

1. LA ARTROSIS

Prof. Dr. **ERNESTO GUTFRAIND**

1.1. Concepto

La artrosis constituye la causa articular más frecuente de consulta en un consultorio reumatológico. Como el dolor y la discapacidad son los motivos que generan esta consulta no es extraño que el consultorio de atención médica primaria, el médico clínico o el geriatra sean los que en primera instancia atiendan a este tipo de patología.

A pesar de ser la más frecuente de las enfermedades articulares, la artrosis es todavía insuficientemente conocida, sus causas, su historia natural y su progresión constituyen aún hoy un desafío para la medicina. La opinión más generalizada actualmente, es que se trata de un grupo de afecciones degenerativas articulares; en otros términos la artrosis no es una enfermedad sino un síndrome, manifestación final común de diversas enfermedades que afectan a la articulación. Como definición la OMS en 1995 lo estableció de esta manera:

La artrosis es la resultante de fenómenos mecánicos y bioquímicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartilago y el hueso subcondral. Este desequilibrio puede ser iniciado por múltiples factores: genéticos, del desarrollo, metabólicos y traumáticos. La artrosis afecta todos los tejidos de la articulación diartrodial.

Finalmente se manifiesta por modificaciones morfológicas, bioquímicas, moleculares y biomecánicas de las células y de la matriz extracelular conduciendo a una remodelación, fisuración, ulceración y pérdida del cartilago articular, esclerosis del hueso subcondral con producción de osteofitos y quistes subcondrales.

Cuando aparece la sintomatología en tiempo variable y no en todos los casos, ella se manifiesta por dolor, deformación, discapacidad y grados variables de inflamación local ⁽¹⁾.

1.2. Epidemiología

La historia natural de la artrosis es poco conocida, ella se detecta mas comúnmente en la vejez. La artrosis es la enfermedad articular más frecuente de los países desarrollados, si bien su real incidencia y prevalencia son desconocidas. La mayor expectativa de vida permite observar un considerable incremento del número de casos detectados, tanto en lo que al diagnóstico clínico y radiológico se refiere.

La prevalencia general (porcentaje de casos en una población dada en un momento dado) revela que en el estudio radiológico sistemático es del 52 % de los adultos para una sola

localización. En los enfermos añosos es más elevado, la prevalencia alcanza al 85 %. En el continente europeo está calculada la existencia de artrosis de las manos en el 10% de las personas de los 40 a 49 años, llegando al 92% en las personas que superan los sesenta años. Asimismo se ha constatado una considerable diferencia de afectados según el sexo, especialmente en ciertas articulaciones, así la rodilla y las interfalángicas distales son las mayormente afectadas en el sexo femenino, mientras que las metacarpofalángicas y las coxofemorales son más prevalentes en el sexo masculino.

En España la prevalencia de la artrosis se ha estimado del 43%, con notable diferencia entre los sexos, las cifras señalan el 29,4% para el masculino y el 52,3% para el femenino ⁽²⁾.

La incidencia (número de nuevos casos en un período determinado) es también mal conocida, pero las estadísticas confirman nuestros conocimientos clásicos que la gonartrosis es dos veces más frecuente que la coxartrosis. Un seguimiento de 258 pacientes mayores de 45 años, durante doce años, detectó que aproximadamente el 25% de las mujeres y del 10% de los hombres desarrollaron artrosis de rodilla durante ese período; y en el seguimiento de cinco años de pacientes entre los setenta y cinco y setenta y nueve años, la incidencia de artrosis de manos fue del 13,6% y la de rodilla, del 4,5% ⁽³⁾.

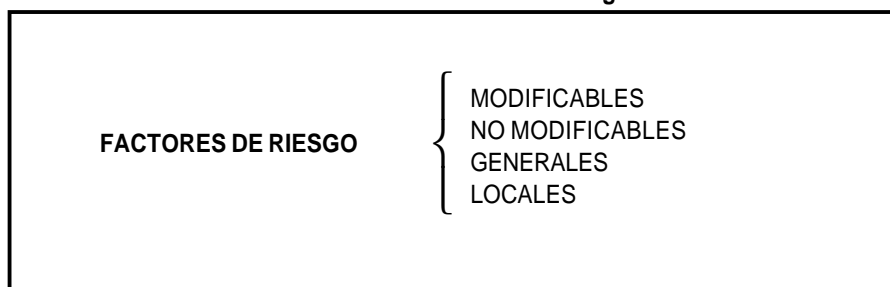
En los últimos estudios epidemiológicos se marcan pequeñas diferencias respecto a la afectación por zonas geográficas, sin embargo de modo alguno se puede atribuir a condiciones establecidas sobre un área específica, mas bien podría ser consecuencia de actividades laborales como en el caso de los ordeñadores manuales en ciertas regiones de España.

Entre las investigaciones dedicadas al estudio de la frecuencia de la artrosis cabe destacar la realizada por la **National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I)**, en U.S.A. entre 1971 y 1975, con una muestra de 6.913 personas empleando entrevistas clínicas y radiográficas. Los resultados mostraron una prevalencia del 32,5% para la artrosis de manos, 3,8% para la artrosis de rodillas y 1,3% para la artrosis coxofemoral ⁽⁴⁾. En España un estudio de evaluación radiográfica halló una prevalencia de 26,1% con predominio de las formas vertebrales ⁽⁵⁾, y otro con metodología clínica, llegó a conclusiones similares del 23,8%.

1.3. Factores de riesgo

En el cuadro 1.3.1. se clasifican los factores de riesgo.

Cuadro 1.3.1. Factores de Riesgo



1.3.1. Edad

Entre los factores de riesgo no modificables y generales, la edad constituye la más pesada carga que esta enfermedad asocia, las evidencias de que existen diferencias histo-químicas y moleculares respecto al cartílago de la persona añosa y al artrósico son valederas, aún así existe una estrecha relación de la artrosis con el envejecimiento, queda demostrado con el crecimiento exponencial del número de casos afectados: 2 al 3% en la cuarta década de la vida a más del 80% pasados los 80 años.

1.3.2. Sexo

Se puede decir con respecto al sexo que hasta los cincuenta años aproximadamente, no hay diferencias notables respecto a la prevalencia de la artrosis primaria, hasta se podría decir que hay un ligero predominio del sexo masculino, la explicación estaría dada en el tipo de actividad que realiza el hombre comparado a la mujer.

La diferencia se hace notable después de los cincuenta y cinco años, a partir de esta edad la enfermedad afecta más frecuentemente a la mujer.

Estas características se hacen también notar en el tipo de articulación afectada; se lesionan con suma frecuencia las interfalángicas distales y rodillas en la mujer y las metacarpofalángicas y coxofemorales en el hombre.

1.3.3. Genética

Numerosos estudios demuestran hoy en día la estrecha asociación de factores genéticos, con la predisposición o mayor susceptibilidad de padecer artrosis en alguna etapa de la vida.

Se han podido identificar algunos subgrupos de artrosis que muestran un patrón hereditario. Trabajos recientes de biología molecular han demostrado que artrosis familiares de cadera y rodilla son determinadas por una anomalía del gen codificador para el telopéptido del procolágeno II: en posición 519 del gen, la secuencia de bases codifica una arginina en vez de una cisteína. Esta simple modificación de un aminoácido en la composición del colágeno lleva a la aparición precoz de un subgrupo de artrosis ⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

También existen evidencias de que algunas formas de artrosis poseen un patrón de herencia mendeliana dominante, a este esquema se asimila a la artrosis primaria generalizada, caracterizada por manifestarse clínicamente como deformación de las interfalángicas distales y proximales, manifestación señalada magistralmente hace más de cien años por Heberden y Bouchard respectivamente. Como se sabe este subgrupo se transmite de madres a hijas como una clara muestra de agregación familiar.

Diversos estudios sobre gemelos han sido confirmatorios con respecto a que el factor hereditario es determinante en la aparición de la artrosis generalizada, especialmente en el sexo femenino y cuando hay afectación de un número importante de articulaciones, puntualmente cuando hay compromiso de más de cinco.

Condrocálcinosis**Fig. 1.4.2.**

Se observa severa artrosis del compartimento interno y calcificación del menisco externo.

Condrocálcinosis**Fig. 1.4.3.**

Se aprecia en la radiografía la condrocálcinosis observándose la calcificación del ligamento triangular.

1.4.1. Raza

La artrosis tiene una distribución universal, es decir que no se observan variaciones geográficas, la raza negra se ve afectada con menos frecuencia que la blanca, pero esto es para todo tipo de artrosis. También se observó menor prevalencia en los esquimales ⁽¹¹⁾.

1.4.2. Clima

Faltan evidencias para considerar al clima como factor de prevalencia de la artrosis.

Sin embargo en el último Congreso Argentino de Reumatología, realizado en la Ciudad de Córdoba, (Argentina), Strusberg I. y colaboradores ⁽¹²⁾, muestran resultados sobre 151 pacientes controlados durante el período de un año sobre la influencia del clima sobre el dolor articular. La meteorosensibilidad referida por los pacientes se relacionó sólo al aumento de la humedad. Aún se desconoce si el clima actuase directamente o influiría sobre ciertos mecanismos fisiopatogénicos del dolor o la inflamación.

1.5. Factores de riesgo generales - Modificables**1.5.1. Obesidad**

El estudio Framingham en cuarenta años de seguimiento demostró que el aumento de peso aumentaba el riesgo de padecer gonartrosis, especialmente en el sexo femenino, determinada por el método radiográfico.

Asimismo, las mujeres con índice de masa corporal igual o mayor de 29, al disminuir por debajo de 25, reducían la aparición de artrosis de rodilla al tercio, y en los casos con sintomatología esta reducción era acompañada de disminución de la misma.

En el estudio NHANES I se observó que el sobrepeso se asociaba a la enfermedad, ya sea uni o bilateral, pudiendo ser sintomática o no ⁽¹³⁾. Dado que la obesidad constituye un significativo factor de riesgo para la instalación de la artrosis especialmente en las rodillas, y que la pérdida de peso puede reducir el riesgo de padecer la enfermedad y mejorar la sintomatología, es lógico considerarlo como factor importante en el momento del tratamiento.

1.5.2. Actividad y ocupación

Desde hace ya muchos años se conoce la estrecha asociación entre trabajo y el desarrollo de artrosis, en la década del cincuenta Kellgren y Lawrence pusieron en evidencia que la prevalencia de gonartrosis radiológica, era aproximadamente seis veces mayor en trabajadores mineros que en religiosos ⁽¹⁴⁾. Los estudios NHANES I y Framingham demostraron similitud respecto a la importancia de la actividad laboral en el desarrollo de la artrosis, variando la afectación de acuerdo a la profesión.

Para las rodillas el factor determinante más significativo, fuera de las anomalías anatómicas es la flexión frecuente en el trabajo cotidiano, tal ocurre en albañiles, jardineros, etc. Hay trabajos que señalan a los ordeñadores manuales como grupo de mayor riesgo para padecer la artrosis de las metacarpofalángicas ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾. También el uso desmedido de la articulación, como ocurre en los deportes competitivos, donde existe utilización repetitiva, continuada y forzada conduce con mucha frecuencia al desarrollo de artropatía degenerativa precoz.

Futbolistas, bailarines y atletas de alta competición son los habitualmente afectados ⁽¹⁸⁾.

1.5.3. Sexo

Hasta el momento ningún estudio ha demostrado fehacientemente que los estrógenos tengan influencia sobre la iniciación, desarrollo o distribución topográfica de la artrosis.

La relación del sexo sin embargo es importante respecto a la prevalencia de la enfermedad, siendo esto más notorio después de la 5^a década en donde el predominio del sexo femenino se hace más evidente. El patrón de distribución también es diferente con respecto al sexo, así, las metacarpofalángicas y caderas son más afectadas en el sexo masculino, mientras que las interfalángicas distales y rodillas lo son en el femenino ⁽¹⁹⁾.

1.5.4. Densidad mineral ósea

Creciente interés ha recibido la asociación de las variaciones de la densidad mineral ósea y la artrosis. En el trabajo de Sambrook P. y Naganathan V. ⁽²⁰⁾, se constata la observación de que

los pacientes con mayor densidad ósea tienen aumentado el riesgo de padecer artrosis. Esta observación apoyaría el fundamento de la participación del hueso subcondral en el desarrollo de la enfermedad.

La hipótesis de la relación con los niveles estrogénicos aún no se ha podido comprobar.

1.5.5. Dieta

Es controvertido si la dieta puede o no influir en el desarrollo de la enfermedad, pocos estudios se han realizado para fundamentar esta asociación.

Observaciones respecto a la producción aumentada de radicales de oxígeno, por parte de los condrocitos inducen a pensar en el daño tisular que estos son capaces de provocar, es decir el daño oxidativo sería un factor concomitante a tener en cuenta cuando corresponda determinar el tipo y calidad de alimento ingerido ⁽²¹⁾.

1.5.6. Patologías asociadas

La asociación con otras enfermedades puede ser causa de mayor riesgo de padecer la enfermedad, especialmente en lo que respecta a la asociación con endocrinopatías y metabropatías; la diabetes e hipotiroidismo constituyen las asociaciones más frecuentes.

Los factores locales, como se ha señalado anteriormente en el ejemplo de los deseos, menisectomía, malformaciones etc., al alterar la normal congruencia articular y modificar la biomecánica determinan la aparición precoz de artrosis ⁽²²⁾.

1.6. Clasificación y patogenia

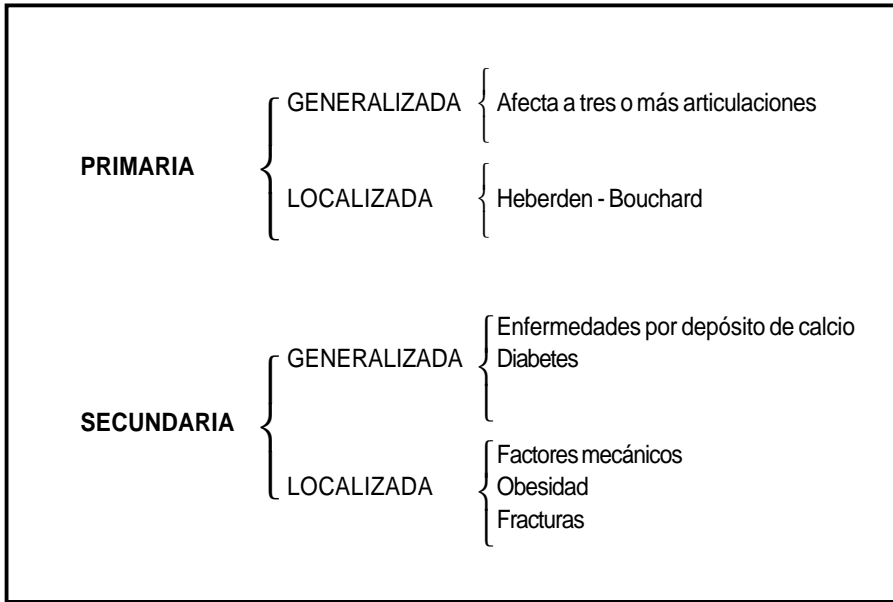
El concepto existente es que la artrosis no constituye una sola enfermedad, sino un grupo heterogéneo de entidades patológicas con manifestaciones clínicas similares y cambios estructurales comunes. Es por consiguiente imposible realizar una clasificación que englobe todos los aspectos patogénicos, clínicos y radiológicos ⁽²³⁾.

El concepto de artrosis primaria (sin etiología conocida), y el de artrosis secundaria caracterizada por la presencia de factores determinantes, (desejes, endocrinopatías, Paget, etc.) es una forma de acercarnos a una clasificación que si bien puede ser modificada por el tiempo, señala nuestra ignorancia respecto a la etiología de la enfermedad (Cuadro 1.6.1.).

Es importante entonces diferenciar entre artrosis primaria y secundaria, para posteriormente definir los criterios de clasificación para la artrosis, que conviene aclarar no son de diagnóstico, sino que son utilizados para distinguir a la artrosis de otras enfermedades seleccionando un grupo de pacientes de similares características.

Hasta el momento se han establecido criterios de clasificación para las manos, rodillas y caderas (Cuadros 1.6.2., 1.6.3. y 1.6.4.).

Cuadro 1.6.1. Artrosis - Clasificación



Cuadro 1.6.2. Criterios de Clasificación de Artrosis MANO

<ol style="list-style-type: none"> 1- Dolor o rigidez de la mano, muchos días en el mes previo 2- Deformación ósea en ≥ 2 de las 10 articulaciones seleccionadas* 3- Tumefacción de ≥ 2 MCF 4- Deformación ósea en ≥ 2 IFD (2ª Y 3ª IFD pueden ser contadas en 2 y 4) 5- Deformidad de 1 de las 10 articulaciones de la mano seleccionadas*
<p>Diagnóstico de artrosis de mano sí:</p> <p>1, 2, 3, 4</p> <p>1, 2, 3, 5</p> <p>sensibilidad 93% especificidad 97%</p>
<p>* 2ª y 3ª IFP; 2ª y 3ª IFD y 1ª carpometacarpiana de ambas manos</p>

(Altman R. Classification & diseases: oostearthritis. Semin Arthritis Rheum 1991; 20 (suppl 2): 40-47, 105-4)

Cuadro 1.6.3. Criterios de Clasificación de la Artrosis de CADERA

Criterios Clínicos	Criterios Clínicos, Laboratorio y Radiológicos
1- Dolor de cadera * 2- Rotación interna 15° 3- Rotación interna > 15° 4- ESD 45 mm/h 5- Flexión de cadera 115° 6- Rigidez matutina 60 min. 7- Edad > 50 años	1- Dolor de cadera * 2- ESD 20 mm ** 3- Osteofitos en las radiografías (acetábulo y/o fémur) 4- Reducción del espacio articular radiográfico
Artrosis de cadera sí: 1, 2, 4 ó 1, 2, 5 ó 1, 3, 6, 7 sensibilidad 86% especificidad 75%	Artrosis de cadera sí: 1, 2, 3, ó 1, 2, 4 ó 1, 3, 4 sensibilidad 89% especificidad 91%
* Muchos días el mes anterior ** Eritrosedimentación	

(Altman R. Classification & diseases: osteoarthritis. Sem Arthritis Rheum 1991; 20 (suppl 2): 40-47 105-4)

Cuadro 1.6.4. Criterios de Clasificación de la Artrosis RODILLA

Criterios Clínicos	Criterios Clínicos, Laboratorio y Radiológicos
1- Dolor de rodilla * 2- Crepitaciones 3- Rigidez matutina de rodilla 30 min. 4- Edad 38 años 5- Deformidad ósea 6- Ausencia de crepitaciones y deformidad ósea	1- Dolor de rodilla* 2- Osteofitos 3- Líquido Sinovial de artrosis** 4- Edad ≥ 40 años 5- Rigidez matutina de rodilla ≥ 30 min. 6- Crepitaciones
Artrosis de rodilla sí: 1, 2, 3, 4 ó 1, 2, 3, 5 ó 1, 6 sensibilidad 89% especificidad 88%	Artrosis de rodilla sí: 1, 2 ó 1, 3, 5, 6 ó 1, 4, 5, 6 sensibilidad 94% especificidad 88%
* Muchos días el mes anterior ** LS < 2000 GB/ml, claro, viscoso	

(Altman R. Classification & diseases: osteoarthritis. Sem Arthritis Rheum 1991; 20 (suppl 2): 40-47, 105-4)

1.7. El cartílago articular

1.7.1. Su importancia en la artrosis

El cartílago articular, hasta hace pocos años considerado como el único protagonista de la enfermedad, hoy constituye con fundamentada razón un elemento más en esta enmarañada trama de afectación articular.

Todos los constituyentes de la articulación participan de manera diferente en el proceso artrósico, tal es así que aún es contradictorio el concepto de si es una enfermedad propia del cartílago o del hueso subcondral.

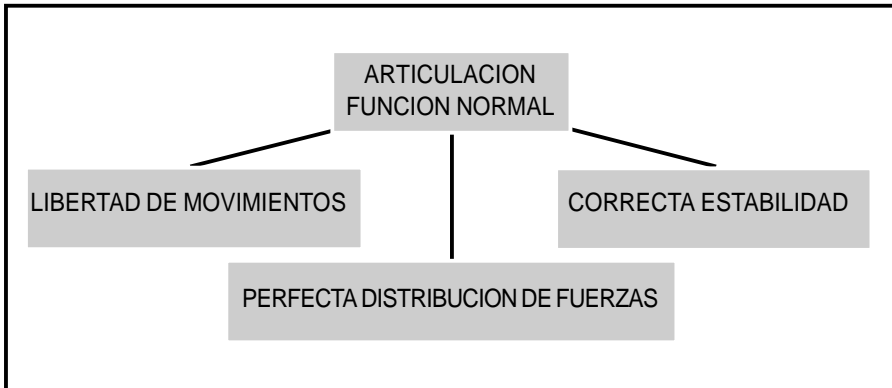
El cartílago hialino o diartrodial es un tejido muy especial, destinado a cumplir una función muy específica, no tiene relación directa con los vasos sanguíneos, linfáticos y el sistema nervioso. Esto hace que la respuesta a los procesos inflamatorios o mecánicos sea totalmente diferente al de otros tejidos vascularizados e innervados. No por ello deja de ser un tejido complejo, metabólicamente activo y con un elevado grado de heterogeneidad estructural.

Su característica principal es mantener la función articular óptima basada en propiedades físico-químicas adecuadas ⁽²⁴⁾ (Cuadro 1.7.1.1. y 1.7.1.2.).

Cuadro 1.7.1.1. Estructura Cartílago articular

	Volumen	Composición
Matriz extracelular	97-98%	Agua 70-80%
		Peso seco 20-30% { Colágeno II 50% Proteoglicanos 30% Prot. de matriz 20%
Condrocitos	2-3%	

Cuadro 1.7.1.2. Biomecánica Articular



Constituido por la matriz extracelular, fibras colágenas y condrocitos, facilita la unión de las superficies óseas, haciendo que en su desplazamiento las fricciones se repartan sobre toda la superficie cartilaginosa, mientras que su elasticidad, amortigua y minimiza el efecto de las cargas. Las propiedades mecánicas del cartílago se explican gracias a los elementos que lo componen; la matriz extracelular y los condrocitos. Estos últimos son los responsables de la síntesis y degradación de la matriz.

Dado que el agua no está retenida por membranas, su concentración y volumen depende de la interacción con las moléculas de la matriz. Los proteoglicanos son moléculas formadas por la unión de proteínas y glucosaminoglicanos que están distribuidos entre las fibras de colágeno II. Los proteoglicanos existen como agregados de moléculas formadas por un núcleo de ácido hialurónico, al que se le unen otras proteínas (agrecan, biglican, decorina, etc.). El proteoglicano más abundante en el cartílago articular humano es el «agrecano» que constituye el 90% de la masa total de proteoglicanos.

Los glucosaminoglicanos (anteriormente llamados mucopolisacáridos), más frecuentes son: el condroitín 4 sulfato, el condroitín 6 sulfato y el keratán sulfato.

Sus porcentajes en la constitución de la matriz extracelular varían de acuerdo a la edad y a la localización, el keratán es prevalente en los ancianos y en las zonas más profundas del cartílago mientras el condroitín 4 sulfato es mayor en las primeras etapas de la vida.

Los glucosaminoglicanos se sintetizan en el condrocito y luego se excretan, su unión al ácido hialurónico es extracelular⁽²³⁾.

Por sus características físico-químicas y estructurales los proteoglicanos mantienen una elevada carga negativa en su superficie; las fuerzas repelentes de los grupos con cargas del mismo sentido hace que los proteoglicanos se dispersen y expandan, hasta que las fuerzas elásticas se equilibren debido a la acción de las fuerzas tensionales de las fibras de colágeno. Este mecanismo es el que confiere al cartílago articular la capacidad elástica y permite que desde o hacia la superficie puedan ser transportados los elementos nutrientes, productos de degradación, mensajeros químicos y hormonas.

Los condrocitos, como se había consignado anteriormente, son células aisladas de la circulación, responsables de mantener la síntesis y degradación de los constituyentes del cartílago, sintetizan las enzimas degradantes de las diferentes estructuras como asimismo son los encargados de producir las enzimas que actúan inhibiendo la degradación.

Su distribución en el cartílago articular no es uniforme, varía en número, forma y tamaño de acuerdo a la profundidad, la mayor concentración se halla en la zona superficial, disminuyendo hacia la profundidad.

El colágeno es otro de los constituyentes de la matriz extracelular, normalmente el 90% del colágeno del cartílago hialino es colágeno tipo II, muy escaso por otra parte en el organismo⁽²³⁾.

Otros tipos de colágeno se encuentran en la matriz y son de tipo: IX, VI, X y XI aunque se detectan normalmente en pequeñas cantidades.

La estructura del colágeno II corresponde a una triple hélice formada por tres cadenas polipeptídicas α -1 idénticas que son sintetizadas por el condrocito en forma de procolágeno. Las fibras maduras se disponen en forma de U invertida, anclándose en el hueso subcondral, presentando una disposición horizontal en la superficie y vertical al profundizarse.

Esto permite que constituyan una red que aparte de fijar el cartílago en la profundidad, contenga entre sus fibras a la matriz extracelular evitando con su rigidez la deformación excesiva y también facilitar la dispersión de fuerzas que soporta en cada movimiento.

Otro grupo de constituyentes que no está formado por proteoglicanos ni colágeno, son las **llamadas proteínas no colágenas de la matriz**.

Interaccionan con otras proteínas, y las más conocidas son: fibronectina, ancorina y la proteína oligomérica de la matriz del cartílago. Esta última sobre la cual en los últimos años se están haciendo numerosos estudios, podría participar en el crecimiento celular y ser un marcador de la actividad del cartílago ⁽²³⁾.

En el cartílago normal, los componentes de la matriz se van renovando lentamente. El condrocito como se reconoció anteriormente, es la célula responsable de mantener este equilibrio.

Cuando esta homeostasis se altera, se desencadenan una serie de cambios en la estructura y biomecánica del cartílago que no le permiten cumplir con una función normal (Cuadro 1.7.1.3.).

Cuadro 1.7.1.3. Principales componentes de la matriz extracelular



1.8. Etiopatogenia

El equilibrio entre **síntesis/degradación** es parte del programa de funcionamiento del condrocito, por medio del cual intervienen los inhibidores de las proteasas y las citocinas antiinflamatorias, cuyo cometido es mantener la formación de la matriz y la proliferación celular.

Por otro lado regula la producción de citocinas proinflamatorias y un número importante de proteasas que cumplen la función de degradar diferentes estructuras de la matriz y evitan la proliferación celular ⁽²⁵⁾. Las proteasas son el elemento más importante en la degradación del cartílago, las metaloproteasas, llamadas así porque para ser activadas necesitan de la presencia de zinc son las más implicadas en el proceso artrósico. Un papel secundario ocupa las serinproteasas y las tiolproteasas (Cuadro 1.8.1.).

1.8.1. Serinproteasa

El principal representante del grupo de las serinproteasas es el activador del **plasminógeno-plasmina**, que actúa activando a las prometaloproteasas, en el cartílago activan las colagenasas en presencia de estromelisin.

Cuadro 1.8.1. Clasificación de las Metaloproteasas

METALOPROTEASAS			Función
• COLAGENASAS			
Intersticial	MMP-1	Superficial	Inflamación
PMN	MMP-8	Intermedia	
Colagenasa 3	MMP-13	Profunda	Reparación
• GELATINASAS			
Gelatinasa	MMP-2		
Gelatinasa PMN	MMP-9		
• ESTROMELISINAS			
Estromelisina 1	MMP-3		Degradación
Estromelisina 2	MMP-10		
Estromelisina 3	MMP-11		
Matrilisina	MMP-7		
METALOPROTEASAS LIGADAS A MEMBRANAS CELULARES			
TIPO 1	MMP-14		
TIPO 2	MMP-15		

1.8.2. Tiolproteasa

Del grupo de las tiolproteasas, el componente más conocido es la **catepsina B**. Esta es una enzima intracelular lisosómica capaz de activar a las metaloproteasas.

1.8.3. Inhibidores de las metaloproteasas

La actividad de las metaloproteasas se regula por sus inhibidores y activadores fisiológicos. Cuatro son los tipos conocidos aunque en algunos su función específica no se conoce (Cuadro 1.8.3.1.).

En el cartilago normal, siempre hay un equilibrio entre las metaloproteasas y sus inhibidores, cuando la producción de las primeras se eleva y/o cuando el de los inhibidores disminuye aparece la artrosis.

Cuadro 1.8.3.1. Inhibidores de las Metaloproteasas y Activadores Fisiológicos

TIMP-1	}	sintetizados por el condrocito presentes en el cartílago, sí en membrana sinovial y LS* de articulaciones artrósicas
TIMP-2		
TIMP-3	}	función en estudio
TIMP-4		
*Líquido Sinovial		

1.8.4. Citocinas

Son proteínas solubles secretadas por diferentes células en respuesta a señales específicas y que actúan de manera no enzimática en cantidades pico o nanomolares, regulando la actividad de otras células ⁽²⁵⁾.

A nivel citoquímico participan del programa catabólico del condrocito varias de ellas, especialmente la interleucina 1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF α) últimamente la IL-17 ha cobrado importancia.

El programa anabólico está conformado por una serie mayor de citoquinas, forman parte de él, el Factor Transformador de Crecimiento β (TGF β), Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF).

La IL-6 y la IL-8 y el Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF) son **moduladores**, tanto de la actividad anabólica como catabólica (Cuadro 1.8.4.1.).

El condrocito normal presenta en su superficie 2.500 receptores para la IL-1, en el cartílago artrósico el doble. La saturación de sólo el 5% de estos receptores alcanza para producir un aumento de colagenasa.

Cuadro 1.8.4.1. Clasificación de las Citocinas

CATABOLICOS	ANABOLICOS	MODULADORES
IL-1 TNF- α IL-17	IGF TGF- β LIF	IL-6 IL-8

El óxido nítrico (ON) se sintetiza por medio de la oxidación de la L-arginina. Hay dos isoformas de la enzima: una constitutiva (eNOs) y una inducida dependiente del calcio (iNOs).

El óxido nítrico contribuye a la patogénesis de la enfermedad promoviendo en la articulación vasodilatación y aumento de la permeabilidad, potenciando la producción de TNF α e IL-1 β por parte de los leucocitos ⁽²⁵⁾.

El ON es el principal inductor de apoptosis del condrocito (Cuadro 1.8.4.2.).

Cuadro 1.8.4.2. L-ARGININA - Isoformas de la ONs

(eNOs)	(nNOs)	(iNOs)
constitutiva	constitutiva	inducible
Mantiene la presión sanguínea	Promueve la motilidad gastrointestinal	Inflamación y dolor
Inhibe la agregación plaquetaria	Neurotransmisor ?	Degradación del cartílago

Entre los efectos catabólicos del Oxido Nítrico (ON) se incluyen:

- Inhibición de la síntesis de colágeno.
- Inhibición de la síntesis de proteoglicanos.
- Inhibición de la producción de antagonistas del receptor de la IL-1.
- Interferencia con las señales de integrinas.
- Inducción de la apoptosis de los condrocitos.
- Estimulación de la producción y activación de metaloproteasas.
- Inactivación de los inhibidores de las metaloproteasas.

Se sabe que los condrocitos estimulados por IL-1 producen radicales de Oxígeno que reaccionan con el ON para formar productos capaces de inducir la muerte celular.

El papel de las citocinas en el desarrollo de la artrosis, está condicionado por la influencia de las cargas mecánicas.

Las cargas mecánicas son necesarias para que la matriz extracelular mantenga su metabolismo y composición, es un hecho demostrado que la inmovilidad prolongada produce deterioro del cartílago y posterior recuperación cuando se restablece el movimiento, de ahí la importancia práctica de la rehabilitación.

Se ha comprobado que los osteoblastos del hueso subcondral cuando reciben cargas mecánicas de elevada frecuencia e intensidad, serían un factor importante en la producción de citocinas, y, como consecuencia llevaría al deterioro del cartílago ⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

También está comprobada la existencia de una relación inversa entre la artrosis y densidad mineral ósea; la masa ósea reducida podría incrementar la capacidad del hueso subcondral a absorber las presiones de manera más eficaz y así proteger al cartílago articular ⁽²⁷⁾.

1.9. Clínica

Es una enfermedad prevalente del adulto, salvo las artrosis secundarias cuya sintomatología comienza en edades tempranas. Las manifestaciones clínicas comienzan entre los 40 y 50 años y se expresan con dolor, rigidez y limitación de los movimientos articulares. Estas manifestaciones clínicas varían de una articulación a otra y de acuerdo a la etapa de la evolución de la enfermedad. En la etapa precoz es difícil detectar manifestación clínica no así la expresión radiológica que es la dominante ⁽²⁸⁾ (Cuadro 1.9.1.).

Para la mayoría de los pacientes la primera manifestación es el dolor, este es de tipo mecánico es decir que normalmente cede con el reposo, aparece cuando se inicia el movimiento y va cediendo a los pocos minutos.

El dolor nocturno indica cierto grado de actividad de un proceso inflamatorio.

El origen del dolor depende de varios factores no excluyentes (Cuadro 1.9.2.) (Cuadro 1.9.3.).

Es de suma importancia realizar el diagnóstico diferencial cuando el dolor es refractario a la terapia habitual (Cuadro 1.9.4.).

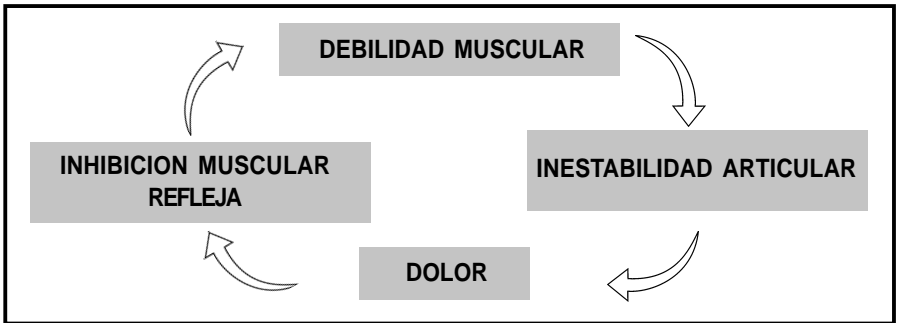
La rigidez, otro de los síntomas cardinales de la artrosis tiene características particulares que la diferencian de la que aqueja a los pacientes portadores de artritis reumatoidea.

Cuadro 1.9.1. Signo-Sintomatología de la Artrosis

- Limitación de la amplitud articular
- Deformación (Heberden – Bouchard)
- Crepitación
- Inestabilidad
- Desejes
- Tumefacción (Edema – Hidartrrosis)
- Dolor al movimiento
- Rigidez ≤ 30 minutos

Cuadro 1.9.2. Causas de dolor en la Artrosis

Sinovial	Inflamación
Hueso subcondral	Hipertensión medular Microfracturas
Osteofitos	Distensión de las terminaciones nerviosas perióísticas
Ligamentos	Distensión
Cápsula	Inflamación - Distensión
Músculos	Debilidad

Cuadro 1.9.3. La debilidad muscular como causa del dolor en la Artrosis

En la artrosis si bien aparece tras períodos de inactividad, es habitualmente leve o moderada y su duración, inferior a los 30 minutos. No va acompañada de edema importante. La limitación de los movimientos obedece a varias causas (Cuadro 1.9.5.).

La exploración articular se inicia con la observación de deformaciones o tumefacciones en las articulaciones afectadas, las que pueden tener aumento de la sensibilidad dolorosa a la presión. Los movimientos articulares pueden estar disminuidos de amplitud, tanto por dolor, hidrartrosis, retracción capsular, o bloqueo de la articulación por osteofitosis y/o ratas articulares.

La crepitación a diferencia de la hallada en la artritis reumatoidea es grosera y palpable, se debe a resaltos tendinosos por las irregularidades provocadas por la remodelación ósea, recordando que en la artritis reumatoidea es debida a sinovitis crónica proliferativa.

Cuadro 1.9.4. Causas del dolor refractario

- Tendinitis
- Bursitis
- Fracturas por estrés
- Plexopatía
- Enfermedad ósea de Paget
- Metástasis
- Afecciones de tejidos blandos

Cuadro 1.9.5. Causas de limitación de los movimientos en la Artrosis

- Dolor
- Irregularidad de la superficie articular
- Retracción cápsuloligamentaria
- Contractura muscular
- Amplitud disminuida por osteofitosis
- Derrame articular

El derrame articular o hidrartrosis no es infrecuente, pocas veces se presenta con signos inflamatorios al nivel de la piel. En ocasiones pequeños quistes subcutáneos al nivel de las IFD deforman más el área articular con la consiguiente ansiedad por parte del paciente (Fig. 1.9.5.). Pequeñas subluxaciones son observables también en las articulaciones más afectadas, las mismas pueden ser en flexión; radial o cubital (Fig. 1.9.6.).

Artrosis de la IFD



Fig. 1.9.5.

Deformidad y quiste con contenido seromucoso.

Artrosis de la IFD



Fig. 1.9.6.

Se observa desviación de las IFD y deformación de las IFP en un paciente portador de Artrosis.

1.10. Laboratorio

Los análisis de laboratorio no expresan alteraciones específicas y no están alterados salvo que exista patología asociada. Esto condice con la noción de tratarse de una enfermedad que no es sistémica. El examen del líquido sinovial aporta elementos que si bien no son específicos para el diagnóstico de la enfermedad, descartan otras patologías asociadas.

La punción articular constituye un recurso de primer orden, especialmente en los casos de asociación con artropatías por microcristales o para descartar la artritis infecciosa⁽³⁰⁾.

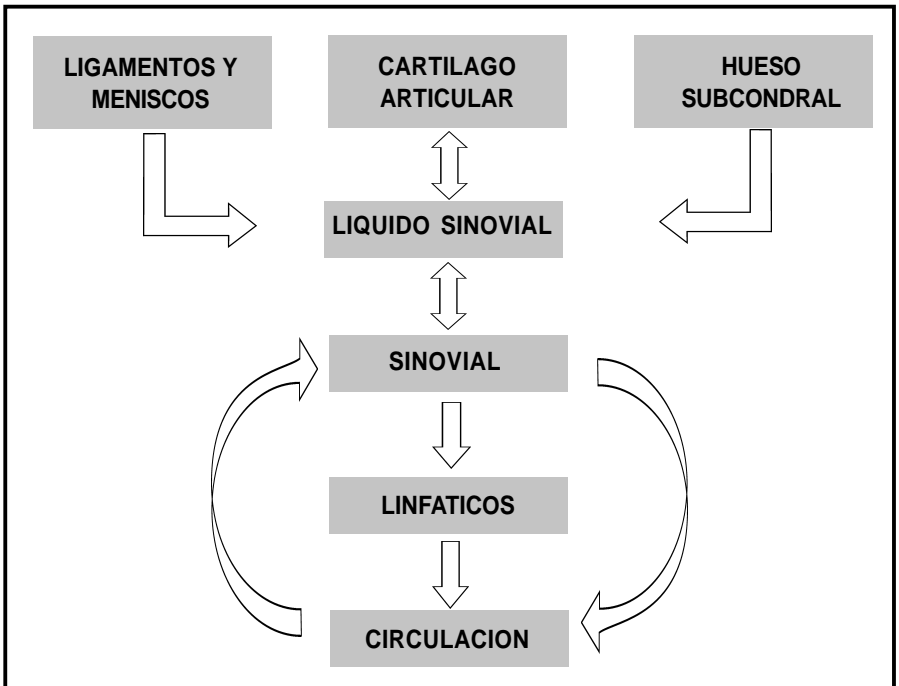
La cantidad de líquido varía desde escaso a abundante, siendo muchas veces el motivo de la consulta. Con escasa celularidad menos de 2000 elementos por ml, es no inflamatorio, sufriendo las proteínas una ligera elevación y la glucosa con niveles normales⁽²⁸⁾ (Cuadro 1.10.1.).

El interés por determinar no sólo el diagnóstico sino el pronóstico de la artrosis ha motivado que numerosos investigadores se dediquen a la demostración de marcadores séricos o en el líquido sinovial en la artrosis. Hasta el momento se han identificado unos pocos, y la **proteína de la matriz oligomérica del cartilago (POMC)**, una molécula que existe en abundancia en el cartilago, de función desconocida, está distribuida en la matriz en las zonas interterritoriales, cercanas a la superficie articular, lo que sugiere que cumple diferentes funciones durante el crecimiento y la edad adulta ya que en el embrión se detecta en las zonas de crecimiento. Elevaciones de los niveles de POMC diferencian a los pacientes con artrosis progresiva de los que la tenían estable o no progresiva a lo largo de cinco años⁽³²⁾⁽³³⁾. Las cifras de hidroxiprolinuria (aminoácido de alto contenido en el cartilago hialino) han sido empleadas como marcadoras de la destrucción del colágeno. La falta de especificidad y la influencia de factores alimentarios ha limitado su utilización. Por otro lado resulta difícil poder interpretar las variaciones de estos supuestos marcadores en el LS, ya que su producto final sigue una vía común, no pudiendo conocerse con precisión cuál fue su lugar de origen (Fig. 1.10.2.).

Cuadro 1.10.1. Clasificación de los derrames articulares ⁽³¹⁾

Macroscopía	Normal	No inflamatorio	Inflamatorio	Séptico
Volumen	< 3,5ml	< 3,5 ml	> 3,5 ml	> 3,5 ml
Viscosidad	Alta	Alta	Baja	Variable
Color	Incoloro	Amarillo claro	Amarillo claro	Variable
Claridad	Trasparente	Trasparente	Turbio	Turbio
Glóbulos bl.	<200mm ³	<2000 mm ³	2000/75000 mm ³	> 75.000mm ³
PMN	<25%	<25%	>50%	>75%
Cultivo	Negativo	Negativo	Negativo	Positivo
Glucosa	Normal	Normal	Baja	Muy baja

Fig. 1.10.2. Fisiológica de los productos de degradación del cartilago



Modificada de Marcadores de Artrosis en Líquido Sinovial. En Artrosis No. 2-2000 Stephen L Myers, MD

En resumen: un gran número de productos del catabolismo puede ser detectado tanto en sangre como en el líquido sinovial, sin embargo, actualmente se desconoce la mecánica de su síntesis como así también qué porción de estos productos corresponde específicamente a la destrucción del cartílago hialino, por lo que es todavía difícil interpretar su papel como marcador de severidad y progresión de la enfermedad.

1.11. Imagenología

El estudio radiológico convencional, ha sido y sigue siendo el método imagenológico más utilizado y con mayores beneficios para el diagnóstico de la artrosis.

Los avances en el diagnóstico, progresión y control de eficacia de los tratamientos actuales ha llevado a modificar parcialmente este concepto.

Los hallazgos típicos se corresponden con los cambios estructurales y anatómicos de la enfermedad.

El cuadro 1.11.1. muestra la relación entre los hallazgos radiológicos y la anatomía articular.

Siendo la artrosis la enfermedad osteoarticular más frecuente del ser humano, los hallazgos radiológicos debidos a la pérdida irregular del cartílago articular son observables en la población general con un notable aumento a medida que transcurren los años. La semiología articular nos muestra las diferentes expresiones radiológicas de la patología osteoarticular (Cuadro 1.11.2.).

El cuadro 2.11.3. sintetiza la semiología radiológica.

Cuadro 1.11.1. Correlación anátomo radiológica en la Artrosis

RADIOLOGIA	ANATOMIA
Disminución del espacio articular	Fibrilación y pérdida del cartílago
Esclerosis ósea subcondral	Proliferación ósea, vascular y celular subcondral
Quistes subcondrales	Intrusión de líquido sinovial en el espacio subcondral
Osteofitos	Proliferación ósea y sinovial
Colapso óseo	Fractura de trabéculas óseas
Cuerpos libres articulares	Fragmentación osteocondral
Subluxación	Disrupción de cápsula y ligamentos

Cuadro 1.11.2. Principales características de las imágenes radiológicas

- Disminución irregular de la luz articular
- Eburnización del hueso subcondral
- Quistes subcondrales
- Osteofitos

Cuadro 1.11.3. Semiología radiológica

Alteraciones de las Partes Blandas	{	Aumento Disminución	
Calcificación	{	Partes Blandas Cartilago Articulación	
Mineralización	{	Yuxtaarticular Subcondral Localizada	
Formación Ósea	{	Reacción Perióstica Osteofitos Condensación Subcondral	
Espacio Articular	{	Aumento Disminución Pérdida	
Destrucción Articular			
Desejes	{	Flexión Hiperextensión Subluxación	
		{	Desviación
			Cubital Radial Varo Valgo

1.12. Afectación artrósica de algunas articulaciones

1.12.1. Coxofemoral

Hay disminución irregular de la luz articular, tres patrones radiológicos son característicos. En el **patrón superior**, la disminución de la luz se visualiza en el margen superior. La cabeza femoral se desplaza hacia arriba. Este patrón es más frecuente en el sexo femenino, su prevalencia varía entre el 15% al 30% de los pacientes con artrosis de cadera. La clínica se expresa con disminución de la rotación medial y la abducción.

El **patrón superomedial** está presente en el 35% al 50% de los pacientes con artrosis de cadera y es más frecuente en el sexo masculino y bilateral. La sintomatología es precoz. Los osteofitos se ven fundamentalmente en la parte inferior y medial de la cabeza femoral.

El **patrón medial** afecta entre el 10% al 35% de los pacientes con artrosis, suele ser simétrico, bilateral y de mayor prevalencia en el sexo femenino.

La cabeza se desplaza medialmente, con estrechamiento de la parte medial (Fig. 1.12.1.1.).

Artrosis de cadera

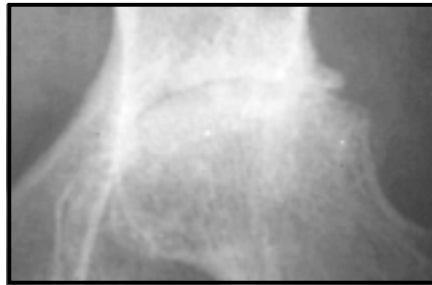


Fig. 1.12.1.1.

Se observa deformación de la cabeza femoral, con disminución irregular de la luz y quistes subcondrales.

1.12.2. Rodilla

La rodilla es la articulación más afectada en la artrosis, factores de riesgo como sobrepeso, traumatismos previos, alteraciones de la alineación, sexo femenino son condiciones de enorme importancia para el desarrollo de la artropatía. De los tres compartimentos de la articulación (medial, lateral y rotuliano) el medial es el más afectado, pudiendo ser uni o bilateral.

Los quistes subcondrales son menos frecuentes que en la artrosis de cadera.

Los osteofitos se detectan tanto en el margen medial como en el externo. En casos avanzados suele observarse subluxación de la rótula.

Casi todos los protocolos de eficacia de medicación se refieren a la altura del cartilago articular de la rodilla, es importante tener en cuenta que el par radiológico convencional anteroposterior y lateral de ambas rodillas será de mayor utilidad si es realizado en bipedestación de pie y en ligera flexión entre 25° y 30° (Fig. 1.12.2.1.).

Artrosis de rodilla



Fig. 1.12.2.1.

La radiografía muestra imágenes de artrosis en el compartimento externo de la rodilla

1.12.3. Mano

En las mujeres menopáusicas es frecuente la afectación de las interfalángicas proximales y distales (nódulos de Bouchard y Heberden). Suele observarse osteofitos muy prominentes que deforman la articulación en forma muy característica, generando gran ansiedad por parte de las portadoras.

Otra articulación de la mano frecuentemente afectada es la trapeciometacarpiana, en esta localización se aprecia subluxación radial de la base del metacarpiano. La disminución de la luz, osteofitosis, quistes subcondrales y esclerosis subcondral se hallan presentes.

Los cambios al nivel de la articulación trapecioescafoidea pueden significar una asociación no infrecuente con depósito de cristales de pirofosfato (Fig. 1.12.3.1.).

Heberden Bouchard



Fig. 1.12.3.1.

En las radiografías de ambas manos se observa osteofitos en las interfalángicas proximales (IFP-Bouchard) y en las articulaciones interfalángicas distales (IFD-Heberden)

1.12.4. Columna vertebral

La manifestación radiológica de la artrosis de columna se traduce por afectación de las articulaciones interapofisarias, mientras que la degeneración del disco con posterior disminución del espacio, formación de osteofitos y esclerosis subcondral no corresponden a una alteración de articulación diartrodial o sinovial. Afecta con mayor frecuencia a la columna cervical baja (la A.R. afecta a la columna cervical alta) y columna lumbar inferior. Se observa estrechamiento de la luz articular y condensación subcondral. En la artrosis severa y muy evolucionada se manifiesta espondilolistesis de 1er. grado en la columna lumbar (Fig. 1.12.4.1.).

La asociación de enfermedad artrósica y depósito de cristales no es infrecuente.

Ha sido reconocido el frecuente depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado (PFCd) en el cartílago hialino o fibroso. La asociación de estas enfermedades llega a ser un reto diagnóstico y demanda una terapéutica diferente a la habitual. Es importante consignar su estrecha relación con el aumento de la edad: 10 a 15% de la población en la sexta década a más del 50% por encima de los 85 años. La mayor parte de las estructuras esqueléticas pueden ser estudiadas mediante el buen uso de la radiología convencional. Sin embargo, ciertas articulaciones, no son accesibles a este tipo de estudio, la Tomografía Axial Compu-

Artrosis Glenohumeral

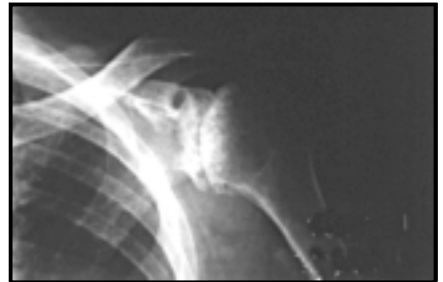


Fig. 1.12.4.1.

Articulación del hombro: disminución irregular de la luz articular, condensación subcondral y osteofitos marginales.

tada (TAC) en estos casos es de suma utilidad.

Las articulaciones más útiles de estudiar son las sacroilíacas, columna vertebral, coxofemorales, témporo-mandibulares y esternoclaviculares.

Es el método de elección para la realización de biopsias dirigidas en los raros casos de dificultad diagnóstica de asociación con otras patologías.

La Resonancia Magnética (RM) se afianza día a día como un método de estudio de gran utilidad, tanto para el estudio de tejidos blandos como para detectar las alteraciones intraóseas como causa de dolor en la artrosis. Los estudios por RM de columna vertebral son necesarios en ocasiones de determinar los cambios de estructura del cuerpo vertebral como también sus relaciones con el conducto medular y tejidos blandos ⁽³⁴⁾. La utilización de la resonancia magnética es fundamental en el estudio de los ligamentos y meniscos de la rodilla, lo mismo que para completar el estudio de los tejidos blandos de otras articulaciones ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

En la necrosis ósea avascular el diagnóstico es más precoz que con cualquier otro método.

En la artrosis la resonancia magnética constituye la mejor técnica en imágenes para el estudio del cartílago articular, aunque todavía no se ha llegado a tal perfección que logre hacer diagnóstico en las etapas precoces de la enfermedad.

En años recientes se demostró la necesidad del estudio por resonancia para conocer las causas del dolor articular en la artrosis (edema de médula ósea).

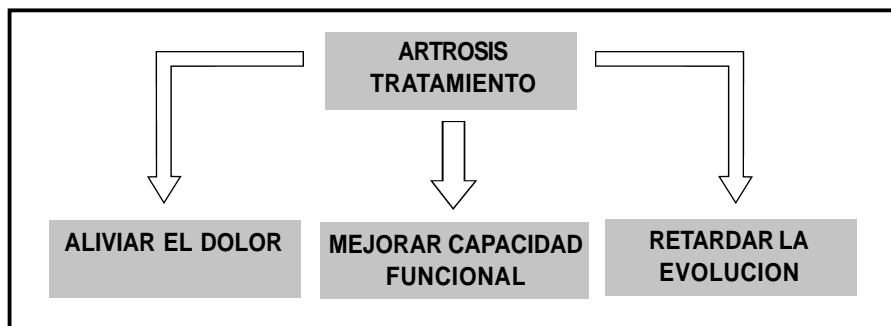
1.13. Tratamiento

En los últimos años se han abierto nuevas perspectivas respecto a tratamientos más eficaces y con menos efectos adversos especialmente en el ámbito gastrointestinal y renal.

Todo ello debido al mejor conocimiento de la fisiopatología del cartílago, y a la importante contribución de las cifras que aporta la epidemiología demostrando el enorme costo social que genera la discapacidad que provoca la enfermedad.

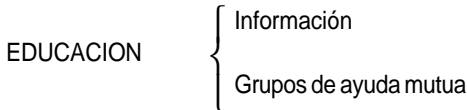
El tratamiento de la artrosis debe conseguir tres objetivos principales, tales como aliviar el dolor, mejorar la capacidad funcional y modificar la estructura del cartílago articular para retardar la evolución (Cuadro 1.13.1.).

Cuadro 1.13.1. Tratamiento de la Artrosis



La educación del paciente mediante la información y la constitución de grupos de ayuda mutua ha dado óptimos resultados, por lo que consideramos debe ser un elemento capital en el momento de iniciar cualquier terapia.

TRATAMIENTO:



Constituye un hecho positivo el de informar al paciente ya sea en forma personalizada o en pequeños grupos sobre las características de la enfermedad, señalando que es una dolencia que no siempre es progresiva, sino que puede permanecer asintomática por largos períodos de tiempo, y que si bien ocasiona diferentes grados de discapacidad, ésta en muy pocas ocasiones es severa.

En todos los pacientes se deberá realizar un examen clínico completo a fin de descartar patologías asociadas, en el caso de confirmar su existencia el tratamiento deberá llevarse a cabo conjuntamente con el médico especialista.

La corrección de la obesidad es parte fundamental de todo tratamiento, ya que así se evita la sobrecarga de la articulación. El estudio Framingham ha demostrado en forma indudable que la obesidad se anticipa y agrava la artrosis⁽¹³⁾⁽³⁶⁾.

La indicación de ejercicio debe ser considerada en cada caso en particular, no es necesario, y llega a ser nocivo el sobreuso de una articulación afectada, la correcta indicación y limitaciones del uso llegan a ser fundamentales en la implementación del plan terapéutico.

Para recordar:

- Informar al paciente
- Corregir factores y conductas de riesgo
- Evitar la sobrecarga
- Ejercicios y rehabilitación
- Tratamiento farmacológico
- Tratamiento local
- Cirugía

1.13.1. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico representa un elemento importante en el manejo del paciente artrósico, sus resultados dependerán de la combinación de sustancias y la utilización de los recursos señalados en párrafos anteriores: educación, ejercicios, rehabilitación, modificar factores de riesgo y, en los no respondedores a estas medidas, la indicación de la cirugía no debe dilatarse.

Los analgésicos y/o antiinflamatorios son los fármacos más utilizados para el tratamiento

sintomático de la artrosis, desde hace muchos años se sabe que estos medicamentos son superiores al uso de placebo para mejorar la sintomatología de la enfermedad.

El paracetamol es el analgésico por lejos más utilizado desde hace muchos años, a la dosis habitual que no debe superar los 4 gramos diarios y respetando las contraindicaciones no tiene grandes efectos adversos⁽³⁷⁾.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) constituyen en la práctica la base del tratamiento sintomático de la artrosis, existe una extensa bibliografía donde muchos trabajos doble ciego comparten la conclusión final de que su eficacia es semejante a la de los analgésicos.

Recordemos que ya hace más de 100 años se sintetizó el primer antiinflamatorio, el ácido acetilsalicílico, pasó largo tiempo hasta que la investigación, en la década de los setenta entregó el nuevo concepto de antiinflamatorio (Cuadro 1.13.1.1).

La indometacina y posteriormente el diclofenac serían los primeros de esta serie, hoy muy numerosa, de nuevos compuestos destinados a combatir la inflamación y el dolor.

A partir de entonces la industria farmacéutica desarrolla basándose en la investigación nuevos fármacos.

Cuadro 1.13.1.1. Antiinflamatorios no esteroides - Crecimiento histórico

1899	ACIDO ACETILSALICILICO
1949	FENILBUTAZONA
1950	FENAMATOS
1963	INDOMETACINA
1973	DICLOFENAC
1976	TOLMETIN
1991	ETODOLAC
1995	MELOXICAM
1999	CELECOXIB
1999	ROFECOXIB

1.13.2. Tratamiento del dolor

1.13.2.1. Antiinflamatorios no esteroides

Sus mecanismos de acción son similares, variando su vida media entre los de acción rápida, media y prolongada, los efectos adversos están en relación con la inhibición de la COX1. A mayor inhibición de esta enzima mayor es el poder antiinflamatorio pero también aumentan los efectos adversos (Cuadro 1.13.2.1.1).

Inhiben la Síntesis de Prostaglandinas:

- a nivel de LA MUCOSA GASTRICA Y RIÑÓN
- a nivel de LAS ZONAS INFLAMADAS

Cuadro 1.13.2.1.1. Tratamiento del dolor**ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES**

Acido Benzoico	AAS, Diflunisal
Acido Antranílico	Fenamato
Acido Nicotínico	Clonixinato de Lisina, Acido Niflúmico
Acido Aril-Acético	Diclofenac, Aceclofenac, Ketorolac
Acido Hetero-Arilacético	Tolmetin
Acido Indol-Acético	Indometacina
Anilpropiónicos	Naproxeno, Ibuprofeno, Ketoprofeno
No Acídicos	Nabumetona
Sulfonanilida	Nimesulida
Oxicanos	Piroxicam, Meloxicam, Tenoxicam
Selectivos COX2	Celecoxib, Rofecoxib

CLASIFICACION DE ACUERDO A LA INHIBICION DE LA COX

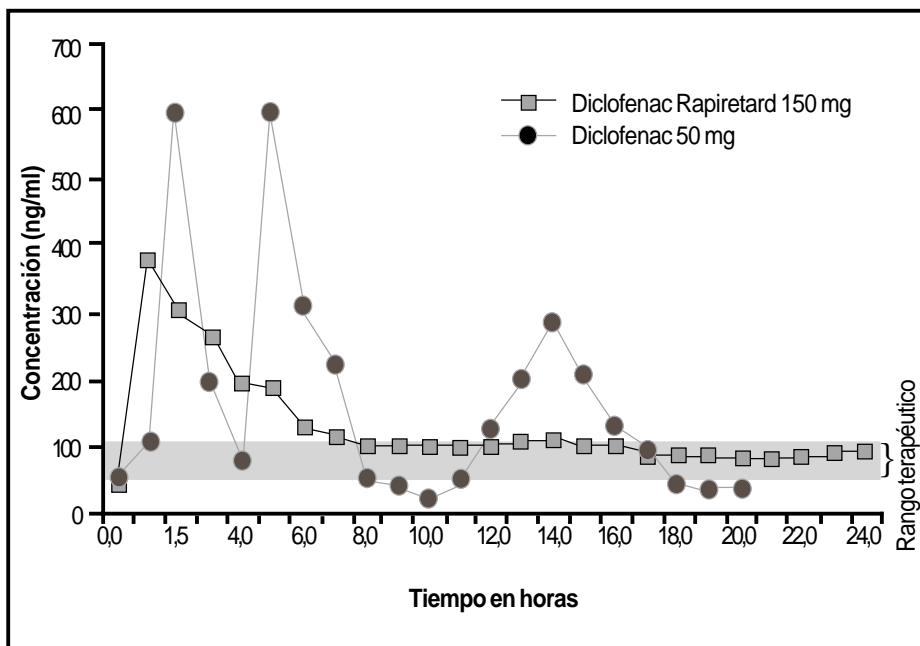
Selectivos de COX 1	Aspirina
No Selectivos de la COX	Diclofenac, Indometacina
Selectivos de la COX 2	Meloxicam, Nimesulida
Muy selectivos de la COX 2	Rofecoxib, Celecoxib

El uso de antiinflamatorios no esteroideos a largo plazo, como es el ejemplo de la artrosis, supone un completo conocimiento del médico respecto a las indicaciones: vida media, forma farmacéutica, rapidez de acción y por sobre todo no desconocer la presencia de efectos adversos. Cada uno tiene su indicación en un paciente dado, diferentes formas farmacéuticas de un mismo preparado suelen volcar nuestras preferencias sobre una mejor tolerancia, tal el caso de AINEs no selectivos que mantienen en el mercado su liderazgo gracias a nuevas formas de presentación que mejoran la tolerancia. Formas farmacéuticas de acción prolongada que se expenden para ser tomadas una vez al día con disminución de los efectos adversos a nivel del tubo digestivo hacen que AINEs no selectivos sean bien tolerados y tengan mejor adherencia por parte de los pacientes como por ejemplo Diclofenac. Esta sustancia clásica de probada eficacia clínica muestra nuevas facetas con la aparición de una forma de liberación rápida y prolongada de 150 mg. Esta novedosa forma farmacéutica permite mantener los niveles terapéuticos adecuados evitando los picos de saturación que conllevan a los trastornos típicos de sobrecarga terapéutica (Cuadro 1.13.2.1.2.) y que, adicionalmente, apuntalan el concepto de farmacoeconomía. Por otra parte los AINEs no selectivos mejoraron su tolerancia gástrica mediante un microfilm o cubierta entérica (Goddman & Gilman) que recubre los comprimidos evitando la liberación de las sustancias activas en el estómago reduciendo así el factor exógeno del daño gástrico.

Los AINEs selectivos de la COX-2 introdujeron un nuevo concepto en la terapéutica de los AINEs. En el capítulo 4 se encuentra ampliamente detallado la acción y el concepto selectivo

de los inhibidores de la COX-2. De todos modos merece destacar en este capítulo la disminución de los riesgos gástricos que reflejan estas nuevas sustancias, Celecoxib, Rofecoxib y Meloxicam, Nimesulida.

Cuadro 1.13.2.1.2.



Sobre los riesgos de complicaciones graves, **no hay diferencia** acumulativa de las complicaciones más graves como perforación y hemorragia, entre los grupos sometidos a tratamiento con Rofecoxib y con AINEs clásicos como los ya nombrados. La incidencia de perforación y hemorragia no fue diferente entre los tratados con estos fármacos en pacientes con antecedentes de úlcera.

Como es habitual recomendamos utilizar el que mejor conoce quien lo indica, siempre lo más precozmente posible, el de mayor tolerancia y con menos efectos adversos a dosis útiles.

Cabe señalar que los inhibidores COX 2 selectivos, sin bien a dosis habituales aparentan no tener la misma eficacia para disminuir el dolor que los anteriores, su desarrollo promete proporcionar a través de estudios a largo plazo ventajas significativas en procesos con indicación prolongada, tal el caso de la artrosis. Estos medicamentos no producen inhibición importante del tiempo de hemorragia ni de la agregación plaquetaria ⁽⁴¹⁾⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾.

Para mayor información sobre el uso de AINEs recomiendo la lectura del excelente trabajo publicado en *Drug and Therapeutics Bulletin* - Vol. 38, Nos. 11, 12 y Vol. 39, Nº 1 (editado en Argentina bajo el título de Medicamentos & Terapéutica; Vol. XX, 2 Mayo/Junio 2001. Patrocinado por la OPS con la cooperación de la Fundación Panamericana de la Salud y Educación.

El uso de la **diacereína** marca una nueva etapa en el tratamiento de la artrosis, muchos trabajos señalan que no es sólo un inhibidor selectivo de la IL-1, sino que presenta efectos protectores sobre la estructura del cartílago, modificando el curso o progresión de la enfermedad. No actúa directamente sobre la síntesis de prostaglandinas por lo cual sus efectos al nivel gastrointestinal son escasos.

Numerosos estudios demuestran en la actualidad su eficacia y parámetros de seguridad respecto a lesiones gástricas. También la diacereína inhibe la producción de nitrosotiol, este compuesto está aumentado en suero y líquido sinovial de pacientes artrósicos, lo que explica porqué la diacereína constituye un enfoque diferente en el tratamiento de la artrosis

La dosis efectiva con el mejor riesgo/beneficio es de 50mg dos veces diarias ⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁷⁴⁾.

El extracto total de **Insaponificables de Palta y Soja (IPS)** es un medicamento utilizado desde hace muchos años en Francia, introducido en nuestro País en 1996 ocupa un importante lugar en el tratamiento de la enfermedad. Numerosos estudios farmacológicos, realizados tanto in vitro como in vivo han demostrado los efectos benéficos sobre el metabolismo del cartílago, evidenciándose que se incrementa la síntesis de colágeno por los condrocitos y sinoviocitos, al mismo tiempo este fármaco inhibe en un 50% la actividad de la colagenasa, oponiéndose a los efectos deletéreos de la IL-1. La presentación de los IPS es de una cápsula de 300mg de extracto total, con una proporción de 200mg de extracto de palta y 100mg de extracto de soja, siendo su posología la de una cápsula por día. Lo mismo que la diacereína son consideradas sustancias de acción lenta por lo que sus efectos se observan aproximadamente después de 20 días de iniciado el tratamiento. Sus efectos perduran largo tiempo luego de finalizar la ingesta ⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾. El aminomonosacárido glucosamina es un constituyente normal del cartílago. El **sulfato de glucosamina**, por el tamaño de su molécula es rápidamente absorbido por el tubo digestivo, entre un 8% al 10% es retenido en los tejidos, en estudios sobre modelos animales a las cuatro horas de su ingestión en ratas las radiografías demostraron la aparición de C14 unido a glucosamina en el cartílago. La glucosamina tiene una afinidad muy especial por el cartílago hialino y se incorpora a los proteoglicanos secretados por los condrocitos, en la matriz extracelular. La parte sulfato juega una función muy importante en la síntesis de proteoglicanos. La depleción de sulfato precipita a un descenso en la síntesis de glucosaminoglicanos. Los efectos antiinflamatorios de la glucosamina parecen relacionarse con mecanismos que son diferentes de los de los antiinflamatorios no esteroides (AINEs). La glucosamina no inhibe a la ciclooxigenasa y sus efectos son independientes de las prostaglandinas.

Posiblemente alguno de sus mecanismos de acción esté relacionado con la síntesis de proteoglicanos, también reduce la generación de radicales libres e inhibe las enzimas lisosomales ⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾.

En un estudio presentado al Congreso del American College of Rheumatology en Boston, el sulfato de glucosamina quedó demostrado que redujo en un 25% la sintomatología artrósica medida según el índice de WOMAC, al mismo tiempo que los pacientes tratados no experimentaron disminución del espacio articular a diferencia de los tratados con placebo ⁽⁴⁸⁾.

La principal forma farmacéutica es la de sulfato de glucosamina en forma de polvo y se aconseja administrarlo por vía oral a razón de 1500mg una vez al día, no recomendándose su uso en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia o a cualquiera de los excipientes.

Como en los anteriores su indicación debe ser mantenida por periodos prolongados y puede ser asociado a otros antiartrósicos ⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁷¹⁾.

El **Condroitín sulfato** es constituyente mayoritario de proteoglicanos del cartílago articular, su cantidad disminuye con la edad, siendo este un rasgo característico que podría contribuir al

desarrollo de la artrosis. Sobre la base de estos datos es que desde hace mucho tiempo se trata de reintegrar a estas sustancias en forma de fármacos, ya que como se sabe el condrocito es incapaz en tales circunstancias de suplir su disminución.

Dentro de estos fármacos el Condroitín-sulfato ocupa un lugar por demás promisorio de acuerdo a los nuevos trabajos que señalan su eficacia y buena tolerabilidad.

Estas sustancias son capaces de inhibir ciertas enzimas que dañan al cartilago articular, tal como la elastasa, hialuronidasa y metaloproteasas que se detectan en el líquido sinovial. También posee efecto antiinflamatorio, dado que presenta un efecto inhibitorio sobre el complemento. En resumen el Condroitín-sulfato exhibe las características de las sustancias de acción lenta: efecto retardado sobre los síntomas y efectos prolongados luego de discontinuar la medicación. El tratamiento se basa en la administración de 800mg a 1200mg por día en dos a tres tomas evitando la ingesta con las comidas ⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾. Si bien aún no está certificado el efecto de condroprotección publicitado para estas sustancias, llamadas de acción lenta o sintomática, numerosos trabajos avalan su eficacia y tolerabilidad y permiten la disminución del consumo de antiinflamatorios y también retrasan la intervención quirúrgica. Sin embargo aún es necesario determinar la duración del tratamiento, asociación de dos o más sustancias, efectos secundarios a largo plazo por lo que se requiere de trabajos a largo plazo (no menos de tres años) que reúnan las condiciones requeridas para este tipo de sustancias.

Hay varios mecanismos que fundamentan el uso de ciertas vitaminas como suplementos que actúan como agentes antioxidantes y participan en la respuesta inmune.

Entre las vitaminas más asociadas a esta contribución se pueden nombrar a la **A, C, D y E** no obstante no hay en la actualidad ninguna investigación que en forma absoluta se manifieste respecto a la disminución de la sintomatología o al cambio estructural del cartilago provocado por la ingesta de ellas.

La medicación intraarticular ocupa un lugar importante en el tratamiento de la artrosis, las características de viscoelasticidad aportadas por el líquido sinovial son imprescindibles para una correcta función articular, proveyendo una superficie casi libre de fricción al movimiento. Los **esteroides intraarticulares** son utilizados desde la década de los cincuenta, con resultados positivos respecto a tolerancia y eficacia. Actúan principalmente como antiinflamatorios locales debiendo conocerse sus indicaciones así como las contraindicaciones que si bien son pocas, pueden definir por sí mismas el fracaso de la técnica.

Debe explicarse que es solamente una medicación local, no aplicable a muchas articulaciones, que está contraindicada ante la presencia de una infección sistémica o localizada, que no corresponde practicarla más de tres veces en una misma articulación en un período de un año. La técnica debería ser realizada por médicos entrenados y especialistas ya que ante las complicaciones son los que pueden detectarlas precozmente y evitar juicios de malaproxaxis.

La utilización de compuestos de acción lenta prolonga la eficacia por largo tiempo. La articulación más frecuentemente infiltrada es la rodilla, pero cualquier articulación puede ser infiltrada, se aconseja evacuar el derrame y luego inyectar el corticoide de acuerdo al tamaño de la articulación. La inyección intraarticular de Acido Hialurónico (AH) ha sido denominada **viscosuplementación**, proceso por el cual el AH exógeno (o sustancias similares de alto peso molecular) provee un recambio para la lubricación que se ha deteriorado por la artrosis.

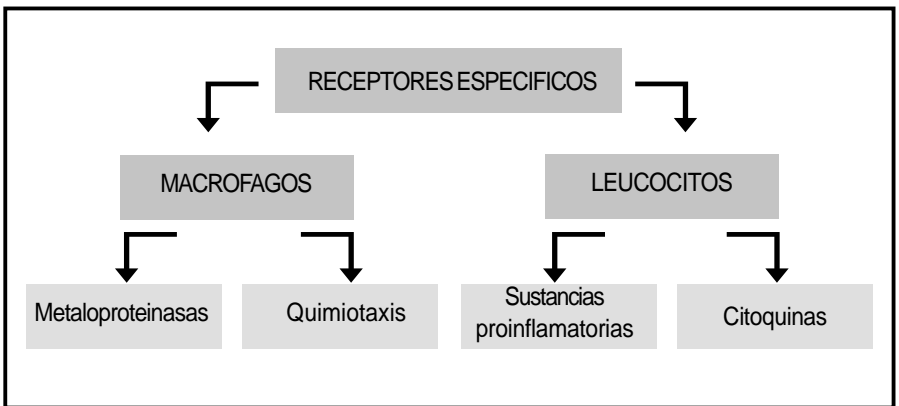
ACIDO HIALURONICO: Polisacárido natural componente esencial en la estructura del cartilago y principal polisacárido del líquido sinovial.

1.13.2.2. Hialuronato de sodio

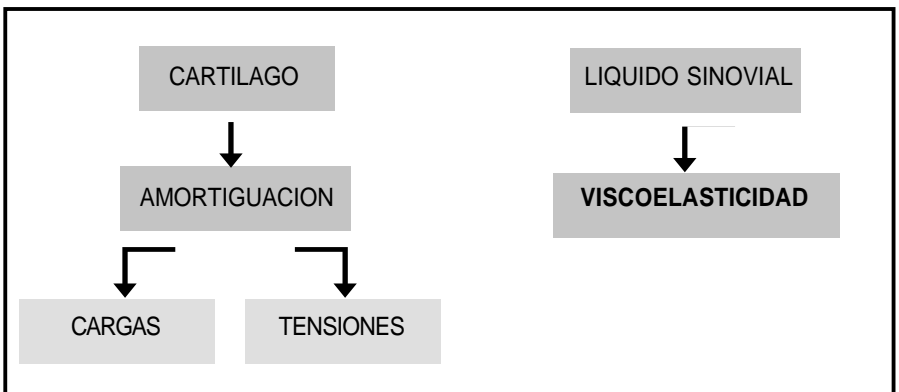
El uso de esta forma terapéutica está fundamentado en trabajos que señalan que la incorporación de AH exógeno incrementa la producción de AH endógeno de alto peso molecular y que además podría intercalarse en las capas de los tejidos superficiales de la articulación, quedando así aisladas las fibras de dolor cuyas terminaciones están en la sinovial provocando una neta disminución de la actividad nociceptiva. Extrapolando se puede decir que actuaría como la envoltura de un cable de transmisión de corriente eléctrica. En la artrosis esta función de protección está deteriorada por pérdida del peso molecular (Cuadro 1.13.2.2.1. y 1.13.2.2.2.) (57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(66)(67)(68)(69)(70).

Actualmente hay tres preparaciones para uso intraarticular en la República Argentina, se comercializan con diferente peso molecular y su forma de indicación varía entre una inyección semanal durante tres a cinco semanas (Cuadro 1.13.2.2.3.).

Cuadro 1.13.2.2.1. Hialuronato de sodio



Cuadro 1.13.2.2.2. Funciones del Hialuronato de sodio en la articulación



Cuadro 1.13.2.2.3. Preparaciones de hialuronato usadas en Artrosis humana (Argentina)

Nombre	Peso molecular	Dosis	Nº Inyecciones
Acido hialurónico	500/730.000	2 ml	3/5
Hilano G.F 20	7.000.000	2 ml	3
Hialuronato de sodio	650/1.200.000	2,5 ml	5

Las inyecciones de hialuronato ya sea una vez por semana durante cinco semanas o una por semana durante tres semanas deben ser realizadas previa aspiración total del derrame existente, y tener la seguridad de que la aguja en el momento de la inyección esté en cavidad articular. Puede en algunas ocasiones desencadenar dolor en la articulación, en cuyo caso se recomienda estar prevenido por la posibilidad de una artritis séptica.

Esta forma de terapia representa una opción para aquellos pacientes no respondedores a los tratamientos habituales, pero la eficacia será mayor cuanto más precoz sea la iniciación del tratamiento.

La técnica del **lavado articular** con soluciones salinas da muy buenos resultados y sus efectos son duraderos. Es aconsejable extremar las precauciones de asepsia y ser utilizada por especialistas de reconocida experiencia. La artroscopía ha demostrado ser una herramienta de suma utilidad ya que complementando el lavado permite realizar el debridamiento y observar la cuantía del daño articular.

En los últimos años la cirugía ha mejorado decisivamente la calidad de vida del enfermo artrósico, es indudable que la indicación de este excelente método de tratamiento varía de acuerdo a la etapa en que está cursando la enfermedad.

La **osteotomía de realineamiento** es una de las formas correctivas de deseos tanto en varo como en valgo, con este procedimiento se logra redistribuir las cargas y lograr una mejor mecánica articular.

La **artroscopía** con la limpieza articular de fragmentos libres, y reparación de ligamentos articulares impide la rápida progresión de las lesiones secundarias⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾.

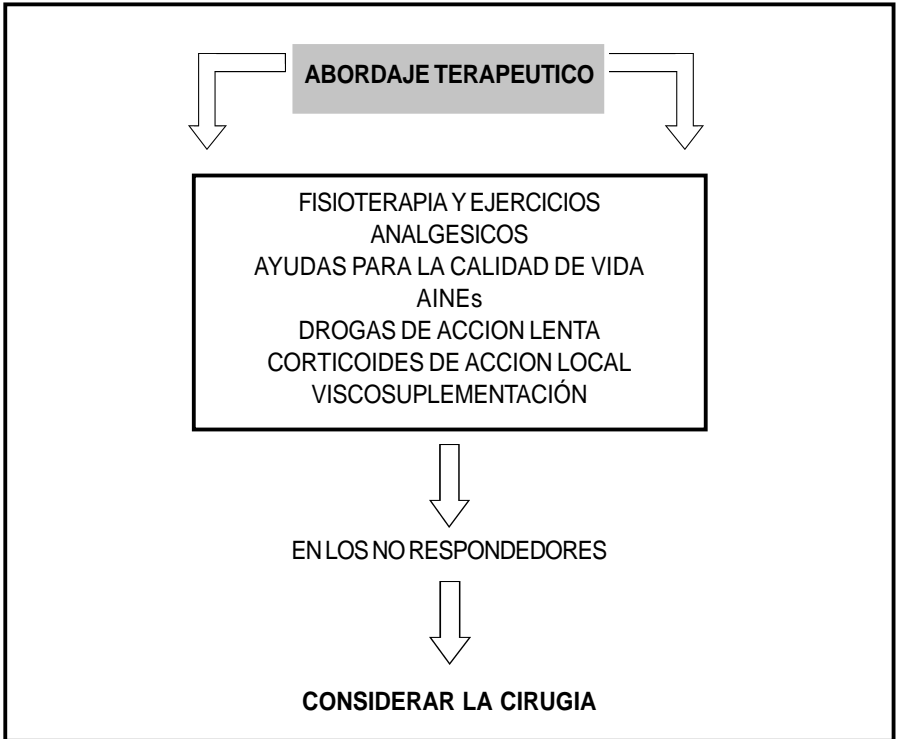
El reemplazo total o parcial de una o más articulaciones constituye hoy día una técnica de uso cotidiano que permite llevar a estos pacientes una calidad de vida hasta hace pocos años imposible de imaginar. El dolor continuo y la limitación de los movimientos articulares son indicaciones precisas para la colocación de prótesis, de las cuales hay muchos modelos que han demostrado a través del tiempo su eficiencia. Dentro de las complicaciones las más frecuentes son la infección, temprana y tardía y el alojamiento.

Por estas razones la indicación quirúrgica especialmente en pacientes ancianos debe ser muy meditada y contar con el consenso del cirujano, el reumatólogo y el rehabilitador.

Lo más frecuente es que el paciente debido a sus limitaciones acepte la propuesta, debiendo estar en conocimiento de las limitaciones de la técnica.

1.14. Artrosis - Abordaje terapéutico

Cuadro 1.14.1. Artrosis - Abordaje terapéutico



Cabeza femoral: pieza quirúrgica



Fig. 1.14.2.

Se observa la irregularidad de la superficie con zonas desprovistas de cartílago hialino

Referencias

1. Mazières B. L'arthrose, problème de santé publique. *Le Journal de L'AFLAR, Vaincre les rhumatismes N° Special 1998.*
2. Martín P, Paredes B, Fernández C et al. Los reumatismos de la comunidad. *Aten. Primaria 1992; 10:567-70.*
3. Badía-Lach X. *The European Viewpoint: Epidemiology and Economic Consequences of Osteoarthritis.* En: Reginster JY, Peletier JP, Martel-Peletier J, Henrotin Y. (eds). *Osteoarthritis, Clinical and Experimental Aspects.* Berlin: Springer Verlag, 1999; 20-52.
4. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey J. *Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States.* *Journal Rheumatol 1989; 16: 427-41.*
5. Paulino J, Pinedo A, Wong C, Crespo D. *Estudio general de la frecuencia de las enfermedades reumáticas en una población determinada con fines epidemiológicos.* *Rev Esp Reumatol 1982; 9: 1-8.*
6. Macfarlane D, Buckland-Wright C, Clark B. *The genetics of osteoarthritis of the hand.* *Br. J Rheumatol 1986; 27: 328-33.*
7. Williams C, Jimenez S. *Heritable diseases of cartilage caused by mutations in collagen genes.* *J Rheumatol 1983; 9(suppl. 43): 28-33.*
8. Lawrence J S, Gelsthorpe K, Morell G. *Heberden's nodes and HLA markers in generalized osteoarthritis.* *J Rheumatol (suppl) 1983; 9: 32-33.*
9. Marcos JC, Benyacar MA, García Morteo O, Arturi AS, Maldonado Cocco JA, Morales VA, Laguens RP. *Idiopathic familial chondrocalcinosis due apatite crystal deposition.* *Am. J. Med. 1981; 71: 557-65.*
10. Marcos JC, Arturi AS, Babini JC, Jimenez S, Knowlton R, Reginato AJ. *Familial hidroxyapatite chondrocalcinosis with spondyloepiphyseal dysplasia, clinical course and absence of genetic linkage with type II pro-collagen gene.* *J Clin Rheumatol 1995; 1: 171-78.*
11. Cooper C. *Epidemiology in osteoarthritis.* En Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology.* London: Mosby, 1994: 1-4.
12. Strusberg I, Strusberg A, Serra A. *Análisis preliminar de la influencia climática sobre el dolor espontáneo de pacientes reumáticos.* *Revista Argentina de Reumatología 2000; 11 (suplemento I): 25.*
13. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. *Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I).* *Semin Arthritis Rheum 1990; 20 (suppl 3) 1:34:41.*
14. Cooper C. *Occupational Activity and the Risk of Osteoarthritis.* *J Rheumatol 1994; 22 (suppl 43): 10 -12.*
15. Tornero MJ, Díez AML, Vidal FJ. *La artrosis de articulaciones metacarpofalángicas es un hallazgo habitual de los trabajadores manuales en la España rural.* *Rev Esp Reumatol 1992; 19: 430-435.*
16. Geniz F, Cisnal A, Caracuel M, Martínez FG. *Artrosis de articulaciones metacarpofalángicas. Estudio clínico de 35 pacientes.* *Rev Esp Reumatol 1993; 20: 9 -12.*
17. Asensi E, Sanz P. *Artrosis de articulaciones periféricas.* En: Herrero-Beaumont G, Martín ME, Riestra NJL, Tormedo NJ. (eds) *Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología (1ra. Ed) Madrid: Sociedad Española de Reumatología, 1992: 282 - 289.*
18. Lane NE, Buckwalter JA. *Exercise: a cause of osteoarthritis ?* *Rheum Dis North Am 1993;*

- 19: 617–33.
19. Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *Br J Rheumatol* 1993; 32: 366-70.
 20. Sambrook P, Naganathan V. What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11 (4): 695-710.
 21. Mcalindon T, Felson DT. Nutrición: Factores de riesgo para la artrosis. *Ann Rheum Dis* 1998; 1: 12-5.
 22. Roos H, Lindberg H, Gardsell P, Lohmander LS, Wingstrand H. The prevalence of gonarthrosis and its relation to meniscectomy in former players. *Am J Sports Med* 1994; 22: 219-22.
 23. Altman RD. Classification of disease :osteoarthritis. *Seminars in Arthritis Rheumatism* 1991;20: 40-47.
 24. Martel – Pelletier J, Di Batista J, Lajeunesse D. Biochemical Factors in Joint Articular Tissue Degradation in Osteoarthritis. En: Reginster JY, Pelletier JP, Martel – Pelletier J, Henrotin Y (eds.) *Osteoarthritis , Clinical and Experimental Aspects*, Berlin; Springer , 1999:156 - 87.
 25. Ruiz, PB, Monfort Faure J. Etiología, clasificación y epidemiología de la artrosis. En: Ruiz AA, Gracia Alvaro JM, Andreu Sanchez JL, Blanch Rubió, Collantes Estevez E, Martínez, JC, Gratacós Masmitja J, Laffón Roca A, Martín Mola E, Martínez Taboada V, Rodríguez Lozano C, Tornero Molina J. (eds). *Manual S.E.R De Las Enfermedades Reumáticas*. Sociedad Española de Reumatología, 2000 Madrid; Ed. Med. Panamericana 463- -75.
 26. Urban JG. The chondrocyte: a cell under pressure. *Br J of Rheumatol* 1994; 33: 901-8.
 27. Burr DB. The importance of subchondral bone in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:256-62.
 28. Babini JC, Arturi AS, Marcos JC. Osteoarthritis. Generalidades y Manifestaciones Clínicas. En: Maldonado Cocco JA, Citera G, Paire S. (eds.) *Reumatología*. 2000; Buenos Aires. AP Americana de Publicaciones S.A. Auspiciada por SIDUS; 421-31.
 29. Reginato AJ. Manual para el estudio del Líquido Sinovial, Bursal e Identificación de Cristales. Lab. Menarini. Barcelona ; 1-21.
 30. Gutfraind E. Artritis Séptica . En :Esper RJ, Mazzei JA: *Biblioteca de Medicina*. Maccagno A. Coord. . El Ateneo. Buenos Aires; 1991 IX 111-119.
 31. Lázaro MA, Reginato AJ. Estudio del líquido sinovial. En Esper RJ, Mazzei JA: *Biblioteca de Medicina*. Reumatología; Coord. Maccagno A. El Ateneo. Buenos Aires 1991; IX, 54-64.
 32. Sharif M, Saxne T, Shepstone L, et al: Relationship between serum cartilage oligomeric matrix protein levels and disease progression in osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 34: 306, 1995.
 33. Wollheim FA. Marcadores Séricos de Lesión y Reparación del Cartílago. En *Artrosis; Rheumatic Disease Clinics of North America* (edición española). Brandt KD. Ed.; Edit. Med. Panamericana Madrid 1999 425-37.
 34. Pedrosa C.S. Sistema musculoesquelético: técnicas de examen. En Pedrosa CS. *Diagnóstico por imagen. Tratado de Radiología Clínica*. Madrid: Emalsa Interamericana, Madrid, 1990;40 1222-1247.
 35. Waldschmidt JG, Braunstein EM, Buckwalter KA. Imagen de la Artrosis en la Resonancia Magnética. En *Artrosis; Rheumatic Disease Clinics of North America* (edición española). Brandt KD. Ed.; Edit. Med. Panamericana Madrid 1999 459-473.
 36. Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum* 1990 (suppl 1) 20: 42-50.

37. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparasion of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen , an acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 1919; 325:87-91.
38. Borderie D, Hemvann A, Lamerechal H, Menkes CJ, Ekindjian OG. Laboratorio de Bioquí-mica A, Instituto de Reumatología del Hospital Cochin, Paris, Francia. La Diacereína inhibe la producción de nitrosotiol en cultivo de condrocitos afectados por el proceso de osteoarthritis. 1999. 4to. Congreso Mundial de Osteoarthritis OARSI. American College of Rheumatology 63° Annual Scientific Meeting. 1999 Viena, Austria. Boston, USA.
39. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Lequesne M, Mazieres B, Vignon E. Miembros del Comité Dirigente del estudio ECHODIAH. Evaluación del efecto estructural (radiológico) de diacereína en la Osteoarthritis de cadera: un estudio controlado con placebo, con tres años de seguimiento. 4to. Congreso Mundial de Osteoarthritis OARSI. American College of Rheumatology 63° Annual Scientific Meeting. 1999. Viena, Austria. Boston, USA.
40. Pelletier JP, Yaron M, Cohn P. For the investigators in Canada and Israel Montreal, Canadá; Israel; Toussus le Noble, Francia. Tratamiento de la Osteoarthritis con diacereína: un estudio doble ciego, controlado con placebo. 4to. Congreso Mundial de Osteoarthritis OARSI. American College of Rheumatology 63° Annual Meeting. 1999 Viena, Austria. Boston, USA.
41. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P, Mc Lean B, Seidenberg B, Bologneso J, Ehrich E, Mukhopadhyay S, Daniels B. Departament of Veterans Affairs Medical Center, and Uni-versity of Utah, Salt Lake City, USA. Rofecoxib, a especific inhibitor of cyclooxygenasa 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with ostarthritis of the knee and hip. Rofecoxib Phase III Protocol 035 Study Group. 2000 *Arthritis Rheum* 2000 May;43(5):978-87.
42. Gutfraind E. Experiencia Clínica Colectiva en Argentina con el Extracto Total de los Insaponificables de Palta y Soja (IPS) en el Tratamiento de la Artrosis. *Medicina Internacio-nal*, 1998; 14;186-96.
43. Blotman F, Maheu E, Wulwik A, Caspard H, Lopez A. Rheumatology Departament, Lapeyronie Teaching Hospital, Montpellier, France. Efficacy and Safety of avocado/soybean unsaponificables in the treatment or symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Rev Rhum Engl Ed* 1997 Dec;64(12):825-34.
44. Boumediene K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou GB, Pujol JP. Avocado/soya unsaponificables enhance the expression of transforming growth beta 1 and beta 2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999 Jan;42(1):148-56.
45. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM, De Groote DD, Zheng SX, Guillou GB, Reginster JY. Bone and Cartilage metabolism Research Unit, Radioimmunoassay Laboratory, University Hospital, Liege, Belgium. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol* 1998;17(1):31-9.
46. Bassleer C, Reginster JY, Franchimont P. Effects of Glucosamine on differential human chondrocytes cultivated in clusters. *Rev Esp Reumatol* 20 (suppl-1);95, 1993.
47. Jimenez SA, Dodge GR; The effects of glucosamine sulfate on human chondrocyte gene expression. Abstract submitted to the ILAR Congress, Singapore, 1997.
48. Reginster JY, Deroisy R, Paul I, Lee RL, Henrotin Y, Giacovelli G, Dacre J, Rovati LC, Gosset C. Glucosamine sulfate significantly reduces progression of knee osteoarthritis over

- 3 years: a large randomised, placebo-controlled, double-blind, prospective trial. *Arthritis Rheum*. 1999(suppl) sep; 42(9) 1975.
49. Piperno M, Reboul P, Heliou Le Graverand MP, Peschard MJ, Annel Richard M, Vignon E. Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 2000 May; 8(3):207-212.
 50. Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. Department of Pharmacy, School of Pharmacy, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, USA. *Rheum Dis Clin North Am* 2000 Feb; 26(1):1-11.
 51. Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Delio SD. Effect of Glucosamine Hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. Mount Sinai Hospital Rheumatic Disease Unit, University of Toronto, Ontario, Canada.
 52. Pipitone VR. Condroprotección con Condroitín Sulfato. Departamento de Reumatología de la Universidad de Bari, Bari, Italia. *Drugs Exptl Clin Res* 1991 XVII(1)3-7.
 53. Leeb BF, Schweitzer H, Montog K, et al: A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 41:S 198, 1998.
 54. Morreale P, Manupulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 23:1835, 1996.
 55. Uebelhart D, Thonar E, Delmas P. et al. Efectos del sulfato de condroitina oral sobre el progreso de la Osteoartritis de rodilla: estudio piloto. *Osteoarthritis and Cartilage* 1998 (6), (supplement A), 39-46. 1998 Osteoarthritis Research Society.
 56. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin Sulfate of the Knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. 2001; 28:173-81.
 57. Balazs EA, Delinger JL: Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheum* 20 (suppl 39); 3-9, 1993.
 58. Lussier, A, Bellamy N. Viscosupplementation as a treatment option in the management of osteoarthritis. *J Clin Rheum: Vol 5 No. 6 (suppl)* 1999.
 59. Payne MW, Petrella RJ. Viscosupplementation effect on proprioception in the osteoarthritic knee. *Arch Phys Med Rehabil* 2000 May; 81(5): 598-603.
 60. Altman Rd, Moskowitz R. A Randomized clinical trial of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee: a summary. *Am J Orthop* 1999 Nov; 28 (11 suppl); 3-4.
 61. Marshall KW. Intra-articular Hyaluronan therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2000 sep; 12(5):468-74
 62. Watterson JR, Esdaile JM. Viscosupplementation: therapeutic mechanisms and clinical potential in osteoarthritis of the knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2000 Sep-Oct; 8 (5): 277-84.
 63. Möller Parera I, Larrea Gayarre A, Roig Escofet D. Et al. Un estudio de seguimiento multicéntrico en pacientes con gonartrosis tratados con inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico. *Rev Esp Reum* 2000; 27-8:337-345.
 64. Haddad FS, Garbuz DS, Chambers GK, Jagpal TJ, Masri BA, Duncan CP. The expectation undergoing revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001 Jan; (1):87-91.
 65. Jones CA, Voaklander DC, Johnston DW, Suarez-Almazor ME. The effect of age on pain, and quality of life after total hip and knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 2001 Feb 12; 161(3): 454-460.
 66. Scali JJ, Intraarticular Hialuronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: a long

- term study. *European Journal of Rheumatology and inflammation* 1995;15:57-62.
67. Ghosh P., Mechanism of action on Hyaluronan in OA: Influence of molecular weight. Symptom and structure modification with intra-articular Hyaluronan in OA. Satellite Symposium FIDIA. EULAR2001. Praga 13-16 junio, 2001.
 68. Pavelka K., Review of symptom-modifying data on Hyalgan®. Satellite Symposium FIDIA. EULAR2001. Praga 13-16 junio 2001.
 69. Jubb R.W., A multi centre study on structure modification with YALGAN® in osteoarthritis. Satellite Symposium FIDIA. EULAR2001. Praga, 13-16 junio 2001.
 70. Moskowitz R. W. Are all intra-articular hyaluronans the same?. Satellite Symposium FIDIA. EULAR2001. Praga, 13-16 junio 2001.
 71. Reginster J. Y., Deroise R., Rovati I C., Lee R.L. Et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet* Saturday 27 January 2001. Vol 357 Nº 9252, pag. 251-256.
 72. Nckenna F., Borenstein D., Wendt H., et al. Celecoxib versus Diclofenac in the Osteoarthritis of the knee. A placebo-controlled, double-blind comparison. *Scandinavian Journal of rheumatology*. 2001; 30:11-18.
 73. Tyndall A., Hasler P. Non steroidal antiinflammatory drugs into the 21st century-new paradigms, opportunities and questions. ©2000 EULAT, Zurich.
 74. Vignon E., Results of ECHODIAH study in hip osteoarthritis. Beyond symptom modification. Diacerein, a specific anti-osteoarthritis drug. Negma/Transbussan Satellite Symposium. EULAR Congress 2001. Praga, 13-16 junio 2001.