. *Arthroscopy*, 2001; 17(5): 445-9. doi:10.1053/jars.2001.23581
25. Vellet AD; Marks PH; Fowler PJ; Munro TG. Occult posttraumatic osteochondral lesions of the knee: prevalence, classification, and short-term sequelae evaluated with MR imaging. *Radiology*, 1991; 178(1): 271-6. doi:10.1148/radiology.178.1.1984319
26. Johnson DL; Bealle DP; Brand JC, Jr.; Nyland J; Caborn DN. The effect of a geographic lateral bone bruise on knee inflammation after acute anterior cruciate ligament rupture. *Am J Sports Med*, 2000; 28(2): 152-5. doi:10.1177/03635465000280020301
27. Filardo G; Kon E; Tentoni F; et al. Anterior cruciate ligament injury: post-traumatic bone marrow oedema correlates with long-term prognosis. *Int Orthop*, 2016; 40(1): 183-90. doi:10.1007/s00264-015-2672-3
28. Gorbachova T; Melenevsky Y; Cohen M; Cerniglia BW. Osteochondral lesions of the knee: differentiating the most common entities at MRI. *Radiographics*, 2018; 38(5): 1478-95. doi:10.1148/rg.2018180044
29. Huizinga JL; Shah N; Smith SE; et al. Prevalence of undiagnosed subchondral insufficiency fractures of the knee in middle age adults with knee pain and suspected meniscal tear. *Osteoarthr Cartil Open*, 2020; 2(4): 100089. doi:10.1016/j.ocarto.2020.100089
30. Kon E; Ronga M; Filardo G; et al. Bone marrow lesions and subchondral bone pathology of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2016; 24(6): 1797-814. doi:10.1007/s00167-016-4113-2
31. Vidoni A; Shah R; Mak D; et al. Metaphyseal burst sign: A secondary sign on MRI of subchondral insufficiency fracture of the knee. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2018; 62(6): 764-8. doi:10.1111/1754-9485.12781
32. Pareek A; Parkes CW; Bernard C; et al. Spontaneous osteonecrosis/subchondral insufficiency fractures of the knee: high rates of conversion to surgical treatment and arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 2020; 102(9): 821-9. doi:10.2106/jbjs.19.00381
33. Sayyid S; Younan Y; Sharma G; et al. Subchondral insufficiency fracture of the knee: grading, risk factors, and outcome. *Skeletal Radiol*, 2019; 48(12): 1961-74. doi:10.1007/s00256-019-03245-6
34. Yao L; Stanczak J; Boutin RD. Presumptive subarticular stress reactions of the knee: MRI detection and association with meniscal tear patterns. *Skeletal Radiol*, 2004; 33(5): 260-4. doi:10.1007/s00256-004-0751-4
35. Roemer FW; Neogi T; Nevitt MC; et al. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with; and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010; 18(1): 47-53. doi:10.1016/j.joca.2009.08.018
36. Ahlbäck S; Bauer GCH; Bohne WH. Spontaneous osteonecrosis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1968; 11(6): 705-33. doi: 10.1002/art.1780110602
37. Karim AR; Cherian JJ; Jauregui JJ; Pierce T; Mont MA. Osteonecrosis of the knee: review. *Ann Transl Med*, 2015; 3(1): 6. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.13
38. Yamamoto T; Bullough PG. Spontaneous osteonecrosis of the knee: the result of subchondral insufficiency fracture. *J Bone Joint Surg Am*, 2000; 82(6): 858-66. doi:10.2106/00004623-200006000-00013

39. Hussain ZB; Chahla J; Mandelbaum BR; Gomoll AH; LaPrade RF. The role of meniscal tears in spontaneous osteonecrosis of the knee: a systematic review of suspected etiology and a call to revisit nomenclature. *Am J Sports Med*, 2019; 47(2): 501-7. doi:10.1177/0363546517743734
40. Fujita S; Arai Y; Honjo Y; Nakagawa S; Kubo T. A case of spontaneous osteonecrosis of the knee with early and simultaneous involvement of the medial femoral condyle and medial tibial plateau. *Case Rep Orthop*, 2016; 2016: 2574975. doi:10.1155/2016/2574975
41. Shah KN; Racine J; Jones LC; Aaron RK. Pathophysiology and risk factors for osteonecrosis. *Curr Rev Musculoskeletal Med*, 2015; 8(3): 201-9. doi:10.1007/s12178-015-9277-8
42. Sakai T; Sugano N; Nishii T; Haraguchi K; Yoshikawa H; Ohzono K. Osteonecrosis of the patella in patients with nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: MRI findings in 60 patients. *Acta Orthop Scand*, 2000; 71(5): 447-51. doi:10.1080/000164700317381108
43. Roemer FW; Guermazi A; Javadi MK; et al. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68(9): 1461-5. doi:10.1136/ard.2008.096834
44. Hunter DJ; Zhang Y; Niu J; et al. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2006; 54(5): 1529-35. doi:10.1002/art.21789
45. Kornat PR; Kloppenburg M; Sharma R; et al. Bone marrow edema-like lesions change in volume in the majority of patients with osteoarthritis; associations with clinical features. *Eur Radiol*, 2007; 17(12): 3073-8. doi:10.1007/s00330-007-0711-1
46. Felson DT; Niu J; Guermazi A; et al. Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 2007; 56(9): 2986-92. doi:10.1002/art.22851
47. Yusuf E; Kortekaas MC; Watt I; Huizinga TW; Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? A systematic review. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70(1): 60-7. doi:10.1136/ard.2010.131904
48. Compagnoni R; Lesman J; Ferrua P; et al. Validation of a new topographic classification of bone marrow lesions in the knee: the six-letter system. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2021; 29(2): 333-41. doi:10.1007/s00167-020-05957-y
49. Imhof H; Breitenseher M; Kainberger F; Rand T; Trattnig S. Importance of subchondral bone to articular cartilage in health and disease. *Top Magn Reson Imaging*, 1999; 10(3): 180-92.
50. LB L; A V; PG B. The vascularity and remodelling of subchondral bone and calcified cartilage in adult human femoral and humeral heads. An age- and stress-related phenomenon. *J Bone Joint Surg Br*, 1977; 59-B(3): 272-8. doi:10.1302/0301-620x.59b3.893504
51. Arnoldi CC; Djurhuus JC; Heerfordt J; Karle A. Intraosseous phlebography; intraosseous pressure measurements and 99mTC-polyphosphate scintigraphy in patients with various painful conditions in the hip and knee. *Acta Orthop Scand*, 1980; 51(1): 19-28. doi:10.3109/17453678008990764
52. Saltzman BM; Riboh JC. Subchondral bone and the osteochondral unit: basic science and clinical implications in sports medicine. *Sports Health*, 2018; 10(5): 412-8. doi:10.1177/1941738118782453
53. MacKay JW; Kapoor G; Driban JB; et al. Association of subchondral bone texture on magnetic resonance imaging with radiographic knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative Bone Ancillary Study. *Eur Radiol*, 2018; 28(11): 4687-95. doi:10.1007/s00330-018-5444-9
54. Niemeyer P; Salzmann G; Steinwachs M; et al. Presence of subchondral bone marrow edema at the time of treatment represents a negative prognostic factor for early outcome after autologous chondrocyte implantation. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2010; 130(8): 977-83. doi:10.1007/s00402-010-1049-8
55. Blackman AJ; Smith MV; Flanigan DC; Matava MJ; Wright RW; Brophy RH. Correlation between magnetic resonance imaging and clinical outcomes after cartilage repair surgery in the knee: a systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med*, 2013; 41(6): 1426-34. doi:10.1177/0363546513485931
56. Madry H; Gao L; Eichler H; Orth P; Cucchiari M. Bone marrow aspirate concentrate-enhanced marrow stimulation of chondral defects. *Stem cells Int*, 2017; 2017: 1609685. doi:10.1155/2017/1609685
57. Everts PA; Ferrell J; Mahoney C; et al. A comparative quantification in cellularity of bone marrow aspirated with two new harvesting devices, and the non-equivalent difference between a centrifugated bone marrow concentrate and a bone marrow aspirate as biological injectates, using a bi-lateral patient model. *J Stem Cell Res Ther*, 2020; 10: 1-10.
58. Hernigou P; Homma Y; Flouzat Lachaniette CH; et al. Benefits of small volume and small syringe for bone marrow aspirations of mesenchymal stem cells. *Int Orthop*, 2013; 37(11): 2279-87. doi:10.1007/s00264-013-2017-z
59. Seow D; Yasui Y; Hutchinson ID; Hurley ET; Shimozone Y; Kennedy JG. The subchondral bone is affected by bone marrow stimulation: a systematic review of preclinical animal studies. *Cartilage*, 2019; 10(1): 70-81. doi:10.1177/1947603517711220
60. Li G; Yin J; Gao J; et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*, 2018; 15(6): 223. doi:10.1186/ar4405
61. Madry H; Van Dijk CN; Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2010; 18(4): 419-33. doi:10.1007/s00167-010-1054-z
62. van Tunen JAC; Dell'Isola A; Juhl C; et al. Association of malalignment; muscular dysfunction; proprioception; laxity and abnormal joint loading with tibiofemoral knee osteoarthritis - a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018; 19(1): 273. doi:10.1186/s12891-018-2202-8
63. Chen D; Shen J; Zhao W; et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res*, 2017; 5: 16044. doi:10.1038/boneres.2016.44
64. Primorac D; Molnar V; Rod E; et al. Knee osteoarthritis: a review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes (Basel)*, 2020; 11(8): 854. doi:10.3390/genes11080854
65. Driban JB; Tassinari A; Lo GH; et al. Bone marrow lesions are associated with altered trabecular morphometry. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012; 20(12): 1519-26. doi:10.1016/j.joca.2012.08.013
66. Heijink A; Gomoll AH; Madry H; et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012; 20(3): 423-35. doi:10.1007/s00167-011-1818-0
67. Dallo I; Frank RM; Bradsell H; Piuze NS; Gobbi A. "Overview of orthobiologics and joint function". En: Gobbi A; Lane JG; Longo UG; Dallo I; (eds.) Joint function preservation: A focus on the osteochondral unit. *Springer International Publishing*; 2022; pp. 21-31.
68. Gobbi A; Karnatzikos G; Kumar A. Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2014; 22(9): 1986-96. doi:10.1007/s00167-013-2676-8
69. Sánchez M; Delgado D; Pompei O; et al. Treating severe knee osteoarthritis with combination of intra-osseous and intra-articular infiltrations of platelet-rich plasma: an observational study. *Cartilage*, 2019; 10(2): 245-53. doi:10.1177/1947603518756462
70. Gobbi A; Dallo I; Rogers C; et al. Two-year clinical outcomes of autologous microfragmented adipose tissue in elderly patients with knee osteoarthritis: a multi-centric; international study. *Int Orthop*, 2021; 45(5): 1179-88. doi:10.1007/s00264-021-04947-0
71. Dallo I; Morales M; Gobbi A. Platelets and adipose stroma combined for the treatment of the arthritic knee. *Arthrosc Tech*, 2021; 10(11): e2407-14. doi:10.1016/j.eats.2021.07.021
72. Dallo I; D'Ambrosi R; Szwedowski D; Mobasher A; Gobbi A. Minimally invasive cell-based therapy for symptomatic bone marrow lesions of the knee: A prospective clinical study at 1 year. *Stem Cells Dev*, 2022; 31(15-16): 488-97. doi:10.1089/scd.2021.0283
73. Hernigou P; Bouthors C; Bastard C; Flouzat Lachaniette CH; Rouard H; Dubory A. Subchondral bone or intra-articular injection of bone marrow concentrate mesenchymal stem cells in bilateral knee osteoarthritis: what better postpone knee arthroplasty at fifteen years? A randomized study. *Int Orthop*, 2021; 45(2): 391-9. doi:10.1007/s00264-020-04687-7
74. Kon E; Boffa A; Andriolo L; et al. Subchondral and intra-articular injections of bone marrow concentrate are a safe and effective treatment for knee osteoarthritis: a prospective; multi-center pilot study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2021; 29(12): 4232-40. doi:10.1007/s00167-021-06530-x

-
75. Cohen SB; Sharkey PF. Subchondroplasty for treating bone marrow lesions. *J Knee Surg*, 2016; 29(7): 555-63. doi:10.1055/s-0035-1568988
76. Bonadio MB; Giglio PN; Helito CP; Pécora JR; Camanho GL; Demange MK. Subchondroplasty for treating bone marrow lesions in the knee - initial experience. *Rev Bras Ortop*, 2017; 52(3): 325-30. doi:10.1016/j.rboe.2017.04.003
77. Ankem HK; Diulus SC; Maldonado DR; *et al.* Arthroscopic-assisted intraosseous bioplasty of the acetabulum. *Arthrosc Tech*, 2020; 9(10): e1531-9. doi:10.1016/j.eats.2020.06.015
78. Chen WCW; Péault B; Huard J. Regenerative translation of human blood-vessel-derived MSC precursors. *Stem Cells Int*, 2015; 2015: 375187. doi:10.1155/2015/375187
79. Everts V; van der Zee E; Creemers L; Beertsen W. Phagocytosis and intracellular digestion of collagen; its role in turnover and remodelling. *Histochem J*, 1996; 28(4): 229-45.
80. Scarpone M; Kuebler D; Chambers A; *et al.* Isolation of clinically relevant concentrations of bone marrow mesenchymal stem cells without centrifugation. *J Transl Med*, 2019; 17(1): 10. doi:10.1186/s12967-018-1750-x
81. Su K; Bai Y; Wang J; Zhang H; Liu H; Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 2018; 37(5): 1341-50. doi:10.1007/s10067-018-3985-6
82. Hernigou P; Delambre J; Quiennec S; Pognard A. Human bone marrow mesenchymal stem cell injection in subchondral lesions of knee osteoarthritis: a prospective randomized study versus contralateral arthroplasty at a mean fifteen year follow-up. *Int Orthop*, 2021; 45(2): 365-73. doi:10.1007/s00264-020-04571-4