

ARTROSIS. ETIOPATOGENIA Y TRATAMIENTO

ETIOLOGY AND TREATMENT

Miguel María Sánchez Martín

Académico de Número

Correspondencia: c/Regalado, 13, 6º. 47002 Valladolid

Comunicación presentada el 2 de Mayo de 2013.

An Real Acad Med Cir Vall 2013; 50: 181-203

RESUMEN

La artrosis es afección crónica que causa incapacidad en sujetos mayores. Considerada de siempre como “desgaste” degenerativo de la articulación, recientemente se ha demostrado que tiene un componente inflamatorio con incremento de actividad de citoquinas y quimoquinas en el tejido articular que dirigen la degeneración enzimática de la matriz. Este artículo revisa las vías actuales de valoración del avance artrósico y los factores que lo potencian, las estructuras afectadas que probablemente son causantes del dolor, los nuevos avances de la genética en esta enfermedad y la evaluación de tratamientos antiguos y nuevos. A pesar de intensa investigación de laboratorio y clínica, no existe ninguna terapia modificadora de artrosis. Como la enfermedad progresa de manera inexorable, las operaciones de cirugía ortopédica juegan un papel importante en su tratamiento, al inicio y más adelante, cuando más tarde se produce destrucción de la articulación. La cirugía también puede tener un papel preventivo antes del comienzo de la artrosis.

Palabras clave: Artrosis, osteoartritis.

SUMMARY

Osteoarthritis is the most common cause of chronic disability in older adults. Although classically considered a “wear and tear” degenerative condition of articular joints, recent studies have demonstrated an inflammatory component to osteoarthritis that includes increased activity of a number of cytokines and chemokines in joint tissues which drive production of matrix degrading enzymes. This article reviews current ways of assessing osteoarthritis progression and what factors potentiate it, structural abnormalities that probably produce pain, new understanding of the genetic of osteoarthritis, and evaluations of new and old treatments. Despite intensive laboratory and clinical investigation, there are no proven disease-modifying therapies for osteoarthritis. Since the disease may progress inexorably to joint destructions, orthopedic surgical procedures have an important role in the management of osteoarthritis. Surgery is deployed both early in the course of disease as well as later when joint destruction occurs. Surgery may also have a preventive role prior to the onset of osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis.

CAUSAS

Varias causas y procesos fisiopatológicos contribuyen a la progresión de la enfermedad articular degenerativa o artrosis, y sirven como desencadenantes de su comportamiento, así como para intervención farmacológica. Tales son edad, sexo, traumatismos, sobreutilización, genética y obesidad, y cada uno contribuye al progreso de lesión en diferentes compartimentos de la articulación. Actúan como indicadores que ponen en marcha procesos bioquímicos anormales que afectan al cartilago, hueso y sinovial, proporcionando a la larga los aspectos característicos de la artrosis, es decir, degeneración del cartilago articular, formación de osteofitos, esclerosis subcondral, degeneración meniscal, lesión de la médula ósea y proliferación sinovial¹.

Predisposición genética

Debido a la frecuencia de artrosis en la población general y de su amplia heterogeneidad clínica, la exacta contribución genética a la patogenia de la artrosis ha sido difícil de analizar. Incluso, parece claro que a la frecuencia y severidad de la artrosis pueden contribuir múltiples factores genéticos, y que éstos pueden diferir según la articulación concreta (mano, cadera, rodilla, columna), y sexo y raza. Hay también evidencia de que, teniendo en cuenta la variedad de genes candidatos que predisponen a la artrosis, pueda existir un efecto de suma de genes individuales en el desarrollo de la enfermedad².

El comienzo precoz de artrosis se ha relacionado con varios genes que codifican proteínas de la matriz extraarticular del cartilago. Las formas heredadas de artrosis, además de señalar mutaciones en el colágeno tipo II, pueden estar causadas por mutaciones en otros genes diferentes, como los que codifican colágeno tipo IV, V y VI, y COMP (matriz proteica de cartilago oligomérico); pero también hay proteínas no estructuradas: proteína 3 rizada (*frizzled-related proteína 3*), asporina y genes como el factor von Willebrand. La asociación con el factor de diferenciación de crecimiento (GDF)-5 ha sido confirmada en amplios metanálisis, pero no en otros anteriores. El cromosoma 2q es posible que ampare a varios genes: 2 genes IL-1 (alfa y beta) y codifique el antagonista del receptor IL-1 (IL1RN) localizado en el cromosoma 2q13, asociado con la artrosis primaria de rodilla, pero no de cadera. La variante de tipo haplo de IL1RN, a nivel de agravación radiográfica de artrosis, una cicloxigenasa, la variante (COX)-2, en la agravación de la artrosis de rodilla. Todas estas asociaciones subrayan el papel de líneas inflamatorias en la patogenia de la artrosis de rodilla.

Edad

La edad es un factor de riesgo muy en relación con la artrosis por lo cual resulta esencial conocer las alteraciones que ocurren con la edad. Además del estrés mecánico sobre el cartilago articular, puede proceder de la alteración con la marcha, debilidad muscular, cambios en la propiocepción, así como del peso del cuerpo. Por otra

parte, las alteraciones morfológicas con la edad suelen deberse a reducción de los condrocitos en el mantenimiento y reparación del cartílago articular debido a que disminuye su actividad mitótica y de síntesis, a los factores de crecimiento anabólicos y a la menor síntesis, y a grandes proteoglicanos agregados, uniforme y menor proteínas que tengan función de actuación. También la edad predispone a apoptosis de condrocitos debido a que niveles de expresión de genes proapoptoicos específicos son mayores en el cartílago con la edad.

Condrocitos

Normalmente, en el cartílago articular adulto hay poco o ningún turnover celular, de manera que se piensa que los condrocitos son células de vida larga y, por tanto, pueden acumular cambios durante muchos años. Por otra parte las células que envejecen son reemplazadas por diferenciación a partir de un *pool* local de células progenitoras, pero en el cartílago articular adulto no parece que tal exista. No obstante, el tejido de la artrosis puede tener inclusiones procedentes de otros tejidos (sinovial, médula ósea) que abren camino al cartílago cuando se encuentra seriamente lesionado. Pero aunque existiera un *pool* local de células que envejecen, se encuentran dañadas o muertas en el cartílago articular³.

Con la edad disminuye el número de condrocitos en el cartílago, estimándose en un 30 por ciento su densidad disminuida entre los 30 y 70 años en la cadera humana⁴. En la rodilla humana, esta pérdida se estima en un 5 por ciento. Con la edad aumenta la apoptosis de condrocitos del cartílago⁵. Los condrocitos muestran acortamiento del telómero con el envejecimiento, y también por acción extrínseca a consecuencia de acción crónica por daño oxidativo de activación de oncogenes, y por inflamación.

Sin embargo, el envejecimiento se produce por imposibilidad de división celular y también por alteración fenotípica de células denominadas “fenotipo secretorio del envejecimiento”⁶. Este fenotipo se caracteriza por mayor producción de factores de crecimiento como EGF. La acumulación de células puede contribuir al envejecimiento tisular y, teniendo en cuenta la producción incrementada de citoquinas y MMP en el cartílago artrósico, se puede relacionar el envejecimiento con el desarrollo de artrosis (tabla 1).

El envejecimiento también está en relación con la capacidad de los condrocitos para responder a los factores de crecimiento -que disminuye- con lo que se contribuye a desequilibrar la actividad anabólica/catabólica en artrosis; con la edad la respuesta a IGF-1 disminuye⁷ debido a alteración de señalización celular, lo cual juega un papel en la muerte celular con la edad.

Matriz cartilaginosa

También la matriz cartilaginosa participa en los cambios artrósicos, lo cual está demostrado en la superficie articular del fémur y rótula, es decir, que se produce pérdida de matriz del fémur y rótula, con la edad debido a pérdida de células, de actividad de factor de crecimiento y a menor contenido en agua. El agua representa nor-

malmente del 70 al 80 por ciento del cartílago, que se controla en parte por agregcan (proteoglicanos abundante en el cartílago), que tiene cadenas de glicosaminoglicanos altamente sulfatados cargados negativamente y, por tanto, muy hidrófilo y responsable de la elasticidad del cartílago. Todo esto ocurre con la edad.

Posiblemente lo que se ha estudiado mejor en el cartílago es la acumulación del producto final desarrollado por glicación; esto en el cartílago de la rodilla parece que juega su papel en la aparición de artrosis⁸.

Cambios de edad	Contribución a artrosis
Acumulación de células de fenotipo secretor de envejecimiento	Aumento de citoquina y MMP que estimulan la degradación de la matriz
Estrés/daño oxidativo	Mayor susceptibilidad de muerte celular y disminución de síntesis de matriz
Destrucción de nivel de factor de crecimiento y de menor respuesta	Disminución de síntesis de matriz y reparación
Incremento en formación de AGE	Tejido friable con mayor fallo a fatiga
Mayor tamaño de agregcan e hidratación del cartílago y mayor clivaje de colágeno	Menor elasticidad y fuerza tensil
Mayor calcificación de la matriz	Alteración de propiedades mecánicas y posible activación de señalización inflamatoria

Tabla 1. Cambios articulares con la edad y su contribución al desarrollo de artrosis. (MMMP, metaloproteinasas de la matriz; AGE, productos finales de glicación avanzada). Según Anderson AS y Loeser RF. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24: 15-26.

Estrés y daño oxidativo

Los condrocitos articulares humanos activamente producen diferentes formas de ROS (especies de oxígeno reactivo endógeno), también conocidos como “radicales libres”: superóxido, radical hidroxílico, peróxido de hidrógeno y óxido nítrico.

Debido al lento turnover de células y matriz en el cartílago, acaba produciéndose exceso de ROS, que se acumula y lo dañan con el tiempo. Su incremento determina lesión de DNA en el cartílago, incluso en el DNA mitocondrial⁹, que puede afectar a la vitalidad celular y a la producción de matriz. El estrés oxidativo contribuye también al envejecimiento del fenotipo de los condrocitos; también el exceso de ROS puede determinar resistencia al IGF-1 en los condrocitos de la artrosis.

El aumento de ROS participa de manera importante en la aparición de artrosis. Los variados mediadores inflamatorios pueden estimular mayor producción de ROS (IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa y otras quimoquinas) y éste, a su vez, la producción de MMPs (metalproteinasas de la matriz).

Está demostrado que el empleo de antioxidantes generales y vitaminas antioxidantes tienen escaso efecto favorable para disminuir la artrosis.

Obesidad

La obesidad es otra causa importante de artrosis. Probablemente la causa principal que conduce a degeneración articular sea el incremento de fuerzas mecánicas en las articulaciones de carga. Así, la mayor parte de obesos presenta deformidad en varo de las rodillas, lo cual incrementa las fuerzas que actúan en el compartimento femorotibial interno, acelerando el proceso degenerativo.

El descubrimiento de la proteína leptina puede tener importancia en el comienzo y progresión de la artrosis; además, factores derivados de los adipocitos (IL-6 y proteína C reactiva) parecen ser procatabólicos para los adipocitos.

En la fase monopodal de la marcha una fuerza de 3 a 6 veces el peso del cuerpo se transmite a la rodilla y de 3 veces en la cadera; fuerzas que se incrementan varias veces en las actividades de impacto (correr, saltar, etc.). Por tanto, todo aumento de peso corporal del paciente puede grosso modo multiplicarse por estos factores para hacer pasar el exceso de fuerza a través de la rodilla cuando una persona camina, aumentando el estrés sobre el cartílago articular, dando lugar eventualmente a la aparición de osteofitos periarticulares (para distribuir el incremento de fuerzas), para terminar con el cierre del espacio articular. Este círculo vicioso, si no se controla, acaba obliterando el espacio articular.

Mal alineamiento

Se discute si el mal alineamiento articular da lugar a artrosis; no obstante, existe evidencia de que deformidades en varo y valgo son importantes en el agravamiento de la enfermedad en la rodilla¹⁰ y se puede asegurar que mucho del efecto de la obesidad sobre el deterioro del compartimento interno de la rodilla se explica por la angulación en varo, de forma que repercute en la nutrición del cartílago o alterando la distribución de la carga y, consecuentemente, la alteración de la composición bioquímica del cartílago.

Sexo

Aunque la artrosis es discretamente más frecuente en el varón, la artrosis es más frecuente en la mujer después de la cincuentena, especialmente en la rodilla, habiéndose atribuido a la falta de estrógenos. Los condrocitos articulares tienen receptores de estrógenos funcionantes y está comprobado que éstos pueden tener menor regulación de la síntesis de proteoglicanos. No obstante, la relación entre falta de estrógenos y artrosis femenina es inconsecuente.

PATOGENIA Y PROGRESIÓN

La artrosis es una afección multifactorial, si bien las alteraciones patológicas tienen características comunes, cualesquiera que sea la situación de un sujeto concreto: degradación del cartílago articular que se inicia en la superficie articular y avanza hasta la pérdida completa del mismo; esclerosis subcondral, formación de osteofitos periféricos y cierto grado de inflamación sinovial, alteración de ligamentos y meniscos (rodilla) e hipertrofia capsular. En algunos individuos, bajo el hueso subcondral pueden existir lesiones de la médula ósea y, en personas mayores, calcificación de cartílago y meniscos. La alteración de los tejidos blandos es responsable del dolor en la artrosis³.

El comienzo de la enfermedad es difícil de estudiar salvo en algunos casos, como después de un traumatismo articular. En el resto -la mayoría- los síntomas aparecen cuando la lesión articular es marcada, habitualmente después de 50 a 60 años; en algunas mujeres al comienzo de los 40. Esto es lo que ha orientado a estudiar los comienzos de la artrosis mediante biomarcadores biológicos y radiográficos (RNM), que se está acometiendo.

A nivel celular y tisular todo comienza por un desequilibrio entre síntesis y degradación de la matriz cartilaginosa; la matriz es responsable de ambas funciones¹¹. Su función se encuentra regulada por señales generadas por citoquinas, factores de crecimiento y la misma matriz. Al inicio, la síntesis de matriz aumenta, con incremento de expresión de la forma fetal del colágeno tipo II (tipo IIA), tipo III y de fibronectina; también como de los proteoglicanos con tipos acelerados de sulfatación. Progresivamente, la degeneración sobrepasa la síntesis de la matriz debido a señales inflamatorias y catabólicas excesivas antiinflamatorias y anabólicas (figura 1). Las citoquinas proinflamatorias son IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa, por citar unas pocas. Su presencia indica que la artrosis es más inflamatoria de lo que se pensaba. Este exceso de señales inflamatorias inhibe la síntesis de la matriz y promueve una excesiva producción de enzimas que la degradan, como metaloproteinasas (MMPs), agreganasas y otras proteasas. A medida que la artrosis se desarrolla, los condrocitos asumen un fenotipo hipertrófico caracterizado por producción de colágeno tipo X, fosfatasa alcalina y matriz-metaloproteína (MMP)-13 (colagenasa).

En la evolución de la artrosis se ha observado muerte de condrocitos, pero no está claro si es al principio o más tarde. En cualquier caso, se produce disminución en número de los mismos, especialmente en la zona superficial del cartílago, reuniéndose en racimos o *clusters*, incapaces de mantener la matriz porque tienen escasa capacidad de respuesta a estímulos del factor de crecimiento, lo que da lugar a un desequilibrio entre síntesis y degradación de la matriz.

En contraste con la pérdida de matriz, el hueso subcondral presenta aumento de producción de matriz dando lugar a engrosamiento (esclerosis subcondral, radiológica). La correlación de estas lesiones con las zonas de carga excesiva en la rodilla

(lado interno en genu varum, lado externo en genu valgum), hace pensar en una respuesta mecánica.

La sinovitis de la artrosis es variable, lo que hace pensar que ocurre en un tipo de personas. El estudio del líquido sinovial muestra presencia de citoquinas inflamatorias que podrían estar implicadas en estimular la destrucción del cartílago y de otros tejidos (meniscos y ligamentos). La importancia de la inflamación es siempre menor que en la artritis reumatoide, si bien juega su papel en ambas enfermedades.

Una vez establecida a grandes rasgos la fisiopatología de la artrosis, ahora se presenta la patobiología en su intimidad¹.

Cartílago

Los condrocitos se encuentran sometidos a estrés mecánico y osmótico, ya que actúan como sensores de ambos tipos, alterando su metabolismo y respondiendo a cambios fisicoquímicos en el microambiente. Por ello, la iniciación y perpetuación de la artrosis se encuentra ampliamente mediatizada por vías de actuación bioquímicas, a pesar de que la obesidad y el mal alineamiento articular sean causas definidas. Estos sensores se encuentran en forma de varios canales de iones transportadores de sulfato e integrinas. Se han observado alteraciones en la expresión genética y aumento de producción de citoquinas inflamatorias en respuesta a estrés mecánico; esto ha abierto la posibilidad de que estas proteínas sirvan de puntos de actuación con medicamentos de la artrosis modificando la enfermedad.

Degradación del cartílago

Por acción de enzimas proteolíticas se degradan los proteoglicanos (agrecanasas) y el colágeno (colagenasas) que llevan a la pérdida de matriz del cartílago articular. El cartílago original se resquebraja por acción de metaloproteinasas de la matriz (MMP)-1, MMP-8 y MMP-13; esta última es la más importante por su preferencia para degradar el colágeno tipo II, y además la expresión MMP-13 se encuentra incrementada en artrosis. El desarrollo del fenotipo del condrocito hipertrófico es una alteración, con características de producción incrementada de MMP-13, colágeno tipo X y fosfatasa alcalina.

Las agrecanasas pertenecen a una familia de proteasas extracelulares conocidas como ADAMTS (desintegrin y metaloproteasa con motivo trombospondin). Las enzimas más importantes en la destrucción articular son ADAMTS-4 y ADAMTS-5.

La interleuquina-1 (IL-1) estimula la síntesis y secreción de muchas enzimas que degradan el cartílago (colagenasa, estromelisin y gelatinasa latentes) y el activador del plasminógeno tisular.

Síntesis de cartílago

Se investigan agentes anabólicos para restaurar el cartílago. Entre otros se encuentran las proteínas óseas y morfogénicas, el factor-1 de crecimiento insulinoide, TGF beta crecimiento del fibroblasto. Algunos como las BMPs (proteínas óseas mor-

fogénicas) tienen capacidad para revertir las respuestas catabólicas de IL-1. Por el contrario, los condrocitos normales expuestos a IL-1 o condrocitos de la artrosis, muestran escasa respuesta a los factores de crecimiento.

Inflamación

Las líneas de actuación bioquímicas que se activan en la artrosis son los clásicos mediadores inflamatorios, fundamentalmente IL-1 beta y el factor de necrosis tumoral TNF-alfa, que de manera autocrina/paracrina inducen los condrocitos a producir proteasas, quimoquinas, óxido nítrico y eicosanoides, como prostaglandinas y leucotrienos. Su acción dentro del cartílago es estimular líneas catabólicas, inhibir síntesis de matriz y promover apoptosis celular. Por tanto, los mediadores inflamatorios perpetúan la progresión de la enfermedad y, por tanto, representan puntos de ataque para modificar la enfermedad.

La artrosis establecida tiene como característica el aumento de producción de citoquinas proinflamatorias, como IL-1beta TNF-alfa y por los condrocitos articulares; ambas disminuyen la síntesis del colágeno y proteoglicanos y aumentan la liberación de agregan mediante inducción de proteasas degradativas; también inducen los condrocitos y células sinoviales a producir otros mediadores, como IL-8, IL-6, óxido nítrico y prostaglandinas E2. Ambas son sintetizadas intracelularmente como precursores, convertidos mediante desdoblamiento proteolítico en sus formas maduras por caspasas y liberadas fuera de la célula en sus formas activas. El cartílago artrósico es también asiento de aumento de producción de quimoquinas C-X-C y C-C.

Los condrocitos del cartílago artrósico humano explantados expresan COX-2 y producen espontáneamente prostaglandinas E-2, que disminuyen la síntesis de proteoglicanos y potencian la degradación de agregan y colágeno tipo II. La variante COX-2 se asocia con mayor riesgo de artrosis de rodilla.

Entre los mediadores inflamatorios se encuentran el oxígeno y los radicales libres derivados del nitrógeno que promueven la adiposis del condrocito.

El óxido nítrico es un importante factor catabólico producido por condrocitos en respuesta a citoquinas proinflamatorias como IL-1beta TNF-alfa y juega su papel en perpetuar la destrucción del cartílago artrósico. El óxido nítrico ejerce múltiples actuaciones sobre los condrocitos que promueven la degradación del cartílago articular: inhibición de síntesis de colágeno y proteoglicanos, activación de metaloproteinasas, aumento de susceptibilidad a la lesión por otros oxidantes como el peróxido de hidrógeno, y apoptosis. Pero también el óxido nítrico y sus derivados tienen un papel protector debido a que la actividad de proteasas y degradación de proteoglicanos se refuerza cuando se bloquea la producción de óxido nítrico, lo cual sugiere que cierto nivel de estas moléculas puede ser necesario para mantener sana la articulación, y que la supresión farmacológica completa puede ser perjudicial.

Hueso

Se ha difundido que los osteofitos son la consecuencia de la penetración de vasos sanguíneos en las capas basales del cartílago degenerado o también como resultado de fracturas por estrés consolidadas anormalmente a nivel de las trabéculas subcondrales, cerca de los bordes de la articulación.

La esclerosis subcondral se pretende que sea consecuencia de cargas excesivas, causantes de microfracturas en las trabéculas subcondrales que consolidan y se remodelan.

Las lesiones de la médula ósea y su relación con la progresión artrósica se ha explicado en parte por su asociación con el alineamiento del miembro. Su naturaleza histopatológica no está aclarada y es probable que microfracturas, quistes y necrosis avascular puedan contribuir a los hallazgos obtenidos con resonancia magnética.

Sinovial

Mediante artroscopia se han comprobado alteraciones proliferativas e inflamatorias localizadas hasta en el 50 por ciento de pacientes artrósicos, y que la sinovial activada produciría proteasas y citoquinas que hacen progresar la enfermedad. Productos de destrucción cartilaginosa pueden provocar la liberación de colagenasa y otras enzimas hidrolíticas desde células sinoviales y macrófagos. Este proceso inflamatorio sinoviales IL-1beta TNF-alfa sinoviales como probables contribuyentes a la cascada degradativa.

Biomarcadores

Son importantes avances para revelar nuevos aspectos de la patogenia y progresión de la enfermedad artrósica.

Biomarcadores radiográficos

El posible valor de la resonancia magnética se traduce en que la presencia de lesiones de las médulas ósea, y afectación meniscal predicen a los pacientes con artrosis de rodilla el alto riesgo de que su enfermedad progrese, sustituyendo a la radiografía convencional, como medida de mayor sensibilidad¹². Además, estudios potenciados con gadolinio detectan cambios bioquímicos de las proteínas de la matriz extracelular en el cartílago, que pueden demostrar a corto plazo (4 a 6 semanas) que el tratamiento restablece el metabolismo normal del condrocito.

Biomarcadores bioquímicos

Con igual intención se han descrito cinco grupos de biomarcadores para estudiar diferentes aspectos de la artrosis, desde investigación en ciencia básica a ensayos clínicos: peso de enfermedad, investigación, pronóstico, eficacia de intervención y diagnóstico¹³.

Patogenia del dolor

La artrosis se acompaña de dolor aparentemente con la actividad física, como subir y bajar escaleras, permanecer mucho tiempo de pie (rodilla), para desaparecer al menos al principio con el reposo en cama; es una descripción simple del dolor. Lo mejor es considerar que existen varios tipos de dolor: crónico y agudo. El dolor crónico es constante, sordo, se soporta relativamente o limita la actividad del paciente. El dolor agudo se presenta de manera inesperada, bruscamente, ocurriendo en estadios avanzados de la enfermedad.

Generalmente, el dolor de la artrosis, al comienzo, es intermitente, se resuelve espontáneamente, pero a medida que transcurre el tiempo, se agrava, se hace crónico, con crisis agudas intercaladas. Por otra parte, esto influye en el paciente que se deprime, tiene problemas para dormir, lo cual hace que el dolor se potencie.

El dolor de tipo funcional ocurre cuando la persona que lo sufre altera su comportamiento evitando la parte que afecta a su cuerpo, como la llamada cojera antiálgica en artrosis de cadera en que se evita la carga. Pero el dolor de la artrosis es habitualmente no funcional. Las alteraciones articulares que crea la sinovitis tiene a su vez repercusión sobre los estímulos desde el sistema nervioso periférico creando alteraciones periféricas, y luego centrales en el proceso del dolor. El dolor disfuncional en pacientes artrósicos da opción a ser tratado solamente en aliviarlo mediante analgésicos potentes y moleculares que bloquean el dolor.

En etapas avanzadas, el dolor es constante, severo, necesitando de actuación quirúrgica; las alteraciones artrósicas entonces son avanzadas.

A veces el paciente tiene sensación de inestabilidad o de fallos articulares, o sensación de desplazamiento, dando lugar a caídas especialmente en artrosis de rodilla; cuando es bilateral crea marcada importancia funcional. En la rodilla, el cuádriceps, estabilizador principal, se atrofia; de ahí la necesidad de realizar ejercicios de potenciación muscular y de equilibrio en estos pacientes. Los fallos articulares se producen sobre todo con cambios bruscos en la dirección de la marcha.

¿Pero cuál es el origen del dolor? Como el cartílago carece de inervación tienen que ser otras estructuras articulares “sensibles” de donde parta el estímulo doloroso en la artrosis: sinovial, ligamentos a nivel de sus inserciones (rodilla), hueso, músculo, borde periférico de los meniscos.

Cuando se explora con resonancia magnética la rodilla de pacientes artrósicos, con frecuencia se observan lesiones en la médula ósea escasamente circunscritas; se discute su relación con el dolor, aunque el dolor de comienzo se relaciona con esta lesión¹⁴.

Otro hecho relevante en el dolor de rodilla es la sinovitis y derrame articular, también comprobado con resonancia magnética; la disminución de sinovitis reduce el dolor.

Finalmente el dolor de rodilla en artrosis puede proceder de estructuras periarticulares: tendón del semimembranoso, ligamentos laterales, bursitis, bursitis de la pata de ganso, síndrome de la banda iliotibial o quiste sinovial tibioperoneo.

TRATAMIENTO

Introducción

La enfermedad articular degenerativa o artrosis es la forma de artritis (osteoartritis) que sigue siendo una de las pocas enfermedades crónicas de la edad en que hay poco o apenas tratamiento efectivo. Produce más incapacidad de movilidad en las personas mayores que cualquier otra enfermedad. La artrosis de rodilla afecta a cerca del 12 por ciento de personas de 60 o más años y, a pesar de los avances médicos, para muchos sigue siendo una causa importante de dolor e incapacidad funcional. La artrosis de cadera es menos frecuente que la de la rodilla, y bastante incapacitante; y la artrosis de la mano también causa dolor y limitación funcional en una gran proporción de personas mayores. Se piensa en la posibilidad de que la frecuencia de la artrosis se doblará de aquí al año 2020¹⁵.

Las opciones actuales de tratamiento -dentro de una orientación de tratamiento global del paciente- deberían atender no sólo los síntomas, información y autotratamiento; también se recomiendan medidas no farmacológicas como ejercicio, terapia manual, pérdida de peso y electroterapia. Las medidas farmacológicas se podrían reducir a paracetamol y aines tópicos. La sustitución articular se reserva a pacientes en que, habiéndose tratado con todo lo anterior, sigue evolucionando su enfermedad y creando una repercusión importante en su calidad de vida. Esto refleja una situación general que buscan las terapias actuales para aliviar los síntomas, pero no están dirigidas a tratar la enfermedad en sí misma. De ahí la necesidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas entre las que destaca la ingeniería tisular que ofrece soluciones posibles a largo plazo en reparación biológica o regeneración de los tejidos articulares degenerados mediante tecnología pionera de trasplante de células autólogas o técnicas de estimulación de la médula ósea (por ejemplo, microfractura). Las terapias celulares, como las que utilizan las denominadas en nuestro país “células madre” (*mesenchymal stem cells*, MSCs), no sólo se dirigen a problemas estructurales sino también influyen en la inmunomodularidad y en aspectos antiinflamatorios de la enfermedad¹⁶.

Tratamiento médico

Aines e inhibidores de ciclooxigenasa-2

El tratamiento básico durante años ha sido a base de medicamentos antiinflamatorios y analgésicos, como paracetamol. Mediante amplios estudios multicéntricos se ha comprobado que esto es refutable, demostrándose de manera inequívoca que tanto antiinflamatorios como inhibidores de ciclooxigenasa (COX-2) son más eficaces para tratar el dolor y la limitación funcional que el paracetamol. Pero la relativa

eficacia de los antiinflamatorios debido a la toxicidad de muchos aines e inhibidores de COX-2, se acompañan de importante riesgo de tipo cardiovascular y cerebral cuando se mantienen durante mucho tiempo. El diclofenaco deberá evitarse por ello y la única droga segura desde el punto de vista cardiovascular es el naproxeno.

Los aines también crean problemas gastrointestinales. Por ello es conveniente utilizarlos a bajas dosis o sólo en casos de necesidad (tabla 2). En varios metanálisis se presentan estudios comparados sobre los efectos gastrointestinales de estos medicamentos (tabla 3)¹⁷⁻¹⁹.

1. Utilizar aines a dosis bajas e intermitentes
2. Evitar utilizarlos en pacientes con <i>Helicobacter pylori</i> sin tratar
3. Evitar combinarlos con corticoides y aspirina
4. Utilizar inhibidores de bomba de protones (doble dosis de bloqueador de H2 o misoprostol) como alternativa
5. Seleccionar aines/ciclooxigenasa-2 benignos
6. No utilizar en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal por úlcera y cirugía gastrointestinal alta

Tabla 2. Estrategia para evitar problemas gastrointestinales con aines.

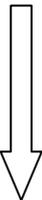
Más seguro	Salicilatos no acetilados (por ej. Salsalato)
	Nabumetone
	Colecoxib
	Ibuprofeno
	Diclofenaco
	Sulindac
	Naproxeno
	Indometacina
	Ketoprofeno
Mayor riesgo	

Tabla 3. Riesgo gastrointestinal de aines/ciclooxigenasa-2 desde el más seguro al de mayor riesgo.

En aplicación tópica los aines tienen su indicación. Mason y cols.²⁰ publican una revisión sistemática y metanálisis comprobando que cuando se administran aines (especialmente diclofenato en gel o solución, tópicamente) en la proximidad de una articulación, como la parte alta de la rodilla, este medicamento se puede encontrar en la sinovial y el cartilago articular. También se ha comprobado que su eficacia es me-

nor que cuando se administran por vía oral. Su mayor ventaja es que no tienen efectos colaterales gastrointestinales, renales, y de presión sanguínea, que administrados por vía oral.

Rehabilitación

Se incluyen aquí la aplicación de ortesis y encintado (*taping*), calzado ortopédico y ejercicios.

Ortesis y taping. Las ortesis que se proponen inmovilizan la articulación, aliviando el dolor, o realineando una articulación con angulación anormal (*genu varum*). También se sugiere que mejora el *input* neurosensorial alterado en la articulación, mejorando así la función motora.

A nivel femorotibial la aplicación de ortesis resulta beneficioso especialmente en el *genu varum* artrósico, realineando la rodilla ligeramente, si bien no es de aplicación fácil en personas mayores.

El *taping* rotuliano alivia extraordinariamente el dolor aunque su mecanismo de acción no está aclarado. Tiene el inconveniente para el paciente de su dificultad de aplicación por el mismo y la irritación de la piel.

Zapatos ortopédicos. Algún tipo de zapatos y plantillas intentan actuar sobre el momento de adducción de la rodilla artrósica en varo durante la marcha, lo que en francés se denomina “*derobade varisante*”; no parece que alivien el dolor.

Ejercicios. El ejercicio alivia el dolor de la rodilla artrósica si bien no está exento de problemas: el efecto es discreto y muchos pacientes no tienen alivio del dolor (algunos incluso, peor); si se practican durante tiempo prolongado en casos crónicos, es malo.

¿Cómo mejorar su adaptación al ejercicio? Explicando bien el resultado de manera personalizada; ofreciendo el convencimiento de que no es perjudicial y asegurando al paciente que los efectos positivos fácilmente continuarán. Conviene prescribir el tipo de ejercicio más adaptado al paciente con el fin de que se anime y lo practique.

También en el paciente obeso el ejercicio es necesario para perder peso. En la rodilla es recomendable, si bien tiene un efecto modesto solamente para el dolor y la función.

En conjunto, el ejercicio no suele mejorar los síntomas pero es recomendable en pacientes obesos con artrosis de rodilla (tabla 4).

Tratamiento quirúrgico

A pesar de las investigaciones de laboratorio y clínicas, no hay ningún tratamiento probado que modifique la evolución de la artrosis. Como la enfermedad puede progresar de manera inexorable hacia la destrucción articular, con el consiguiente dolor y pérdida funcional, la cirugía ortopédica juega un papel importante en su tratamiento.

La cirugía tiene aplicación tanto al comienzo de la enfermedad como más tarde cuando el deterioro articular ha ocurrido; pero también juega un papel preventivo antes de que la artrosis se inicie. Por ello conviene recordar el aspecto evolutivo de la enfermedad.

- Tratamiento no farmacológico (educación, ejercicios, dieta).
- Analgésicos no opiáceos (paracetamol hasta 4 gr diarios), capsaicina tópica (crema) aplicada sobre la articulación 4 veces al día.
- Si persisten los síntomas añadir aines (ibuprofeno 600-800 mg, tres veces); inhibidores de ciclooxigenasa-2 (celecoxib 200 mg dos veces) (en pacientes con riesgo gastrointestinal superior o enfermedad ulcerosa).
- Inyección intraarticular de corticoides, 3-4 veces en 12 meses.
- Considerar inyección intraarticular de productos de ácido hialurónico.
- Glucosamina y/o condroitinsulfato en artrosis de rodilla. Si no hay respuesta en 6 meses retirar (alivio de síntomas).
- Enviar al cirujano ortopédico para posible tratamiento quirúrgico si la respuesta es mínima: desbridamiento artroscópico, osteotomía, implantación de condrocitos autólogos (ACI), sustitución articular parcial o total.

Tabla 4. Tratamiento de la artrosis.

Nuevas ideas acerca de la artrosis. Si bien el hecho dominante de la artrosis es la pérdida del cartílago articular hialino, cada vez se acepta más la opinión de que se trata de una enfermedad que afecta al conjunto de la articulación y, por tanto, a todas sus estructuras. Relativamente pronto, no sólo se altera el cartílago hialino sino también se produce desgaste y remodelamiento óseo. Parte integral es también la degeneración del fibrocartilago (meniscos y rodete cotiloideo), lo cual altera la función de reparto de cargas que realiza el fibrocartilago en la articulación, lo que provoca a su vez lesión del cartílago articular subyacente. En las zonas en que el cartílago se ha erosionado aparecen osteofitos, es decir, protrusiones de nuevo cartílago que ulteriormente se osifican, en ambos bordes de la articulación y en zonas centrales. La sinovial se hiperplasia y a veces se infiltra en su espesor de células inflamatorias; ello da lugar a secreción de líquido sinovial, causante de inflamación capsular. A su vez, ésta, a través de un reflejo medular, da lugar a inhibición completa de la activación muscular, que recorre la articulación y, por tanto, a atrofia muscular. Finalmente, la inflamación sinovial impulsa alteración del sistema nervioso periférico, con afectación del proceso de señales nociceptivas aferentes desde la articulación y zonas limítrofes.

En condiciones normales, la carga -en articulaciones de la extremidad inferior- se distribuye de manera fisiológica en la articulación con el movimiento. Cuando se

producen erosiones en el cartílago o cuando se lesionan los ligamentos de la rodilla, y el movimiento no se controla de manera fisiológica, la carga se distribuye de forma irregular. Esta sobrecarga localizada da lugar a mayor lesión y desalineamiento articular; todo ello hace progresar las lesiones de cartílago y fibrocartílago. Con el movimiento la articulación se deforma, se altera su alineamiento, lo cual facilita mayor sobrecarga, acelerando las lesiones. También los ligamentos, alterados por la sinovitis a nivel de los puntos de inserción -lo cual se ha comprobado mediante resonancia magnética-, como suele ocurrir en los ligamentos cruzados de la rodilla. La consecuencia clínica de estos hechos es la existencia de dolor e inestabilidad articular.

Dentro de la opción quirúrgica para tratamiento de la artrosis pueden considerarse tres o cuatro situaciones:

- Orientación artroscópica, con tratamiento de las lesiones que suelen acompañar a la artrosis (lesiones meniscales). De esta manera se puede actuar más pronto en el curso de la destrucción articular, evitando que progrese.

- Utilizando osteotomías con intención de restablecer una situación biomecánica más anatómica, es decir, devolviendo el morfotipo normal de la articulación, y previniendo o al menos retrasando el comienzo de la artrosis o enlentecimiento de su curso progresivo.

- Cuando el desgaste articular está avanzado hay opción para sustituir la articulación (artroplastia) o eliminar su función (artrodesis).

- Debido al avance de terapias biológicas y de ingeniería tisular, se anuncia una época de intervención en colaboración con cirujanos para entrar en la articulación mediante abordaje mínimamente invasivo y aplicar terapia celulares como las ya existentes de implantación de cartílago autólogo (ACI) y aloinjerto meniscal²¹.

Cirugía artroscópica

La antigua operación de Magnuson denominada de “limpieza articular” ha sido sustituida por “desbridamiento y lavado artroscópico”.

Actualmente hay acuerdo en considerar que esta técnica no es útil para tratamiento de artrosis per se, en ausencia de lesiones sobreañadidas, como de rotura meniscal²².

La eficacia de la meniscectomía parcial artroscópica en pacientes artrósicos es muy discutida y se complica por el mayor riesgo de crear o empeorar progresión de la enfermedad y, de manera más especial, si se aplica a pacientes muy activos.

Cirugía de corrección del malalineamiento articular (osteotomías)

La alteración de los ejes articulares es un factor de riesgo en la incidencia y progresión de la enfermedad artrósica, de manera más fácil de comprender en la rodilla. La osteotomía se realiza para realinear una articulación desviada de sus ejes, con el fin de aliviar el dolor (en pacientes sintomáticos) y retrasar el comienzo o progresión de la artrosis. En la rodilla, la angulación en varo se trata mediante osteotomía tibial alta, bien retirando una cuña externa de hueso o abriendo un espacio cuneiforme

en el lado interno, como la he aplicado durante más de cuarenta años según técnica original de Debyre²³. De esta manera se devuelve la angulación en valgo normal de la rodilla y la carga se transfiere desde el lado femorotibial interno artrósico al lado externo, con un cartílago normal o más normal. De esta manera, en artrosis de rodilla sobre desviación en valgo (menos frecuente) se practica osteotomía femoral supracondílea, que personalmente realizo de forma curvilínea²⁴.

La osteotomía de rodilla bien indicada para los comienzos de la enfermedad y bien realizada, alivia el dolor y evita la progresión de la artrosis, si bien tiene período de caducidad. Después de 10 años, el 25 por ciento de las osteotomías tibiales fracasan necesitando de ulterior cirugía²⁵. Por tanto, es una operación que está indicada en principio en pacientes más jóvenes, con artrosis predominantemente unicompartimental, como suele ser en casos de traumatismos y de meniscectomía subtotal. También se emplean osteotomías de manera asociada a técnicas de reparación cartilaginosa (microfractura, ACI, etc.), para normalizar la biomecánica de la rodilla. También se discute la alternativa de utilizar en estos casos artroplastia unicompartimental de rodilla.

En la cadera hay circunstancias (displasia, choque fémoroacetabular) en que puede estar indicado hacer osteotomías para atajar el progreso artrósico en pacientes jóvenes.

La displasia de insuficiencia de cobertura de la cabeza del fémur por el cotilo displásico sobrecarga y crea artrosis prematura. La osteotomía acetabular reorienta el cotilo para enfrentarlo a zonas de cartílago sano de la superficie de la cabeza femoral.

El choque fémoroacetabular, de origen congénito o adquirido (enfermedad de Perthes), reduce también la congruencia entre cabeza femoral y cotilo. En la variedad de tope (*cam*, en inglés), la cabeza femoral se sitúa de manera excéntrica con relación al cotilo y se atasca o choca, lesionando el cartílago articular y el rodete cotiloideo. En la variedad tipo pinzamiento (*pincer*, en inglés), el borde anterior del acetábulo es demasiado prominente y choca con la cabeza femoral con el movimiento.

En ambos casos, de manera aislada o combinada, la cirugía puede actuar, bien a cielo abierto mediante artroscopia, extirpando el exceso de hueso para restablecer la congruencia articular y, si es posible, reparar o desbridar el rodete cotiloideo lesionado. La osteotomía pelviana de Ganz²⁶, necesita importante disección quirúrgica y luxar la cadera, con bastante morbilidad y posible necrosis avascular de la cabeza femoral. Esto es lo que ha orientado a la técnica artroscópica que proporciona considerable mejoría a corto plazo, en sentido de alivio del dolor y resultado funcional^{27,28}.

Cirugía de sustitución articular (artroplastias)

Por orden de aplicación, la artroplastia de cadera fue la primera en utilizarse, siguiéndole la de rodilla y tobillo, para la extremidad inferior; para la extremidad superior, la de hombro, codo y muñeca.

La artrodesis de tobillo y muñeca son intervenciones que superan en resultados a las correspondientes artroplastias, no así en el codo, que fusionado proporciona una

gran limitación funcional. A continuación se presentan: indicaciones de artroplastias de cadera y rodilla, resultados de ambas e innovaciones tecnológicas en artroplastias.

Indicaciones. Las indicaciones de las artroplastias han evolucionado desde sus comienzos, en que representaban intervenciones de último recurso en pacientes impedidos funcionalmente para las actividades de la vida diaria. Actualmente las indicaciones se han ampliado a edades más tempranas cuando la artrosis progresa y reduce la función. Esto se debe a que las complicaciones y las revisiones quirúrgicas precoces han disminuido y, además, se ha comprobado que los pacientes que se operan en situación de declive funcional tienen peores resultados que cuando se operan más tempranamente²⁹.

Resultados. Las complicaciones son muy parecidas en artroplastia de cadera y rodilla, y la mayor parte ocurren después de revisión quirúrgica (tabla 5). Es conveniente informar al paciente que al menos el 1 por ciento mueren y que el 5 por ciento tienen complicaciones graves después de estas intervenciones. Aparte de en las revisiones, las complicaciones mayores dependen de la edad del paciente, de sus enfermedades asociadas y de la experiencia del hospital y del cirujano.

La rehabilitación postoperatoria es sencilla. En pacientes de mucha edad con problemas de patologías asociadas y problemas sociales se necesita de mayor ayuda y tiempo de hospitalización. En conjunto, existe un 80 por ciento de pacientes que tienen alivio del dolor. Las causas de dolor persistente son estados de depresión y de peor situación funcional desde antes de la operación³⁰.

Los pacientes intervenidos de artroplastia de cadera o rodilla deben estar informados de que el implante fallará a razón del 1 por ciento por año³¹, necesitando de cirugía de revisión, siendo esto mayor en pacientes más jóvenes y activos, y todavía más si el centro o el cirujano operan pocos pacientes³². Los fracasos a corto plazo se deben a problemas técnicos y a largo plazo por aflojamiento del implante producido por osteolisis, proceso inflamatorio inducido por partículas de desgaste que crean estimulación de osteoclastos que finalmente crean pérdida de hueso³³.

Innovaciones tecnológicas en artroplastias. Los pacientes activos de menos de 55 años necesitarán al menos de una revisión de su prótesis de cadera/rodilla en su vida. Esto ha estimulado a investigar acerca de materiales que produzcan menos partículas de desgaste. Así, en artroplastia de cadera se han ofrecido tres modelos de par cinemático: cerámica-polietileno de nueva generación, cerámica-cerámica y metal-metal. Todavía no se conocen resultados de todos ellos a largo plazo, pero sí algunos problemas: iones metálicos circulantes (metal-metal) o ruidos de chasquidos (cerámica-cerámica)³⁴⁻³⁶.

Otro tipo de innovación es la artroplastia de recubrimiento (*resurfacing hip*), que como su nombre indica no precisa reseca la cabeza femoral, sino que la cúpula metálica la recubre con intención de sustituir el cartílago deteriorado, junto a un tallo femoral más corto que se implanta en el cuello del fémur. Los resultados a corto plazo

son similares a los de la artroplastia tradicional, pero hay publicaciones que informan de una mayor tasa de revisión, si bien siempre más en varones jóvenes.

Otras innovaciones son las técnicas de navegación y la cirugía mínimamente invasiva. La navegación en cirugía de artroplastias se ha utilizado con el fin de mejorar la colocación (posición) de los componentes protésicos, si bien hasta ahora no se ha demostrado menor tasa de revisión o que mejore el alivio del dolor o la situación funcional a largo plazo³⁷.

La artroplastia mediante cirugía mínimamente invasiva supone realizar la intervención a través de una incisión más pequeña, con menor lesión de las partes blandas. Ciertamente se reduce el tiempo de estancia hospitalaria, pero no hay evidencia de mejor resultado funcional³⁸.

En la artroplastia de hombro su mayor limitación es su aplicación en pacientes que tienen roturas degenerativas del manguito rotador, la causa por otra parte más frecuente productora de artrosis en el hombro (escápulo-humeral), en el sentido de poner una cúpula protésica en la cabeza humeral, es decir, una prótesis invertida, con lo que se cambia la mecánica del hombro, permitiendo que el músculo deltoides actúe como separador, restableciendo de esta manera la elevación del brazo. Técnica ingeniosa para casos imposibles de tratar, si bien no carente de complicaciones de hasta tres veces más que en la prótesis convencional³⁹.

CIRUGÍA DE ARTROSIS DE MANO Y PIE

Estas localizaciones son más frecuentes que las de cadera y rodilla pero menos invalidantes. La artrosis trapecio-metacarpiana (base del pulgar) debe tratarse quirúrgicamente cuando el dolor y la limitación funcional son importantes, utilizando varias técnicas quirúrgicas: trapectomía con o sin interposición de tendón u otro injerto (técnica de anchoa), y con o sin reconstrucción ligamentosa; es cirugía ambulatoria con mucho éxito y pocas complicaciones, ya que en el 90 por ciento de los casos se alivia el dolor y mejora la función⁴⁰.

La artrosis de muñeca, de origen traumático casi siempre, se trata mejor mediante artrodesis radiocarpiana. Cuando se quiere conservar el movimiento se pueden hacer fusiones parciales (escafotrapezoide, radioescafosemilunar, de cuatro ángulos) y carpectomía de la hilera proximal. La artroplastia de muñeca puede estar indicada en algunos pacientes con artrosis, pero hay fallos del implante por aflojamiento e inestabilidad. En casos de artritis reumatoide bilateral se puede hacer artrodesis de un lado y artroplastia del otro⁴¹.

La artrodesis de tobillo en casos de artrosis alivia el dolor pero limita la movilidad. Pacientes que desean mantener movilidad en el tobillo, la artroplastia es solución si bien con grandes exigencias biomecánicas, por lo cual no es de aplicación frecuente por infección y fallos técnicos.

EXPECTATIVAS DE TERAPIA CON CÉLULAS MADRE EN ARTROSIS

¿Por qué hay necesidad de nuevas terapias para tratar la artrosis? Hasta hoy se piensa en general que se puede conseguir poco mediante intervenciones quirúrgicas antes de la etapa final de la enfermedad articular degenerativa, cuando la artroplastia proporciona excelente alivio de dolor y recuperación funcional.

A diferencia de las células madre embrionarias, las del adulto se encuentran en una amplia variedad de tejidos del adulto donde contribuyen a la homeostasis, reparación y regeneración tisular. Se piensa que se localizan *in vivo* en un microambiente especializado o “nicho”, que proporciona el soporte tridimensional adecuado donde sobreviven de manera quiescente, en tanto que puedan salir del nicho y proliferar cuando se exponen a ciertos estímulos inductores⁴². Para tratamiento de artrosis de base celular, las células madre mesenquimales (*mesenchymal stem cells*, MSCs) parecen ser los primeros candidatos. La diferenciación, relativa facilidad de aislamiento y ampliación (multiplicación) *ex vivo* les hace atractivas tanto para ser investigadas como para su aplicación terapéutica, con frecuencia mayor en el aparato locomotor. De manera típica se diferencian en células estromales del hueso, cartílago y grasa.

Considerando su posible papel en el tratamiento de la artrosis, conviene revisar su diferenciación osteogénica y condrogénica⁴³. Los diferentes estadios de diferenciación osteogénica están regulados por una compleja línea de señalización de acción local y sistémica que influyen en la expresión genética y comportamiento celular y, de similar manera, la diferenciación condrogénica mediante una compleja disposición de diferentes señalizaciones y transcripciones.

También es cada vez más evidente que las MSCs puedan influir en el sistema inmunitario, en sentido de actuación inmunosupresora hasta el punto de estar siendo ensayadas en humanos como terapia en la relación injerto-huésped y en enfermedad de Crohn⁴⁴.

No obstante, otros estudios *in vitro* indican que tienen propiedades opuestas en el sentido de tener una respuesta inflamatoria a través de producción de prostaglandinas, como la PGE2⁴⁵.

Por tanto, pueden tener capacidad doble: inmunomoduladora, ya que la exacta naturaleza de la respuesta parece depender de condiciones locales en que otros factores como el nivel de TNF-alfa IFN-gamma pueden definir la situación final o inmunosupresora o inflamatoria, según el ambiente que encuentren.

Otra propiedad que se atribuye a las MSCs, importante para la reparación tisular es su capacidad de emigrar y residir (*home*) o de injertarse en una zona de tejido lesionado de manera similar a como hacen los leucocitos en los sitios de inflamación. Este mecanismo necesita de mayor estudio y puede al menos ser un acontecimiento estocástico o explicable de la vasodilatación y aumento de sangre a los tejidos lesionados.

El cartílago articular está considerado generalmente como tejido con limitada capacidad de reparación intrínseca pero hay datos que hacen pensar en esta posibili-

dad a través del reclutamiento de células madre endógenas procedentes del tejido sinovial⁴⁶ en conejos, lo cual, aunque se reconozca la diferencia de crecimiento y reparación entre conejos y humanos, aporta una indicación estimulante acerca de mecanismos de reparación inherente.

En el cartílago articular adulto hay células multipotenciales clonogénicas que parecen residir ahí. Por tanto, el ambiente articular es rico en células progenitoras madre pero apenas se conoce dónde se localizan anatómicamente, así como la regulación molecular de sus funciones. En la médula ósea se sitúan en zona perivascular y se ha sugerido que los pericitos (células perivasculares) pudieran ser los originales MSCs *in vivo*, y que su situación les facilitaría entrar en el torrente sanguíneo y emigrar a los puntos de lesión. Esta idea choca con el conocimiento de la avascularidad del cartílago articular. Este conocimiento daría lugar a desarrollar intervenciones para promover la regeneración de la superficie articular.

La terapia con células madre exógenas ya se utiliza para reparar lesiones cartilaginosas reducidas y localizadas (ACI).

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS Y BIOLÓGICAS. TRASPLANTE MENISCAL

El mayor éxito se ha conseguido, por tanto, con la implantación de condrocitos autólogos (ACI) en el tratamiento de lesiones del cartílago de la rodilla, y está aceptado ahora como opción terapéutica; debido a su complejidad y a la necesidad de varias intervenciones asociadas, como osteotomías y trasplante meniscal, la mayoría se practica en grandes centros especializados. En síntesis, este método intenta reparar un defecto cartilaginoso mediante implantación de condrocitos que crecen *ex vivo*, a partir de una pequeña biopsia de cartílago en el paciente mediante una artroscopia previa.

La indicación más apropiada es en pacientes más jóvenes, menores de 50 años, con defectos aislados de cartílago de un tamaño mayor de 3cm².

Aunque no está aprobada por la FDA en pacientes artrósicos, se ha estudiado y comprobado en un trabajo de Minas y cols.⁴⁷.

La microfractura y la ACI tienen resultados similares a 5 años pero la primera muestra peores resultados en defectos mayores de 4 cm²; por tanto, la ACI es tratamiento más útil en tamaños mayores de 3 a 4 cm².

El trasplante meniscal para tratamiento de rodillas sintomáticas después de meniscectomía es una posibilidad. La extirpación completa del menisco hoy está abandonada, pero la variedad subtotal todavía se necesita especialmente en roturas complejas del menisco discoideo externo que no se pueden reparar. En tales pacientes se puede practicar trasplante meniscal antes de que aparezca enfermedad del cartílago articular, pero no así en pacientes con artrosis establecida.

Complicación	ATC	Revisión ATC	ATR	Revisión ATR
Mortalidad	1%	2.5%	0.7%	1.1%
Embolia pulmonar	0.9%	0.8%	0.8%	0.5%
Infección articular profunda	0.2%	1%	0.4%	1.8%
Luxación	3%	8%	-	-

ATC: artroplastia total de cadera. ATR: artroplastia total de rodilla.

Tabla 5. Complicaciones de artroplastia total de cadera y rodilla en población de Medicare, a 90 días³².

BIBLIOGRAFÍA

1. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2009; 11: 227.
2. Valdés AM, Doherty M, Spector TD. The additive effect of individual genes in predicting risk of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 124-127.
3. Loeser RF. Age-related changes in the musculoskeletal system and the development of osteoarthritis. *Clin Geriatr Me* 2010; 26 (3): 371-386.
4. Vignon E, Arlot M, Patricot LM et al. The cell density of human femoral head cartilage. *Clin Orthop* 1976; 121 (121): 303-308.
5. Adams CS, Horton WE Jr. Chondrocyte apoptosis increases with age in the articular cartilage of adult animals. *Anat Rec* 1998; 250 (4): 418-425.
6. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence when bad things happen to good cells. *Nat Rev Med Cell Biol* 2007; 8 (9): 729-740.
7. Martin JA, Ellerbrock SM, Buckwalter JA. Age-related decline in chondrocyte response to insulina-like growth factor-I: the role of growth factor binding proteins. *J Orthop Res* 1997; 15 (4): 491-498.
8. DeGrot J, Verzijil N, Wenting-van Wijk MJ et al. Accumulation of advanced glycation end products as a molecular mechanism for aging as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (4): 1.207-1.215.
9. Grishko KT, Ho R, Wilson GL et al. Diminish mitochondrial DNA integrity and repair capacity in OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2009; 17 (1): 107-113.
10. Sharma L. The role of varus and valgus alignment in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1.044-1.047.
11. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 2007; 213 (3): 1.443-1.450.
12. Eckstein F, Burstein D, Link TM. Quantitative MRI of cartilage and bone: degenerative changes in osteoarthritis. *NMR Biomed* 2006; 14: 822-854.
13. Rousseau JC, Delmas PD. Biologic markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 347-356.

14. Felson DT, Nin J, Guermazi A et al. Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2.986-2.992.
15. Felson DT, Zhang Y. An update of the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1.343-1.355.
16. Chen TH, Tuan RS. Mesenchymal stem cells in arthritic diseases. *Arthritis Res Ther* 2008; 10 (5): 223.
17. Fries JF, Williams CA, Bloch DL. The relative toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1.353-1.360.
18. Hernández Díaz S, Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic Studies in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2.093-2.099.
19. Rostom A, Muir K, Dubé C et al. Gastrointestinal safety of ciclooxigenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systemic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 818-828.
20. Mason L, Moore LA, Edwards JE et al. Topical NSAIS for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2004; 5: 28.
21. Katz JN, Earp BE, Gomoll AH. Surgical management of osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1.220-1.228.
22. Marx RG. Arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee? *N Engl J Med* 2008; 359: 1.169-1.170.
23. Debeyre J, Patte D. Traitement chirurgical des gonarthroses avec déviations laterales. *Rev Rhum* 1966; 33: 327.
24. Sánchez Martín M. Cartilago articular de la rodilla. Marban Ed. Madrid, 2011.
25. Virolaine P, Aro HT. High tibial osteotomy for the treatment of osteoarthritis of the knee: a review of the literature and a metanálisis of follow-up Studies. *Arch Orthop Trauma Surg* 2004; 124: 258-261.
26. Ganz R, Klane K, Vinh TS, Mast JW. A new periacetabular osteotomy for the treatment of hip dysplasias technique and preliminary results. *Clin Orthop* 1988; 232: 26-36.
27. Graves ML, Mast JW. Femoroacetabular impingement: do outcomes reliably impropé with surgical dislocations? *Clin Orthop* 2009; 467: 717-723.
28. Philippon MG, Briggs KK, Yen YM, Kuppersmith DA. Outcomes following hip arthroscopy for femoro-acetabular impingement with associated chondrolabral dysfunction: minimum two-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 16-23.
29. Fortin PR, Penrod JR, Clarke AE et al. Timing of total joint replacement affects clinical outcomes among patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3.327-3.330.
30. Rolfson O, Dahlberg LE, Nilsson JA et al. Variables determining outcome in total hip replacement surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 157-161.
31. Malchau H, Herberts P, Eisler T et al. The Swedish total hip replacement register. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84 (suppl 2): 2-20.
32. Manley M, Ong K, Lan E, Kurtz SM. Effect of volumen on total hip arthroplasty revision rates in the United States Medicare population. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90: 2.446-2.451.

33. Sánchez Martín A. Osteolisis en artroplastia total de cadera. Universidad de Valladolid, 2007.
34. Lazennec JY, Boyer P, Poupon J et al. Outcome and serum ion determination up to 11 years alter implantation of a cemented metal-on-metal hip prosthesis. *Acta Orthop* 2009; 80: 168-173.
35. Quesada MJ, Marker DR, Mont MA. Metal-on-metal hip resurfacing advantages and disadvantages. *J Arthroplasty* 2008; 23: 69-73.
36. Restrepo C, Parvizi J, Kurtz SM et al. The noisy ceramic hip: is component malposition the cause? *J Arthroplasty* 2008; 23: 643-649.
37. Weng YJ, Hsu RW, Hsu WH. Comparison of computer-assisted navigation and conventional instrumentation for bilateral total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009; 24: 668-673.
38. Sánchez Martín M. Artroplastia total de rodilla. Clásica o mínimamente invasiva. *Rev Cir Osteoart* 2007; 42: 125-131.
39. Gerber C, Pennington SD, Nyffeler RW. Reverse total shoulder arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17: 284-295.
40. Eaton RG, Glikkel SZ, Littler JW. Tendon interposition arthroplasty for degenerative arthritis of the trapezo metacarpal joint of the thumb. *J Hand Surg Am* 1985; 10: 645-654.
41. Anderson MC, Adams BD. Total wrist arthroplasty. *Hand Clin* 2005; 21: 621-630.
42. Scadden DT. The stem cell niche as an entity of action. *Nature* 2006; 441 (7.097): 1.075-1.079.
43. Roberts S, Genever P, McCaskie A, De Bari C. Prospects of stem cell therapy in osteoarthritis. *Regen Med* 2011; 6 (3): 351-366.
44. Si YL, Zhao YL, Hao HJ et al. MSCs: biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns. *Ageing Res Rev* 2011; 10 (1): 93-103.
45. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cell modulate allogenic immune all responses. *Blood* 2005; 105: 1.815-1.822.
46. Lee CH, Cook JL, Mendelson A et al. Regeneration of the articular surface of the rabbit synovial joint by cell homing: a proof of concept study. *Lancet* 2010; 7 (376): 440-448.
47. Minas T, Gomoll AH, Solpour S et al. Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop* 2010; 468: 147-157.