

# ¿Es de utilidad el gel de plaquetas en la cirugía del ligamento cruzado anterior? Estudio prospectivo\*

J.R. Valentí Nin, G. Mora Gasque, A. Valentí Azcárate

Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

## Correspondencia:

Dr. J.R. Valentí

Dpto. de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Clínica Universitaria de Navarra

Avda. de Pío XII, 36. 31008 Pamplona

Correo electrónico: jrvalenti@unav.es

**Introducción:** La cirugía del ligamento cruzado anterior (LCA) es cada vez más frecuente, sobre todo en deportistas, y en general ofrece resultados satisfactorios, pero la reincorporación a la práctica deportiva sigue demorándose varios meses.

**Objetivo:** Valorar si el gel rico en plaquetas tiene efectos positivos en la evolución inmediata del paciente y en el resultado clínico final.

**Material y métodos:** Se realiza un estudio prospectivo, aleatorio, de selección alternante en 50 pacientes. Grupo de control sin gel (25 pacientes) y grupo Gel (25 pacientes) con gel de plaquetas, en grupos homogéneos en edad y sexo. En todos los pacientes se sigue el mismo protocolo anestésico, quirúrgico y analgésico, con alta hospitalaria a las 24-48 horas del posoperatorio. Se efectuó la valoración del dolor mediante escala analógica visual e inflamación con dos perímetros rotulianos pre y post a las 24 horas y se les practicó analítica con PCR a las 24 horas y a los 7 días. Los resultados clínicos se valoraron con el International Knee Documentation Score y el estudio radiológico con radiología simple y resonancia magnética por un radiólogo independiente que desconocía el grupo al que pertenecía el paciente analizado.

**Resultados:** Los grupos fueron homogéneos en las técnicas quirúrgicas asociadas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) en todos los datos analizados, aunque se observa una tendencia a menor inflamación en el grupo Gel, tanto en los parámetros inflamatorios clínicos como analíticos. Los resultados funcionales de la cirugía no muestran diferencias significativas y la RM revela un aumento en la intensidad de señal y mayor uniformidad en T2 de la plastia en el grupo Gel.

**Conclusiones:** El uso del gel de plaquetas en la cirugía del LCA podría tener efectos beneficiosos en los parámetros inflamatorios y analíticos; no así en los resultados clínicos. En la actualidad estamos ampliando el número de pacientes para observar si se confirma esta tendencia.

**Palabras clave:** Reconstrucción LCA. Aoinjerto. Gel de plaquetas. Factores de crecimiento.

**Utility of platelet gel in ACL reconstruction. Prospective study. Introduction:** Anterior cruciate ligament (ACL) lesions are very common in sports practice. Results of reconstruction procedures are getting better and better, but the longer period (months) needed to go back to sports is still a concern.

**Objective:** Our purpose was to analyze the effect of a platelet enriched gel (as carrier of growth factors) in the inflammatory process during the days after the operation and the clinical results at 1 year follow up.

**Material and methods:** Prospective study with alternant selection in 50 patients. Group I. Without platelet enriched gel (25 patients) and Group II. With platelet enriched gel (25 patients).

The surgical technique used was always the same. All patients underwent the same type of anesthesia, and the same medication after the operation.

Different scales were used to address the data (VAS, measurement of the knee perimeter pre and postop, Reactive C protein at 24 h and 7 days after the day of the surgery, IKDC score, X-ray and MRI).

**Results:** Statistically no significant differences have been found,  $p (> 0,05)$  although there is a statistical tendency to lower inflammatory response in group II. The functional results of the surgery was similar and the MRI showed an increase of the intensity of signal in T2 in group II.

**Conclusion:** Growth factors derived from autologous platelet enriched gel may play a role in the improvement of ACL reconstruction techniques. Nowadays we continue the study.

**Key words:** ACL reconstruction. Allograft. Platelet gel. Growth factors.

\* Premio a la mejor comunicación presentada en XXV Congreso de la Asociación Española de Artroscopia y XV Curso de Enfermería, celebrado en Sevilla los días 16 a 18 de mayo de 2007.

## INTRODUCCIÓN

Las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) son relativamente comunes en la población general<sup>(1)</sup>. Su importancia radica en que es una de las lesiones más incapacitantes en la rodilla del deportista, de forma particular en mujeres, donde se ha observado una mayor incidencia, con un rango entre 2,4 y 9,7 veces superior a los hombres con el mismo tipo de actividad<sup>(2-4)</sup>. Sin embargo, se realizan más cirugías reparadoras en varones por la mayor práctica de deportes llamados "de contacto"<sup>(5)</sup>.

Con la cirugía pretendemos recuperar la funcionalidad y permitir la reincorporación a actividades deportivas, sociales o laborales que requieran una rodilla en perfecto estado. La edad, el sexo o las lesiones asociadas no son criterios absolutos para indicar este tipo de intervención: deben ser los episodios de fallo los que nos hagan pensar que un paciente no se recuperará exclusivamente con la rehabilitación, y –por supuesto– cada paciente debe ser considerado individualmente.

Los resultados de las plastias de LCA han mejorado mucho con el tiempo, siendo cada vez más satisfactorios y con periodos de recuperación más cortos<sup>(6,7)</sup>. Existen diversos procedimientos quirúrgicos reconstructivos, con variantes técnicas en cuanto al uso de injertos autólogos o de banco de tejidos y diferentes posibilidades en cuanto al método de fijación de la plastia, dirección de los túneles y rehabilitación posoperatoria; pero, independientemente del injerto, ya sea hueso-tendón-hueso, pata de ganso, etc., y de la técnica utilizada, toda cirugía reparadora del LCA necesita de una reincorporación del tejido y de un periodo de varios meses para la transformación del tejido en un ligamento de características "normales"<sup>(8)</sup>.

Los factores de crecimiento, la terapia génica, pueden aportar avances interesantes en este campo<sup>(9)</sup>; entre los más conocidos se encuentran los factores de crecimiento provenientes de las plaquetas (PDGF) por su fácil obtención y su relativo bajo costo.

Las plaquetas contribuyen a la hemostasia y contienen una serie de factores de crecimiento y citoquinas con un papel importante en la maduración de los tejidos y la reparación ósea; poseen otros factores, además del PDGF: de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 2), de crecimiento insulínico (IGF), de crecimiento

epidérmico (EGF), de crecimiento de células epiteliales (ECGF) y una serie de factores de crecimiento de hepatocitos, entre otros<sup>(10)</sup>.

El gel de plaquetas consiste en un volumen de plasma enriquecido en plaquetas, obtenido del paciente y que, una vez activado, es aplicado en la zona receptora –ligamentosa en nuestro caso–. Los pioneros de este procedimiento por su divulgación y su aplicación en diversos tipos de lesiones son los doctores M. Sánchez y E. Anitua<sup>(9,11)</sup>.

Se han publicado diversos trabajos con animales de experimentación y en el laboratorio que parecen indicar los beneficios de los factores de crecimiento plaquetar sobre la reparación y reincorporación ósea y ligamentosa tanto con auto como con aloinjertos<sup>(12-14)</sup>. En la bibliografía consultada, solamente hemos hallado un estudio retrospectivo en lesiones de LCA y el uso de gel de plaquetas<sup>(15)</sup>; sin embargo, no hemos encontrado publicados estudios prospectivos, aleatorizados y que prueben la utilidad clínica o la ineficacia de la aplicación de gel de plaquetas sobre la plastia de cruzado anterior.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo y de selección alternante de los pacientes que iban a ser intervenidos por una lesión del LCA. Se excluyeron aquellos que ya tenían una reconstrucción ligamentosa previa en la misma rodilla o el lado contralateral, de tal manera que no nos pudieran interferir en los resultados funcionales. Se dividieron en dos grupos:

a) El grupo de control sin gel correspondía a pacientes intervenidos mediante plastia de tipo aloinjerto HTH (hueso-tendón-hueso) y técnica *rigid fix*; en total fueron 25 pacientes, 18 varones y 7 mujeres, con una edad media de 26,6 años (15-59).

Estos pacientes presentaban 16 lesiones asociadas a la ruptura del cruzado; 7 de ellos presentaban una lesión meniscal reparable, 6 presentaban lesiones meniscales irreparables, 3 lesiones condrales u osteocondrales, y por último en 12 pacientes no se encontró ningún otro hallazgo añadido a la ruptura de cruzado.

b) El grupo Gel correspondía a pacientes intervenidos mediante plastia de HTH de donante (aloinjerto) con la misma técnica *rigid fix* y apli-

cación de gel de plaquetas sobre el aloinjerto y túnel tibial, con un total de 25 pacientes, 21 varones y 4 mujeres, con una edad media de 26,1 años (14-57).

De un total de 16 lesiones asociadas, 9 presentaron lesiones meniscales reparables mediante sutura, 5 lesiones meniscales irreparables, 2 lesiones osteocondrales, y en 11 pacientes no se observaron lesiones que requirieran tratamiento.

### Técnica quirúrgica

Las intervenciones quirúrgicas fueron practicadas siempre por el mismo equipo quirúrgico; se realizaron con anestesia general con mascarilla laríngea. Todas las cirugías se llevaron a cabo con isquemia en el muslo a 400 mmHg. Se inicia la artroscopia tratando las lesiones asociadas y posteriormente la plastia del LCA con aloinjerto HTH según técnica *rigid fix*. La fijación en el fémur, con los clavos o pines reabsorbibles, se tensa la plastia distalmente y, por último, se realiza el bloqueo distal con un tornillo interferencial reabsorbible<sup>(16)</sup>.

A los pacientes del grupo Gel se les puso una parte del gel en el túnel tibial antes del cierre quirúrgico de la herida, y la otra parte era previamente incorporada al aloinjerto ligamentoso en su porción central o tendinosa, envolviéndolo sobre la propia plastia para no desperdiciar el gel por roce en el momento del paso de la plastia por los túneles (**Figura 1**).

### Gel de plaquetas

Se realiza la extracción de la sangre para la obtención posterior del gel de plaquetas como fuente de factores de crecimiento una hora previa a la cirugía. Se extraen 40 cm<sup>3</sup> de sangre, que son tratados en el laboratorio de Hematología del centro mediante doble ultracentrifugado, hasta obtener un concentrado rico en plaquetas que corresponde aproximadamente a una décima parte del volumen de sangre extraída (4 cm<sup>3</sup>). Este proceso dura unos 45 minutos. En condiciones de máxima asepsia se añade cloruro cálcico al 10% con una proporción de 0,05 mL por cada mL de concentrado plaquetar. Una vez "activado", se espera aproxi-

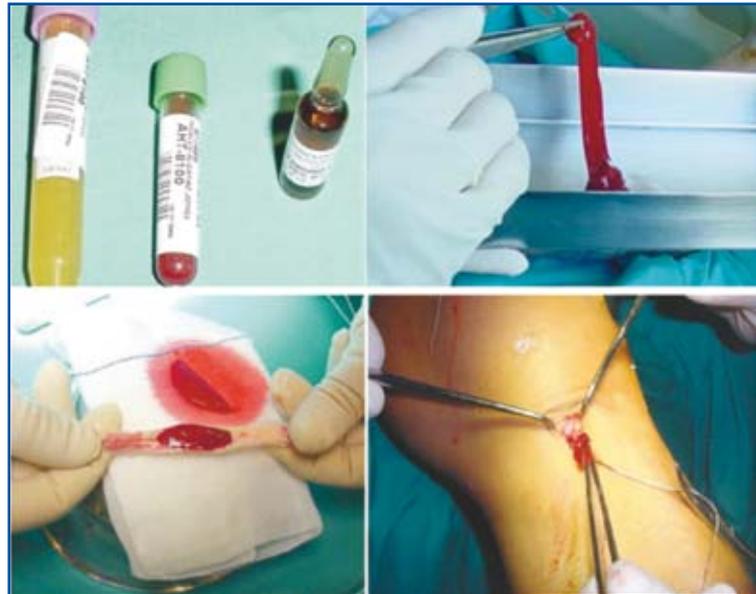


Figura 1. Preparación del gel de plaquetas y su colocación en el tendón rotuliano y túnel tibial.

madamente 15 minutos para que la solución coagule; el calor a 37 °C acelera el proceso.

### Posoperatorio

A todos los pacientes se les colocó en el posoperatorio una rodillera articulada larga, de movilidad controlada, dando la movilidad completa a los 7-10 días de la cirugía en coincidencia con la retirada de los puntos.

La analgesia posoperatoria incluyó antiinflamatorios no esteroideos, sin recetar opiáceos ni bombas de PCA y aplicación de frío local desde el momento de su llegada a la planta de hospitalización. En todos los casos el alta hospitalaria se produjo entre las 24-48 horas tras la cirugía.

### Valoración clínica y analítica

Mediante una escala analógica visual (VAS), los pacientes de ambos grupos valoraron el dolor que experimentaban.

La medición de la inflamación se realizó con la proteína C-reactiva (PCR); el parámetro fue analizado a las 24 horas de la cirugía y a los 7-10 días posquirúrgicos en ambos grupos.

Por último, se utilizó una cinta métrica para objetivar la inflamación en dos mediciones distintas; el perímetro de la rodilla en el centro de la rótula (PER1) y en el muslo 5 cm suprarrotuliano (PER2) previo a la cirugía y en el posoperatorio inmediato.

Para la valoración funcional se utilizó el International Knee Documentation Score (IKDC), que nos permite dar un resultado clínico global tanto objetivo como subjetivo, observando la recuperación de los pacientes y su reincorporación a sus actividades a los 3, 6 y 12 meses del posoperatorio y, posteriormente, cada año<sup>(17)</sup>.

### Valoración radiológica

Para valorar la reincorporación de la pastilla ósea a nivel tibial, se realizaron controles radiográficos AP y L de rodilla en el posoperatorio inmediato y en las revisiones siguientes.

Se realizó un estudio con RM a partir de los 6 meses del posoperatorio a doble ciego y en secuencias habituales: densidad protónica y T2, por parte de un radiólogo independiente; se valoraba el estado de la plastia, la orientación de la misma y angulación en cortes semejantes, así como la presencia de cajón anterior medida en mm, la uniformidad e intensidad de señal de la plastia; finalmente las lesiones asociadas observadas en imagen, así como grosor de la plastia y dirección de los túneles tanto tibial como femoral (Figura 2).

### RESULTADOS



Figura 2. Estudio radiológico y de RM a los 6 meses de realizada la cirugía en un paciente del grupo Gel.

El seguimiento mínimo de los pacientes ha sido de 1 año, con una media de 18,3 meses (13-30). El número de lesiones asociadas diagnosticadas y tratadas no presenta diferencias significativas entre los dos grupos. En el grupo de control hubo en total 16 lesiones que requirieron otro procedimiento: 7 suturas meniscales, 6 menisectomías parciales, 3 microfracturas por lesiones osteocondrales, y por último hubo 12 pacientes (48 %) que no requirieron ningún otro tratamiento añadido a la plastia.

En el grupo Gel hubo en total 17 lesiones asociadas que requirieron tratamiento; 9 suturas meniscales, 5 menisectomías parciales y 2 microfracturas, y 11 casos (44 %) no requirieron más tratamiento que la plastia (Tabla 1).

El análisis estadístico que se utilizó tras realizar el test de Kolmogorov-Smirnov fue la prueba de Mann-Whitney para valoración de los diferentes resultados.

Parámetros inflamatorios: en el grupo de control se obtuvo una PCR a las 24 horas de 1,57 mg/dL (0,1-4,2), y en el grupo Gel fue de 1,11 mg/dL (0,1-4,8) sin significación estadística con  $p = 0,207$ . En el grupo de control la PCR a los 7 días fue de 1,12 mg/dL (0,07-3,8), y en el grupo Gel la PCR a los 7 días fue de 0,69 mg/dL (0,03-2,2) con  $p = 0,295$  (también sin significación estadística, pero con una tendencia a la significación en el grupo Gel).

Comparando los volúmenes de la rodilla PER1 previos a la cirugía y en el posoperatorio inmediato, observamos un aumento del volumen de 1,8 cm (0,1-5,5) en el grupo de control y un aumento de volumen de 1,5 cm (0,2-3,8) en el grupo Gel con  $p = 0,489$  y un volumen aumentado del perímetro PER2 en el grupo de control de 1,4 cm. (0,1-4) con respecto a un aumento en el grupo Gel de 1,3 cm (0,1-4) con  $p = 0,280$ , ambos sin significación estadística aunque exista una tendencia a la significación en el PER2 en el grupo Gel.

Respecto a la medición del dolor mediante la VAS, obtuvimos una media de 2,4 en ambos grupos, siendo los valores del grupo de control 2,3 (0-7) y de 2,6 (0-6,5) en el grupo Gel, no existiendo diferencias significativas  $p = 0,272$ .

El resultado clínico y funcional se realizó siguiendo la valoración con el IKDC<sup>(24)</sup> al año de la cirugía y los participantes fueron etiquetados así: en el grupo de control, 19 pacientes (76 %) fueron clasificados en el nivel A, 5 pacientes en

<b>Tabla 1</b>		
<b>PROCEDIMIENTOS ASOCIADOS A LA PLASTIA DE LIGAMENTO CRUZADO ANTERIOR</b>		
	<b>Control</b>	<b>Gel</b>
<b>Sutura meniscal</b>	7	9
<b>Meniscectomía parcial</b>	6	5
<b>Microfracturas</b>	3	2
<b>Ninguno</b>	12	11

el B (16 %) y 1 paciente en el C (4 %). En el grupo Gel se clasificó a 19 pacientes (76 %) con un IKDC de tipo A y 6 (24 %) de tipo B. No hubo diferencias significativas en el KT-1000 entre ambos grupos (Tabla 2).

En el estudio por imagen, el análisis radiológico de los túneles a nivel tibial es un dato subjetivo y de difícil valoración. En cualquier caso, no parecen observarse diferencias notables en la incorporación de las pastillas óseas en el túnel.

De todos los datos analizados y descritos en el apartado de "Material y métodos" en el estudio por RM, no han tenido significación estadística ninguno de ellos; sólo cabe señalar el aumento de intensidad de señal y una mayor uniformidad del nuevo ligamento en el grupo Gel en secuencias T2, comparativamente con el grupo de control, con una tendencia a la significación  $p = 0,09$ .

Las complicaciones posoperatorias han sido muy escasas; no se presentaron tromboflebitis ni tromboembolismos ni infecciones de la plastia, aunque un paciente del grupo de control sufrió una infección de la sutura meniscal *in-out* que se resolvió satisfactoriamente con antibioterapia. Un paciente precisó una plastia extra-articular de Lemaire en los siguientes meses a

la cirugía al presentar episodios de fallo con un ligamento cruzado normal y que pertenecía al grupo de control. Un paciente perteneciente al grupo de control requirió una artroscopia, mientras que a un paciente perteneciente al grupo Gel hubo que practicarle una meniscectomía parcial a los 13 meses del posoperatorio.

## DISCUSIÓN

La cirugía del LCA ha evolucionado satisfactoriamente gracias al perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y a las nuevas pautas en la rehabilitación de estos pacientes; por ello, los resultados en las reconstrucciones han mejorado significativamente en los últimos 10 años.

La aparición de la biología molecular con nuevos biomateriales, factores de crecimiento y diversas proteínas puede impulsar estos avances así como ayudar a las técnicas quirúrgicas "clásicas" a reducir el número de complicaciones y a ofrecer una recuperación más rápida. En este sentido, es muy sugestiva la idea de conseguir una rápida reincorporación a la práctica deportiva en lesiones de ligamento cruzado intervenidas. La utilización de factores de crecimiento –y, en concreto, de gel de plaquetas– iría teóricamente encaminado a acelerar la maduración de la plastia hacia un nuevo ligamento, proceso conocido como "ligamentización de D'Amiel"<sup>(18)</sup>.

Cuando hablamos de factores de crecimiento derivados de plaquetas, conviene recordar que no todos los equipos del mercado obtienen la misma concentración de plaquetas ni mantienen el mismo grado de asepsia en la obtención de estos factores y, por tanto, podrían no ejercer la misma acción y eficacia biológica<sup>(19)</sup>. Es conveniente señalar que estos factores por sí solos, sin una técnica adecuada y sin una co-

<b>Tabla 2</b>								
<b>DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS COMPARATIVOS ENTRE LOS DOS GRUPOS DE PACIENTES</b>								
	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>PCR 1</b>	<b>PCR 2</b>	<b>VAS</b>	<b>PER1</b>	<b>PER2</b>	<b>IKDC</b>
<b>Grupo de control</b>	26,6	18 H 7 M	1,57 mg/dL	1,12 mg/dL	2,3	1,8 cm	1,4 cm	76 % A 16 % B 4 % C
<b>Grupo Gel</b>	26,1	21 H 4 M	1,11 mg/dL	0,69 mg/dL	2,6	1,5 cm	1,3 cm	76 % A 24 % B

recta estabilización de la plastia, no ofrecen eficacia alguna. Los factores de crecimiento derivados de las plaquetas como cualquier otro factor no suplirán las deficiencias técnicas cometidas durante la cirugía.

Existen diversos estudios de laboratorio *in vitro* en animales sobre los factores de crecimiento derivados de plaquetas y su función en la reparación de tejidos. Otros estudios realizados por cirujanos maxilofaciales y plásticos hablan de la eficacia del gel de plaquetas sobre la consolidación ósea y la cicatrización de heridas, aunque en nuestra opinión existen diferencias estructurales de los huesos a considerar, teniendo en cuenta las características del hueso mandibular, de osificación membranosa, con respecto a los huesos largos de osificación endocranal. En la actualidad y en la práctica diaria, es un hecho conocido que el gel de plaquetas favorece la curación y cicatrización de las heridas siempre y cuando se deposite sobre un lecho sangrante<sup>(20)</sup>. El único trabajo clínico que hemos logrado encontrar sobre la eficacia del gel de plaquetas en la cirugía del LCA es un estudio retrospectivo; éste concluye que el gel es eficaz, al encontrar una más rápida incorporación de la plastia en el túnel óseo tibial y obtener un mejor resultado clínico funcional<sup>(15)</sup>.

Nuestro trabajo ha pretendido verificar alguno de estos aspectos mediante un estudio prospectivo aleatorizado, y ha tratado de aportar, por una parte, datos objetivables, comparables y medibles y, por otra, el análisis de un radiólogo que no conocía el grupo al que pertenecía la RM de la rodilla analizada.

El objetivo primordial en la reconstrucción del LCA es conseguir restablecer la estabilidad de la rodilla, y para ello existen hoy día diversas técnicas e injertos universalmente aceptados como donantes. En nuestro caso, hemos empleado en todos nuestros pacientes el aloinjerto HTH (hueso-tendón-hueso), de eficacia demostrada por estudios prospectivos comparativos y aleatorizados con autoinjertos<sup>(21-24)</sup>.

El aloinjerto facilita la técnica quirúrgica, y el dolor que refieren los pacientes después de la cirugía con independencia del grupo asignado es realmente bajo, probablemente en relación con la pulcritud de la técnica y a la no extracción de un injerto del propio paciente. Además tiene otras ventajas, al preservar las estructuras donantes del propio paciente tanto del tendón rotuliano como de la pata de ganso, con la con-

siguiente disminución del tiempo operatorio.

Para practicar de forma casi rutinaria las plastias con aloinjertos, es una ventaja notable disponer de un banco de huesos y tejidos.

Los resultados de los parámetros que recogen inflamación, como el diámetro de las rodillas a dos niveles volumétricos y los datos analíticos de respuesta inflamatoria, no muestran diferencias significativas, pero sí una tendencia a la significación de algunos de ellos que deben ser confirmados.

El propósito principal de este estudio ha sido valorar si los factores de crecimiento de las plaquetas favorecen la integración del injerto, con una maduración acelerada del mismo, y en definitiva, si contribuyen a una mejor y más rápida recuperación clínica y funcional del paciente. La realidad es que el resultado clínico global de nuestros pacientes es muy satisfactorio en ambos grupos: los datos clínicos al año de la cirugía no muestran diferencias significativas y, aunque continuamos realizando el seguimiento de estos pacientes, no parece que vayan a mostrar diferencias en el futuro.

Los resultados radiológicos confirman que la técnica realizada es muy reproducible; por tanto, ambos grupos son comparables, ya que no existen diferencias estadísticamente significativas en la orientación, la uniformidad, grosor del ligamento, la presencia de cajón y dirección de los túneles tanto femoral como tibial.

La única diferencia con tendencia a ser significativa ha sido la mayor uniformidad de la plastia y el aumento de la intensidad de señal en T2 del grupo Gel de significación incierta, pero que podría interpretarse como una mayor actividad en la remodelación de la plastia.

No podemos negar que desconocemos todavía muchas de las acciones de los factores de crecimiento, las concentraciones a las que actúan y el teórico riesgo potencial de producir reacciones adversas o negativas; por tanto, hay que seguir estudiando e investigando en esta línea de trabajo, aportando nuevos estudios experimentales y clínicos. En este sentido, para tratar de confirmar o desmentir los indicios positivos obtenidos en este trabajo, nosotros mismos estamos ampliando el estudio con el mismo protocolo a un mayor número de pacientes, y en un futuro próximo esperamos aportar nuevos datos.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Daniel DM, Stone ML, Dobson BE, Fithian DC, Kaufman KR. Fate of the ACL-injured patient: a prospective outcome study. *Am J Sports Med* 1994; 22: 632-44.
- 2 Arendt E, Dick R. Knee injury patterns among men and women in collegiate basketball and soccer: NCAA data and review of literature. *Am J Sports Med* 1995; 23: 694-701.
- 3 Arendt EA, Agel J, Dick R. Anterior cruciate ligament injury patterns among collegiate men and women. *J Athl Train* 1999; 12: 462-9.
- 4 Ireland ML. Anterior cruciate ligament injury in female athletes: epidemiology. *J Athl Train* 1999; 34: 150-4.
- 5 Owings MF, Kozak LJ. Ambulatory and inpatient procedures in the United States 1996. *Vital Health Stat* 13. 1998; 139: 1-129.
- 6 Andersson C, Odensten M, Good L, Gillquist J. Surgical or nonsurgical treatment of acute rupture of the anterior cruciate ligament. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 965-74.
- 7 Andersson C, Odensten M. Knee function after surgical or nonsurgical treatment of acute rupture of the anterior cruciate ligament: a randomized study with long term follow up period. *Clin Orthop Relat Res* 1991; 264: 255-63.
- 8 Engebretsen L, Benum P, Fasting O, Molster A, Strand T. A prospective, randomized study of three surgical techniques for treatment of acute ruptures of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med* 1990; 18: 585-90.
- 9 Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Orice G, Andia I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol* 2006; 24 (5): 227-34.
- 10 Weiler A, Forster C, Hunt P, Falk R, Jung T, Haas NP. The influence of locally applied platelet-derived growth factor-BB on free tendon graft remodeling after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med* 2004; 32: 881-91.
- 11 Anitua E, et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Throm Haemost* 2004; 91: 4-15.
- 12 Hsu C, Chang J. Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg [Am]* 2004; 29 (4): 551-63.
- 13 Jensen TB, Rahbek TO, Overgaard S, Soballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J Orthop Res* 2004; 22 (3): 653-8.
- 14 Kuroda R, Kurosaka M, Yoshiya S, Mizuno K. Localization of growth factors in the reconstructed anterior cruciate ligament: immunohistological study in dogs. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000; 8 (2): 120-6.
- 15 Sánchez M, Azofra J, Aizpurua B, Elgorriaga R, Anitua E, Andia I. Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica. *Cuadernos de Artroscopia* 2003; 10 (1): 12-9.
- 16 Mahirogullari M, Yucel O, Huseyin O. Reconstruction of the anterior cruciate ligament using bone-patellar tendon-bone graft with double biodegradable femoral fixation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 646-53.
- 17 Hefti F, Mueller W, Jacob RP, Saubli HU. Evaluation of the knee ligament injuries with the IKDC form. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc* 1993; 13: 159.
- 18 Amiel D, Kleiner JB, Roux RD, Harwood FL, Akeson WWH. The phenomenon of ligamentization: ACL reconstruction with autogenous patellar tendon. *J Orthop Res* 1986; 4: 162.
- 19 Weilbrich G, et al. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma rich in growth factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005; 18: 93-103.
- 20 Anitua E, et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemos* 2004; 91: 4-15.
- 21 Kleipool AE, Zijl JA, Willems WJ. Arthroscopic ACL reconstruction with bone-patellar-tendon-bone allograft or autograft. A prospective study with an overage follow up of 4 year. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 6: 224-30.
- 22 Harner CD, Olson E, et al. Allograft versus autograft anterior cruciate ligament reconstruction. 3-5 year outcome. *Clinic Orthop and Rel Res* 1996; 324: 134-44.
- 23 Chang S, Egami D, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction: Allograft versus autograft. *Arthroscopy* 2003; 19: 453.
- 24 Pajares M, Tercedor J, et al. Autoinjerto y aloinjerto en la reconstrucción del LCA. *Rev Ortop Traum* 2004; 48: 263.