

X OSTEOARTRITIS

DR. DWIGHT R. ROBINSON

La osteoartritis es una enfermedad articular caracterizada por degeneración y pérdida del cartílago articular y alteraciones del hueso subcondral. Aunque es la más común de las enfermedades reumáticas, su patogenia no es bien conocida. La osteoartritis puede ser secundaria a otras enfermedades que causan deformidad articular o traumatismo articular repetido [ver tabla 1], pero en muchos pacientes ninguno de estos factores está presente. La incidencia de osteoartritis aumenta con la edad; sin embargo, la enfermedad no sólo es causada por el envejecimiento de los tejidos articulares. La diferencia entre la osteoartritis y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide, radica en que la primera se asocia sólo con grados menores de inflamación.

Tabla 1 Causas de osteoartritis secundaria
• Traumatismos: agudos, crónicos o fracturas antiguas que afectan la articulación • Enfermedades reumáticas inflamatorias: artritis reumatoide, artritis séptica, gota • Trastornos esqueléticos hereditarios: displasia congénita de la cadera, luxación de la cabeza el fémur, síndrome uña-rótula, displasia epifisiaria múltiple, enfermedad de Kashin-Beck • Trastornos metabólicos: enfermedad por depósito de cristales (incluyendo depósito de dihidrato de fosfatos de calcio y de fosfato de calcio básico), síndrome hombro/rodilla de Milwaukee, alcaptonuria (ocronosis), hemocramatosis, hemofilia y otros trastornos hemorrágicos, enfermedad de Wilson • Enfermedad de Paget del hueso • Osteonecrosis o necrosis aséptica; enfermedad por descompresión • Artropatía neurotrópica: tabes dorsal, diabetes mellitus, siringomielia, enfermedades desmielizantes, mielomeningocele, lesiones de médula ósea y nervios periféricos, otros trastornos que producen denervación • Múltiples inyecciones de corticosteroides intrarticulares

Los patrones clínicos de la osteoartritis varían con el grupo étnico, pero la enfermedad es común en la mayoría de las poblaciones. En general, la osteoartritis ocurre casi con la misma frecuencia en hombres y mujeres, aunque en cada género predominan patrones diferentes de afectación articular. Por ejemplo, la osteoartritis de las manos y de las rodillas es más común en mujeres, mientras que la osteoartritis de la

cadera es más frecuente en hombres. Entre el 80 y el 95 por ciento de las personas mayores de 40 años de edad tienen manifestaciones de osteoartritis de mostradas por estudios radiológicos, pero un porcentaje considerable de estos pacientes presentan síntomas leves o están asintomáticos. La severidad de los cambios aumenta de manera notable a medida que aumenta la edad. El número de personas que abandonan el trabajo cada año por surgir osteoartritis es mayor del cinco por ciento, y esta frecuencia corresponde al segundo lugar, sólo después de las enfermedades cardiovasculares.^{1,2}

Manifestaciones clínicas

El dolor articular es el síntoma más importante de la osteoartritis. La rigidez articular y la limitación del movimiento también pueden ser notables. Los síntomas a menudo son leves, pero pueden ocasionar incapacidad severa. Los ancianos manifiestan síntomas con mayor frecuencia; los individuos menores de 40 años presentan síntomas con poca frecuencia, a menos que exista antecedente de traumatismo articular u otra causa que haya condicionado la osteoartritis. Suelen estar afectadas una o varias articulaciones. El número de articulaciones afectadas suele ser pequeño comparado con el patrón de la artritis reumatoide. La distribución de las articulaciones afectadas también es característica; algunas articulaciones suelen estar más afectadas que otras. Es raro que se afecten las articulaciones metacarpofalángicas, las muñecas, los codos y los hombros si no existe un traumatismo previo.

En forma característica el dolor tiene aparición insidiosa y progresiva, a menudo durante muchos años. Las exacerbaciones van seguidas de remisión parcial o completa. A menudo el dolor ocurre cuando la articulación está en movimiento y disminuye con el reposo, por lo menos hasta las etapas avanzadas de la enfermedad. Con frecuencia las articulaciones presentan rigidez de corta duración después de los periodos de reposo. La rigidez tiende a ceder después de unos cuantos segundos o minutos de movimiento articular, en comparación con la rigidez matutina relacionada con la artritis reumatoide, la cual puede persistir durante varias horas.

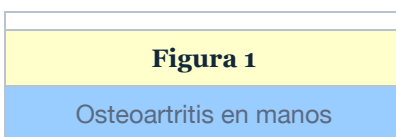
Aunque la enfermedad puede progresar con rapidez, la evolución suele ser lentamente progresiva, con disfunción cada vez mayor durante muchos años. Por fortuna, el deterioro no es inevitable; los síntomas pueden continuar siendo leves o desaparecer durante periodos prolongados. Por lo tanto es difícil determinar el pronóstico.

La exploración de las articulaciones afectadas muestra dolor leve a la palpación, y dolor y crepitación a los movimientos. Se pueden observar derrames articulares y aumento de volumen firme (debido a proliferaciones óseas subyacentes). En la osteoartritis avanzada las deformidades incluyen crecimiento óseo, angulación y limitación de la movilidad. La fusión ósea es rara.^{1,2}

AFECCION ARTICULAR

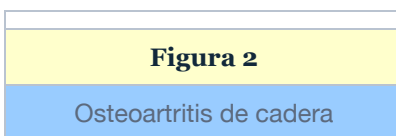
Manos La osteoartritis afecta con frecuencia las articulaciones interfalángicas distales y produce proliferaciones óseas, denominadas nódulos de Heberden [*ver figura 1*]. Con menos frecuencia, la

enfermedad también afecta las articulaciones intel-falángieas proximales (nódulos de Bouehard). En ambos casos el ensanchamiento suele progresar lentamente. La presencia de inflamación agregada puede producir rubor, dolor e hipersensibilidad durante periodos variables de tiempo. En ocasiones se desarrollan quistes mucinosos, sobre todo en la cara dorsal de la articulación interfalángica distal, que pueden resolverse o persistir. Ocurre también cierta limitación de la movilidad, pero que generalmente no limita seriamente la función en las actividades ordinarias. Los nódulos de Heberden y Bouchard, usualmente familiares, aparecen con más frecuencia en mujeres ancianas o de edad media; se desconoce el modo de transmisión hereditaria. La erección de la primera articulación carpometacarplana, en la base del pulgar, es común y puede causar dolor y limitación del movimiento.



Rodillas Las rodillas son otro sitio frecuente de inicio de la enfermedad y, como en otras articulaciones que soportan peso, la afección puede causar incapacidad severa. El dolor y ensanchamiento óseo son comunes, con o sin derrames; la crepitación llega a ser notable. Por lo general, las articulaciones se mantienen estables hasta los estadios avanzados, en que se desarrolla inestabilidad y deformidad, lo que produce angulación en varo. Aunque exista dolor al movimiento, el arco de movimiento puede estar razonablemente conservado. La condromalacia de la rótula, que puede ser una forma de osteoartritis, se presenta en adultos jóvenes y se caracteriza por dolor y crepitación alrededor de la rótula. Los cambios degenerativos del cartílago rotuliano pueden progresar hasta los cambios más avanzados típicos de la osteoartritis. A veces la enfermedad se asocia con luxación lateral recurrente de la rótula, que se puede corregir quirúrgicamente. El síndrome cede en forma espontánea, o bien los cambios pueden progresar y llegar a ser crónicos.

Caderas La osteoartritis de la cadera (*malum coxae senilis*), que puede ser bilateral, es frecuente e incapacitante [*ver figura 2*]. Su aparición a menudo se caracteriza por dolor insidioso en las articulaciones que sostienen peso. El dolor suele aparecer en las regiones lateral o inguinal anterior, aunque se puede irradiar hacia la nalga. También se puede irradiar en dirección anterior, hacia la rodilla y por lo tanto, puede desviar el estudio de la causa del dolor fuera de la cadera. El paciente suele mantener la cadera en rotación externa con cierto grado de flexión y aducción, causando con ello cojera y acortamiento aparente de la extremidad.



Columna vertebral La enfermedad articular degenerativa de la columna vertebral puede afectar las

sincondrosis intervertebrales, causando degeneración del disco intervertebral fibrocartilaginoso y cambios en los cuerpos vertebrales, o puede afectar las articulaciones diartroideas de los arcos vertebrales posteriores (las facetas articulares de la columna vertebral). Pueden estar afectadas ambas clases de articulaciones. Los datos indican que estos dos procesos están relacionados, la degeneración de los discos intervertebrales y la pérdida del espesor del disco producen alteraciones mecánicas de las facetas articulares y osteoartritis subsecuente. Los cambios degenerativos son más importantes en la columna cervical media e inferior, y en la región lumbar inferior.

La degeneración de los discos intervertebrales se puede complicar por protrusión de los núcleos pulposos, por lo general en dirección lateral, lo cual llega a comprimir las raíces nerviosas y causar dolor radicular y debilidad muscular. En los cuerpos vertebrales pueden desarrollarse osteofitos. Cuando se localizan en la parte posterior, los osteofitos del cuerpo vertebral o articulaciones apofisarias pueden comprimir las raíces nerviosas en los agujeros intervertebrales. Los osteofitos de localización anterior tienen pocas consecuencias. La osteoartritis de los grupos articulares de la columna vertebral, tanto intervertebrales como diartroideos, puede causar dolor localizado, espasmo muscular y limitación del movimiento. La fusión de la columna vertebral es poco usual, en comparación con la frecuencia con que ocurre en la espondilitis anquilosante.

Las radiografías pueden mostrar estrechamiento de los espacios intervertebrales, formación de osteofitos y esclerosis de los huesos yuxta articulares, aunque no siempre exista una correlación entre estas alteraciones y los síntomas clínicos. Es probable que la hiperostosis anquilosante, también llamada hiperostosis esquelética intersticial difusa (DISH, por sus siglas en inglés, n. del t.), sea una variedad de osteoartritis de la columna vertebral. Este trastorno se caracteriza por la extensa formación de osteofitos fusionados, usualmente sobre la región torácica, y se relaciona con cierta pérdida de la movilidad de la columna vertebral, pero con poco dolor.^{1,2}

Otras articulaciones La osteoartritis de la primera articulación metatarsofalángica, de la articulación subastragalina y de otras articulaciones del tarso, causa dolor y ensanchamiento óseo. En la articulación acromioclavicular puede producir dolor en el hombro que aumenta con el movimiento, aunque el arco de movilidad suele estar conservado. Las articulaciones temporomandibulares también pueden estar afectadas, produciendo dolor y crepitación a la movilidad de la mandíbula.

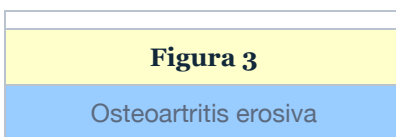
Clasificación

OSTEOARTRITIS PRIMARIA

La osteoartritis se clasifica como primaria, cuando no existe alguna causa predisponente evidente, o como secundaria, cuando la enfermedad es resultado de factores predisponentes anatómicos o metabólicos [ver tabla 1]. Esta distinción no siempre es clara. Muchos investigadores han postulado que una serie de casos de osteoartritis primaria pueden originarse de alteraciones anatómicas sutiles, como los defectos leves en las caras articulares, que someten a las articulaciones a fuerzas anormales. Con

frecuencia se ha analizado el efecto que produce el uso excesivo de las articulaciones en el desarrollo de la osteoartritis. Los estudios indican que el ejercicio atlético, cuando no es excesivo y en ausencia de lesiones severas (v.gr., como las que ocurren con la carrera de fondo o el trote) no predispone a osteoartritis. Los deportes que causan traumatismos, como el fútbol soccer y el fútbol americano, han sido asociados con una mayor frecuencia de osteoartritis. Los estudios epidemiológicos indican que la obesidad y las ocupaciones relacionadas con el trabajo físico pesado son factores de riesgo para el desarrollo de osteoartritis en las rodillas y en la columna vertebral.^{1,2}

En la mayoría de los pacientes con osteoartritis el trastorno está limitado a una articulación o sólo a un pequeño número de articulaciones o regiones articulares (v.gr., las manos o la columna). Se considera que los pacientes con afección de numerosas regiones articulares presentan una variante de osteoartritis denominada osteoartritis generalizada primaria. Es motivo de controversia si esta variante representa una enfermedad independiente; algunos investigadores consideran que no hay una clara distinción entre los pacientes con este complejo sintomático y los pacientes con menos articulaciones afectadas. Otra variante poliarticular de la osteoartritis primaria ha sido denominada artritis erosiva. Este trastorno se caracteriza por poliartrosis de las manos y de otras articulaciones y puede parecerse clínica e histológicamente a la artritis reumatoide [ver figura 3]. Aunque las pruebas para detectar factor reumatoide son negativas, puede ser difícil diferenciar esta enfermedad de la artritis reumatoide.^{1,2}



OSTEOARTRITIS SECUNDARIA

La osteoartritis secundaria se asocia con muchas enfermedades primarias, y a menudo se desconoce el mecanismo por el cual el padecimiento primario causa osteoartritis [ver tabla 1]. Los trastornos primarios más comunes incluyen traumatismos y alteraciones articulares, que ocasionan incongruencia articular y, a su vez, lesión del cartílago.

Condrocálcinosis La condrocálcinosis, que consiste en el depósito de cristales de pirofosfato dihidratado de calcio (PFDC) en el cartílago articular, suele acompañarse de osteoartritis.³ Esta enfermedad también ha sido denominada seudoartritis porque los cambios patológicos en las articulaciones afectadas son parecidos a los de la osteoartritis, aunque la distribución incluye articulaciones a menudo no afectadas en la osteoartritis primaria, como las muñecas, los codos y los hombros.

Los motivos para el depósito de cristales de PFDC no se conocen del todo, pero algunos estudios han demostrado niveles elevados de pirofosfato inorgánico en el cartílago y el líquido sinovial. Estos niveles aumentados pueden deberse a una degradación alterada de pirofosfato como resultado de inhibición de la fosfatasa, como ocurre en la hemocromatosis. También aumenta la producción de pirofosfato. Los

pacientes con enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio idiopática tienen aumento en las concentraciones de la enzima pirofosfohidrolasa de nucleótidos en los condrocitos. Esta enzima puede aumentar la producción de pirofosfato por una mayor hidrólisis de nucleótidos.⁴

Los estudios realizados en la población han revelado asociación entre la osteoartritis y la condrocalsinosis en las rodillas de los ancianos, y han confirmado el aumento notable en la frecuencia de ambas enfermedades con la edad avanzada. Sin embargo, la severidad de la osteoartritis y de la condrocalcinosis no estuvieron muy relacionadas con estos estudios, lo cual lleva a la conclusión de que la condrocalcinosis no es un factor importante en el desarrollo de osteoartritis severa.

El síndrome hombro/rodilla de Milwaukee es una variante de la osteoartritis secundaria.⁵ Las manifestaciones características incluyen daño al hombro y con menos frecuencia a la rodilla, con pérdida del cartílago articular y lisis de la cápsula de la articulación de los ligamentos y tendones vecinos. Están presentes cristales de fosfato de calcio básico y de PFDC en los tejidos articulares y en el líquido sinovial. La cuenta leucocitaria del líquido sinovial es baja (menos de 2,000/mm³). No obstante que la cuenta de leucocitos se encuentra dentro de los límites no inflamatorios, la actividad de la proteasa neutra y de la colagenasa en los líquidos sinoviales es excesiva y probablemente contribuya a la destrucción tisular observada. Los tejidos sinoviales no están infiltrados con células inflamatorias, pero se encuentran hipertérmicos e hiperplásicos.

Artropatía neurotrópica (articulaciones de Charcot) Los trastornos neurológicos que ocasionan pérdida de la función de nervios sensitivos aferentes se acompañan en ocasiones de artropatía destructiva parecida a la osteoartritis severa. Esta artropatía se caracteriza por la fragmentación del cartílago articular y del hueso subcondral, con estructuras móviles, derrames sinoviales, ligamentos inestables y deformidad articular sin inflamación ni dolor intenso. Algunos hallazgos recientes indican que la ausencia de sensibilidad articular normal es insuficiente para producir artropatía neurotrópica, la artropatía se desarrolla cuando la denervación se acompaña de traumatismo o enfermedad articular.^{1,2}

Alcaptonuria La alcaptonuria (ocronosis) es causada por la deficiencia (transmitida en forma recesiva), de la enzima oxidasa del ácido homogentísico, que ocasiona defectos en el metabolismo de la tirosina y acúmulo de ácido homogentísico en los tejidos y la orina. El ácido homogentísico se polimeriza formando un pigmento negro que se deposita en el cartílago articular hialino, el fibrocartilago y otros tejidos conectivos. Los síntomas iniciales, caracterizados por artralgias, dolor lumbar y limitación de movimientos de la columna vertebral, suelen ocurrir en individuos en la tercera década de la vida. Estos síntomas están relacionados con el deterioro de múltiples discos intervertebrales, el deterioro puede observarse en las radiografías como estrechamiento de los espacios de los discos intervertebrales, calcificación característica de los discos y formación de osteofitos vertebrales. El deterioro subsecuente del cartilago articular produce cambios similares a los observados en pacientes con osteoartritis primaria, que a menudo afecta las rodillas, los hombros y las caderas. Hasta ahora no existe tratamiento específico.

Hemocromatosis La hemocromatosis es una enfermedad caracterizada por el acúmulo excesivo de hierro, y se acompaña de deterioro y fibrosis de las articulaciones y de varios órganos, incluyendo el corazón y el hígado. La hemocromatosis puede ser una enfermedad hereditaria e idiopática, o puede ser secundaria a la administración excesiva de hierro, como ocurre con las transfusiones múltiples. La artropatía es más común en la forma idiopática, los síntomas aparecen hasta en la mitad de estos pacientes y suelen presentarse entre los 40 y los 60 años de edad. La patología de la enfermedad articular hemocromatósica es parecida a la osteoartritis primaria, pero la diferencia radica en la afección frecuente de las muñecas y de las articulaciones metacarpofalángicas. La condrocalcinosis con frecuencia acompaña a la hemocromatosis, causando ataques de pseudogota que pueden superponerse a los síntomas crónicos. Los pacientes que tienen hemocromatosis se tratan por medio de la extracción del exceso del hierro mediante flebotomía repetida; sin embargo, este tratamiento no corregirá la enfermedad articular una vez que se ha vuelto sintomática.

Enfermedad de Wilson La enfermedad de Wilson (de generación hepatolenticular), es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre que se asocia con osteopenia, osteomalacia y artropatía. Hasta en la mitad de los pacientes ocurren cambios articulares, y la artropatía es parecida a la de la osteoartritis. La enfermedad suele identificarse en personas de 20 a 40 años de edad y los hallazgos varían desde los cambios radiográficos asintomáticos hasta la disfunción articular severa. En ocasiones aparecen calcificaciones periarticulares, condrocalcinosis y síndrome del túnel del carpo. El tratamiento de la enfermedad de Wilson consiste en la administración de penicilina, trientina o agentes quelantes, se desconoce si el tratamiento modifica la evolución de la artropatía.

Trastornos endócrinos La acromegalia se asocia con una artropatía que se atribuye a las alteraciones del hueso y el cartílago ocasionadas por los niveles elevados de hormona del crecimiento. En un estudio de pacientes con controles de la misma edad, los pacientes acromegálicos de edad avanzada no tuvieron mayor incidencia de osteoartritis que los sujetos controles. Sin embargo, sí tenían mayor prevalencia de osteoartritis de las articulaciones interfalángicas proximales. Los enfermos con insuficiencia hipofisiaria tuvieron menor prevalencia de osteoartritis que los sujetos controles de la misma edad. Esta menor prevalencia se atribuyó a la deficiencia de hormona del crecimiento.⁶

El mixedema se asocia en ocasiones con osteoartritis, condrocalcinosis y síndrome de túnel del carpo. Se ha sugerido que existe asociación entre la diabetes mellitus y la osteoartritis, aunque la relación directa, si la hay, se desconoce. La diabetes mellitus puede causar artropatía neuropática (articulaciones de Charcot), la diabetes mellitus de aparición en la madurez puede estar asociada con DISH.

Patología y hallazgos de laboratorio

Los cambios patológicos iniciales incluyen edema del cartílago articular cerca de su superficie y pérdida de la metacromasia de todas las áreas, con excepción de las más profundas, indicando pérdida de proteoglicanos [ver figura 4]. El deterioro progresa hacia la fibrilación de la superficie, seguido por dehiscencia a lo largo de los planos de las fibras de colágena orientados tangencialmente cerca de la

superficie. La abrasión condral va seguida por fisuras verticales y pérdida del cartílago. Finalmente, grandes áreas de la articulación llegan a estar denudadas del cartílago articular, exponiendo el hueso subcondral .



El deterioro se acompaña de intentos aberrantes de reparación. La proliferación de los condrocitos adyacentes a las fisuras cartilaginosas origina un patrón esporádico de racimos de células, algunas de ellas necróticas. El crecimiento de hueso en los bordes de las articulaciones produce protuberancias exofíticas, u osteofitos, que son cubiertos con nuevo cartílago hialino. El hueso subcondral también prolifera y se engrosa, especialmente en las áreas denudadas, formando una placa ósea densa y endurecida. Se pueden desarrollar áreas quísticas localizadas en el hueso subcondral, que producen debilidad estructural. Todos estos cambios se acompañan de escasa reacción sinovial, en marcado contraste con los cambios sinoviales lípicos de la artritis reumatoide. En ocasiones existe hipertrofia vellosa de los tejidos sinoviales, pero el estudio histológico suele mostrar principalmente tejido fibroso, con infiltración mínima de células inflamatorias y escasa proliferación de las células de revestimiento sinovial.⁷

El líquido sinovial de los pacientes con osteoartritis no muestra datos de inflamación. Las pruebas de viscosidad y coagulación de la mucina son normales. La cuenta de leucocitos en el líquido sinovial es baja, siempre menor de 3,000/mm³, y predominan las células mononucleares. Los niveles de proteínas, glucosa y complemento también son normales.^{1,2}

Composición del cartílago articular

El cartílago articular hialino contiene más del 70 por ciento de agua y más del 90 por ciento de su peso seco representa colágena y proteoglicanos. Los proteoglicanos son agregados macromoleculares grandes que contienen glucosaminoglicanos y proteínas. Dos glucosaminoglicanos, el sulfato de condroitín (SC) y el sulfato de keratán (SK), se unen por enlaces covalentes a la proteína central para formar monómeros de proteoglicanos. Más de 100 monómeros de proteoglicano están unidos por enlaces no covalentes a una sola molécula de ácido hialurónico que es estabilizada por proteínas de enlace, pequeñas glucoproteínas, para formar el agregado de proteoglicano.

El otro componente estructural principal del cartílago articular es la colágena, de la cual cerca del 90 por ciento es de tipo II y el resto de tipo IX. En el cartílago articular se forma una red por el

entrecruzamiento de la colágena tipo II fibrilar con la colágena tipo IX no fibrilar. Esta red de colágena está entrelazada con agregados de proteoglicanos. Además, un tercer glucosaminoglicano, el sulfato de dermatán, forma pequeños agregados sin ácido hialurónico. Estos agregados están distribuidos sobre todo en la capa superficial del cartílago articular. Los condrocitos, o células del cartílago, están intercalados en esta matriz cartilaginosa, y se unen a la colágena mediante glucoproteínas de la matriz, incluyendo la ancorina II y la condronectina.^{1,2,7}

Las propiedades físicas del cartílago articular dependen de la matriz de colágena y de los agregados de proteoglicanos asociados con grandes cantidades de agua que están unidas a las cadenas de glucosaminoglicanos hidrofílicos. Esta red, con el agua que contiene, ofrece resistencia a las fuerzas de compresión ejercidas a través de las superficies articulares. El cartílago articular responde a la compresión expulsando cierta parte de su agua, que es reabsorbida cuando las fuerzas compresivas ceden.

Patogenia

La osteoartritis se asocia con un mayor contenido de agua en el cartílago articular. Aunque el mecanismo de este aumento es incierto, puede estar relacionado con alteraciones en la red de colágena, que permite la absorción de cantidades excesivas de agua y pérdida subsecuente de proteoglicanos, modificando de esta manera las propiedades mecánicas del cartílago osteoartítico. Las mediciones bioquímicas del cartílago osteoartítico también han de mostrado disminución del sulfato de keratán y ácido hialurónico, y aumento en la relación de condroitín-4- sulfato a condroitín-6-sulfato en los proteoglicanos, en comparación con el cartílago normal. También se ha demostrado la presencia de cantidades elevadas de metaloproteinasas central . Es interesante saber que estudios bioquímicos similares del cartílagos senil normal revelaron cambios que son diferentes a los que se observan en el cartílago osteoartítico. Estos estudios apoyan el concepto de que la osteoartritis, aunque más frecuente en personas de edad avanzada, no es resultado tan sólo del envejecimiento del cartílago.

Las bases bioquímicas de la osteoartritis continúan siendo desconocidas. Aunque han sido descritas alteraciones del cartílago articular, aún no se demuestran los mecanismos de su desarrollo ni su importancia en la fisiopatología de la osteoartritis. Las investigaciones sobre la regulación de la función de los condrocitos y de la síntesis y la degradación de la matriz por citocinas como la interleucina I, proporcionan conocimientos que conducen a tratamientos novedosos. En la actualidad resulta claro que la pérdida importante de cartílago articular no puede reponerse o repararse, quizá porque el patrón normal de la red de fibras de colágena no puede ser regenerada por los condrocitos.^{1,2,7}

Las características del hueso subcondral también pueden influir en la degradación del cartilago. Las evidencias sugieren que la osteoartritis y la osteoporosis están relacionadas en forma inversa, aunque no todos los estudios están de acuerdo con ello. Una posible explicación consiste en que en la osteoartritis el hueso es más denso y por lo tanto rígido, lo que predispone a la lesión del cartílago articular, en forma opuesta a la osteoporosis, en la que el hueso es menos denso y puede proteger al cartílago articular.⁸

Estudios realizados en familias con una forma hereditaria de osteoartritis, la displasia espondiloepifisiaria, indican que los defectos en el gen de la colágena tipo II pueden ser responsables de la osteoartritis prematura. Se ha encontrado una sola mutación de una base en un alelo del gen de la colágena tipo II en una generación; esta sustitución convierte arginina a cisteína en la posición 519 de la cadena polipeptídica. Se observó el gen alterado de la colágena expresado en una articulación osteoartrítica.^{9,10} Estudios realizados en una familia diferente con displasia espondiloepifisiaria mostraron la elección de 36 aminoácidos en la molécula de colágena tipo II. En los estudios indican que alteraciones sutiles de la molécula de colágena tipo II pueden ser la de base del desarrollo de la osteoartritis.⁹

La degradación de los componentes estructurales importantes del cartílago articular, colágena y proteoglicanos, es mediada por enzimas de degradación, incluyendo a la colágena y varias proteasas y catepsinas. El daño a la red de fibras colágenas aumenta la permeabilidad de la red a las otras enzimas de degradación, acelerando la destrucción tisular. A pesar de que se considera a la osteoartritis como una artropatía no inflamatoria, en la mayoría de las articulaciones osteoartríticas hay un componente inflamatorio importante. Los mediadores inflamatorios probablemente sean secretados cuando los macrófagos sinoviales fagocitan partículas derivadas del tejido articular degradado y cristales de PFDC o fosfato de calcio básico. Las reacciones inmunes a los componentes del cartílago también pueden promover la inflamación. Por ejemplo, los factores de las células mononucleares liberados en los exudados inflamatorios pueden estimular la síntesis de mediadores como la colagenasa, proteasa y prostaglandina E₂. Los niveles de las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva o el amiloide sérico A, pueden estar aumentados en los pacientes con osteoartritis, pero en menor grado que en pacientes con artritis reumatoide.¹¹ El componente inflamatorio de la osteoartritis explica los efectos benéficos producidos por medicamentos inflamatorios no esteroideos (AINE).

Tratamiento

No existe tratamiento que retarde o revierta los procesos patológicos en la osteoartritis. Los objetivos del tratamiento son controlar el dolor y otros síntomas, minimizar la incapacidad y educar al paciente sobre la enfermedad y su tratamiento.^{12,13} Las medidas generales incluyen reposo y evitar las actividades intensas que incluyan a las articulaciones afectadas. Los pacientes que participan en programas formales de autoayuda, como el Curso de Autoayuda para Pacientes con Artritis de la *Arthritis Foundation* en EUA, reportan disminución del dolor, menor frecuencia de visitas al médico y mejoría global en la calidad de vida cuando se compara con los pacientes controles. La obesidad predispone a la osteoartritis del compartimiento medial de la rodilla y de la cadera. El control del peso, incluyendo orientación dietética y ejercicio aeróbico, es adecuado, en especial para pacientes candidatos a reemplazo de rodillas o cadera. Los terapeutas físicos evalúan la fuerza muscular, la movilidad y la capacidad para la deambulación, enseñan a los pacientes programas de ejercicio para mantener o mejorar el rango articular de movimiento y la fuerza muscular periarticular y proporcionan equipos que ayudan a mejorar la marcha. En los pacientes con osteoartritis de la rodilla los ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps

ayudan a aliviar el dolor y mejorar la función. En dos estudios de pacientes con osteoartritis del compartimiento medial de la rodilla, las plantillas con virones laterales reducen el dolor por periodos de uno a tres años.¹⁴ Para la osteoartritis de la cadera se recomienda el uso adecuado de un bastón del lado contralateral, que reduce las tuerzas de carga sobre la articulación y se asocia con menos dolor y mejor función.

El acetaminofén, en dosis de hasta 4 g/día, es el medicamento inicial de elección para el alivio del dolor. Los analgésicos tópicos, como el metilsalicilato o la capsaicina, un inhibidor natural de un mediador neuropéptido, la sustancia P, reduce el dolor en la osteoartritis de las manos. Si la respuesta es inadecuada deben tratarse analgésicos alternativos, como salicilatos con capa entérica o ibuprofén en dosis bajas (hasta 400 mg q.i.d.) antes de prescribir AINE en dosis habituales¹⁵ [ver tabla 2]. Todos los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas al bloquear las ciclooxigenasas, enzimas que convierten el ácido araquidónico y el oxígeno molecular en prostaglandinas. Dos genes humanos codifican diferentes ciclooxigenasas, la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se sintetiza en forma constitutiva por muchos tipos celulares y tejidos, en donde suele tener funciones protectoras, como la citoprotección en la mucosa gástrica, la agregación plaquetaria en la hemostasia y la vasodilatación en el riñón. La COX-2 se expresa sobre todo en células inflamatorias, en donde las citocinas y factores de crecimiento inducen aumentos de 100 veces el nivel de COX-2. Los AINE [ver tabla 2] inhiben la COX-1 por lo menos tanto como la COX-2. Algunos inhibidores selectivos de COX-2, que actualmente son motivo de estudios clínicos, podrán proporcionar efectos antiinflamatorios significativos con menor toxicidad.¹⁶

***Tabla 2* Antinflamatorios no esteroides útiles en la osteoartritis y otras enfermedades reumáticas**

Medicamento	Nombre comercial en EUA	Dosis habituales*
Aspirina (simple, amortiguada o con capa entérica) Salicilatos (v.gr., sodio, colina o salicilsalicilato)	Muchos	2.4 a 6.0 g diarios en cuatro dosis divididas ⁺
Diclofenato de potasio (liberación lenta)	Cataflam	50 mg t.i.d.
Diclofenaco de sodio	Voltaren	50 mg b.i.d. o t.i.d. o 75 mg b.i.d.
Diflunisal	Dolobid	500 mg b.i.d.
Etodolaco	Lodine	200-300 mg q.i.d. o 400 mg b.i.d. o t.i.d.
Fenoprofen	Nalfon	300-600 mg q.i.d.
Flurbiprofen	Ansaid	200-300 mg en dosis divididas, bi.d., t.i.d. o q.i.d.
Ibuprofen	Advil, Motrin, Nuprin, Rufen, otros	200-800 mg q.i.d.
Indometacina	Indocid	25 mg t.i.d. o q.i.d. o 75 mg b.i.d. (preparación de liberación lenta)
Ketoprofen	Orudis	50 mg q.i.d. o 75 mg t.i.d.
Ketoprofen (liberación controlada)	Oruvail	200 mg una vez al día
Ketorolaco ⁺⁺	Toradol	10 mg V.O. q.i.d.++ o 15-60 mg I.M. c 6 hr
Meclofenamato .	Meclomen	50-100 mg q.i.d
Acido mefenámico	Ponstel	250 mg q.i.d.
Nabumetone	Relafen	1,000-2,000 mg una vez al día
Naproxen	Naprosyn	250-750 mg b.i.d.
Naproxen sódico	Anaprox	275-825 mg b.i.d.
Oxaprozin	Daypro	600-1,200 mg una vez al día
Piroxicam	Feldene	10 o 20 mg una vez al día
Sulindac	Clinoril	150-200 mg b.i.d.
Tolmetin	Tolectín	400-600 mg t.i.d.

* Las dosis recomendadas son para el tratamiento a largo plazo (> 1 semana). Pueden utilizarse dosis más altas de algunos de estos fármacos para el tratamiento a corto plazo (v.gr., en la artritis gotosa aguda). En los ancianos deben utilizarse dosis menores, así como en los pacientes con deterioro de la

función renal o hepática.

⁺ Para lograr el efecto óptimo deben alcanzarse concentraciones sanguíneas de salicilato de 20-30 mg/dl.

⁺⁺ No se recomienda para uso prolongado.

Los efectos tóxicos de los AINE afectan a varios órganos y sistemas [*ver tabla 3*], y suelen ser reversibles después de suspender el medicamento. Debe tenerse especial precaución en pacientes con compromiso circulatorio por la posibilidad de precipitar insuficiencia renal o falla cardíaca congestiva. Puede no ocurrir complicaciones graves como hemorragia gastrointestinal masiva o perforación, en especial en los ancianos. Se ha demostrado que el misoprostol, un análogo de la prostaglandina E, en dosis de 200 µg cuatro veces al día, reduce la incidencia de ulceraciones gastrointestinales en pacientes tratados con AINE. Además, se demostró que, en esta dosis, disminuye las complicaciones graves de la úlcera péptica en pacientes con artritis reumatoide tratados con AINE.¹⁷ Esta dosis de misoprostol pocas veces produce efectos adversos intestinales intolerables, pero al disminuir la frecuencia de la dosis a dos o tres veces al día se reduce la incidencia de úlcera péptica, según observaciones endoscópicas.¹⁸ La hepatitis tóxica es poco frecuente en pacientes que reciben AINE, por lo tanto se justifica la vigilancia de rutina con pruebas de función hepática.

Tabla 3 Efectos colaterales de los medicamentos antiinflamatorios no esteroides *

<i>Sistema</i>	<i>Síntomas o signos</i>
Digestivo	• Anorexia, náusea, vómito, dispepsia, gastritis erosiva, úlcera péptica • Constipación • Diarrea+ • Hepatotoxicidad
Hematológico	• Disminución de la agregación plaquetaria y prolongación del tiempo de sangrado • Hemorragias, especialmente en relación con anticoagulantes o deficiencia en factores de la coagulación.
Renal	• Mayor deterioro de la insuficiencia renal durante el estrés circulatorio (v.gr., insuficiencia cardíaca congestiva, sín drome nefrótico) • Retención de líquido y exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva • Hipercalemia • Síndrome nefrótico por nefritis intersticial
Sistema nervioso central	• Cefalea, mareo, tinitus, sordera, vértigo, confusión, nerviosismo, sudoración profusa • Ambliopía tóxica
Pulmonar	• Exacerbación del asma y rinosinusitis en pacientes con hipersensibilidad a la aspirina
Obstétrico	• Parto prolongado • Sangrado posparto y neonatal • Cierre prematuro del conducto arterioso
Dermatológico	• Erupciones alérgicas en la piel

* La toxicidad a la médula ósea, al igual que la agranulocitosis y la anemia aplásica ocurren rara vez. El ejemplo mejor establecido de toxicidad a la médula ósea es el que ocurre con la fenilbutazona y oxifenbutazona. Los salicilatos diferentes a la aspirina carecen de los efectos adversos antiplaquetarios y gástricos observados con la aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

+ La diarrea se observa más con el meclofenamato (15% de los pacientes).

Debido a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal masiva en pacientes que reciben anticoagulantes o que tienen trastornos de la coagulación, todos estos medicamentos (excepto los salicilatos no acetilados) están contraindicados en estos pacientes, aún cuando las pruebas de

coagulación permanezcan en el rango terapéutico. Los AINE causan alteraciones en la función plaquetaria como resultado de inhibición de la síntesis de tromboxano plaquetario A_2 . La aspirina, en dosis muy bajas (alrededor de 30 mg/día), causa disfunción irreversible de plaquetas como resultado de inactivación de la cicloxigenasa plaquetaria. El defecto hemostático persiste hasta que las plaquetas acetiladas son reemplazadas por nuevas. Sin embargo, no es necesario que se sustituya toda la población de plaquetas, y la función suele normalizarse dos o tres días después de suspender la aspirina. El defecto plaquetario inducido por otros AINE diferentes a la aspirina se corrige en 24 a 48 horas porque la inhibición de la cicloxigenasa por estos agentes es reversible.¹⁹

Algunas observaciones sugieren que el tratamiento de la osteoartritis de la cadera con AINE puede aumentar la destrucción del hueso subcondral. Estudios experimentales en modelos animales sugieren que estos medicamentos pueden alterar el metabolismo del cartílago articular y acelerar su daño. Se ha demostrado que algunos, aunque no todos, los AINE inhiben in vitro la síntesis de proteoglucanos. Aunque estas observaciones han sido motivo de preocupación, no existen evidencias concluyentes de que el uso de los AINE aceleren la destrucción de los tejidos articulares.¹⁸

Por lo general no se recomienda el uso de esteroides sistémicos, aunque las inyecciones de esteroides intrarticulares alivian el dolor en forma temporal. El número y dosis de las inyecciones de esteroides debe ser limitado porque las inyecciones repetidas de estos agentes pueden lesionar el cartílago articular y otros tejidos articulares.²⁰

Se han dedicado grandes esfuerzos experimentales hacia algunos agentes modificadores de la enfermedad o condroprotectores que puedan reparar o retrasar la destrucción del cartílago articular en la osteoartritis. A la fecha ninguno ha demostrado ser útil en humanos, aunque se han observado algunos efectos promisorios en modelos animales. Varios heparinoides (preparaciones de glucosaminoglicanos con o sin componentes protéicos, incluyendo el Artepanon polisulfato de glucosaminoglicano] y el Rumalon [complejo péptido de glucosaminoglicano] han demostrado efectos promisorios en modelos animales con osteoartritis, y también se han reportado resultados favorables en humanos. Sin embargo, no se han publicado estudios controlados en humanos y algunas de estas preparaciones que derivan de bovinos han sido retiradas del mercado de los Países Europeos por temor a la encefalopatía espongiiforme bovina.²¹ La investigación en el pasado se veía enlentecida por la falta de instrumentos adecuados para medir la lesión del cartílago en la osteoartritis. Las técnicas radiográficas más sensibles y exactas pueden facilitar los estudios futuros.²²

Un enfoque alternativo para el tratamiento modificador de la enfermedad ha sido la viscosuplementación, o reemplazo del hialuronato sinovial, para restablecer la lubricación articular normal. Esto se intenta con inyecciones intrarticulares de preparados de hialuronato. Estudios controlados en países en donde se dispone de hialuronato no han demostrado su eficacia.¹⁴ También se investiga en forma activa el uso de inhibidores de las enzimas proteolíticas responsables de la destrucción del cartílago, como las estromelisin y las colagenasas. Las tetraciclinas, por su capacidad para quelar el zinc, que es necesario en las enzimas proteolíticas, parecen promisorias en los modelos

animales.¹⁴ Los defectos del cartílago articular de las rodillas causados por traumatismos en las personas jóvenes se han reparado con éxito por injerto de condrocitos autólogos,²³ Aún no se determina si este enfoque promisorio tendrá aplicación clínica.²⁴

La cirugía ortopédica reconstructiva tiene una participación importante en el tratamiento de la osteoartritis.²⁵ El adelanto más notable es el reemplazo articular total. Las prótesis articulares totales de la cadera y rodilla han demostrado resultados satisfactorios indiscutibles, pero con el tiempo puede ocurrir pérdida de los componentes de la prótesis, lo que constituye una causa significativa de fracaso. Por este motivo, en los pacientes jóvenes pueden estar indicados procedimientos alternativos como la osteotomía. La principal indicación para el reemplazo quirúrgico de la articulación es el dolor intratable. Casi siempre se logra el alivio del dolor con el reemplazo articular exitoso. Otros procedimientos útiles incluyen la debridación articular y la extracción de fragmentos sueltos, así como la remoción o reparación de las estructuras dañadas. En ocasiones puede ser de utilidad la artrodesis de las articulaciones dolorosas (v.gr., articulación subastragalina).

Reconocimientos

Figuras 1 y 4 Reproducidas de la Colección de diapositivas clínicas de enfermedades reumáticas producida por la Arthritis Foundation, New York. © 1972. Modificada de 'Structure and Biology of Cartilage and Bone Matrix Noncollagenous Macromolecules,' por D. Heinegard y A. Odelberg, en *FASEB Journal* 3:2042, 1989. Usado con autorización.

Bibliografía

1. Moskowitz RW: Clinical and laboratory findings in osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1735
2. Mankin HJ: Clinical features of osteoarthritis. *Textbook of Rheumatology*, 4th ed. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1374
3. Ryan LM, McCarty DJ: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease; pseudogout; articular chondrocalcinosis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1835

4. Terkeltaub R, Rosenbach M, Fong F, et al: Causal link between nucleotide pyrophosphohydrolase overactivity and increased intracellular inorganic pyrophosphate generation demonstrated by transfection of cultured fibroblasts and osteoblasts with plasma cell membrane glycoprotein-1: relevance to calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. *Arthritis Rheum* 37:934, 1994
5. Halverson PB, McCarty DJ: Basic calcium phosphate (apatite, octacalcium phosphate, tricalcium phosphate) crystal deposition diseases. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1857
6. Bagge E, Edén S, Rosén T, et al: The prevalence of radiographic osteoarthritis is low in elderly patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol* 129:296, 1993
7. Hough AJ Jr: Pathology of osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1699
8. Hart DJ, Mootoosamy I, Doyle DV; et al: The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: The Chingford Study. *Ann Rheum Dis* 53:158, 1994
9. Ala-Kokko L, Baldwin CT, Moskowitz RW, et al: Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6565, 1990
10. Eyre DR, Weis MA, Moskowitz RW: Cartilage expression of a type II collagen mutation in an inherited form of osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *J Clin Invest* 87:357, 1991
11. Sipe JD: Acute-phase proteins in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 25:75, 1995
12. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part I. Osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 38:1535, 1995
13. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, et al: Guidelines for the medical management of osteoarthritis: Part II. Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 38:1541, 1995

14. Mandell BF, Lipani J: Refractory osteoarthritis: differential diagnosis and therapy. *Rheum Dis Clin North Am* 21:163, 1995
15. Jobanputra P, Nuki G: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis. *Current Opin Rheumatol* 6:433, 1994
16. Vane JR, Botting RM: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 44:1, 1995
17. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 123:241, 1995
18. Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med* 123:344, 1995
19. Furst DE, Paulus HE: Aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 567
20. Schnitzer TJ: Management of osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, 12th ed. McCarty DJ, Koopman WJ, Eds. Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, p 1761
21. Brandt KD: Toward pharmacologic modification of joint damage in osteoarthritis (editorial). *Ann Intern Med* 122:874, 1995
22. Buckland-Wright JC, MacFarlane DG, Lynch JA, et al: Quantitative microfocal radiography detects changes in OA knee joint space width in patients in placebo controlled trial of NSAID therapy. *J Rheumatol* 22:937, 1995
23. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331:889, 1994

24. Mankin HJ.: Chondrocyte transplantation-one answer to an old question (editorial). N Engl J Med 331:940, 1994
25. Sledge CB: Reconstructive surgery in rheumatic diseases: introduction to surgical management. Textbook of Rheumatology, 4th ed. Kelly WN, Harris ED Jr, Ruddy S, et al, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1993, p 1745

Figuras

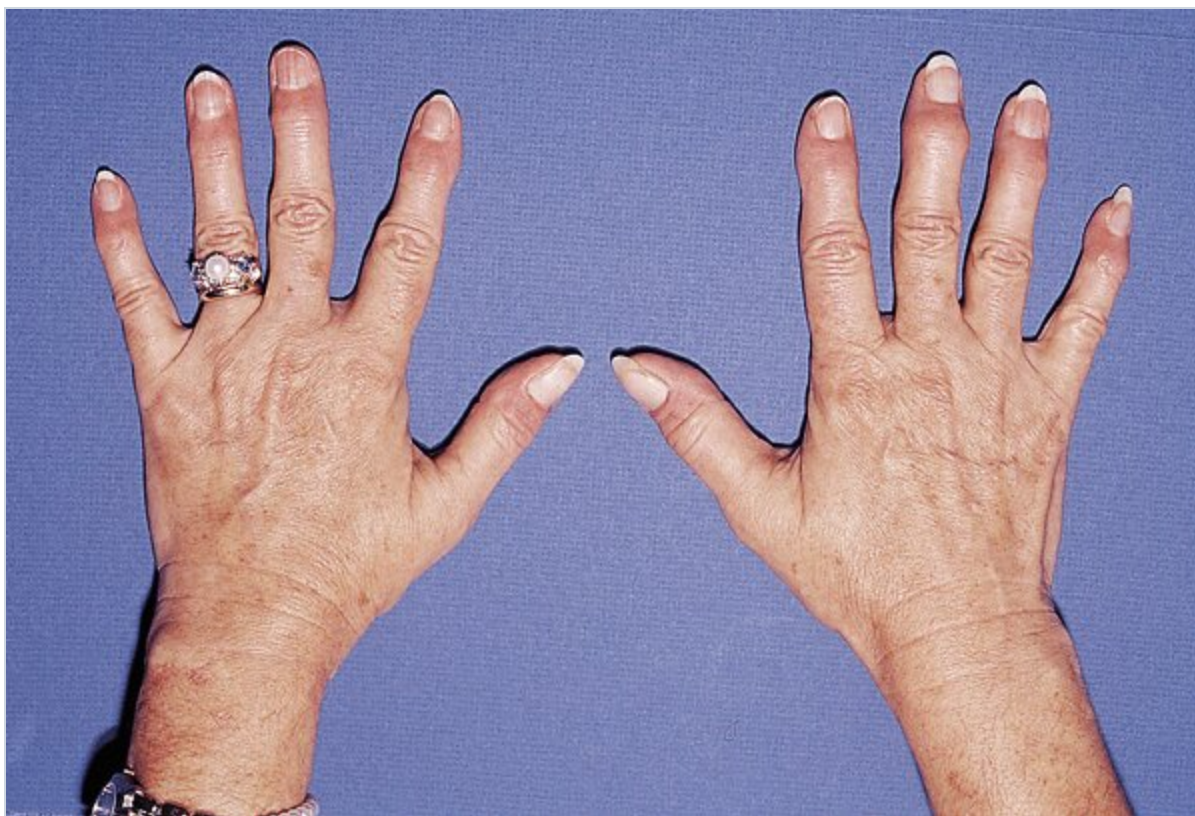


Figura 1 Osteoartritis en manos Las manos de un paciente con osteoartritis muestran ensanchamiento y cierta deformidad de las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) y una alteración similar, principalmente de la tercera y cuarta articulaciones interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard). Ambas clases de nódulos, especialmente los nódulos de Heberden, son manifestaciones comunes de la osteoartritis.



Figura 2 Osteoartritis de cadera La cadera es un sitio común de afección en la osteoartritis. El estrechamiento del espacio articular es más notable en la cara lateral de la articulación, indicando pérdida del cartílago articular. La mayor radiodensidad del hueso en el acetábulo y cabeza femoral adyacente alrededor del área de estrechamiento articular severo indica endurecimiento, o engrosamiento, del hueso subcondral en respuesta a la destrucción del cartílago articular. Los osteofitos pueden observarse al proyectarse desde las caras superior e inferior del acetábulo. Es frecuente que también se demuestren áreas de radiolucidez aislada en el hueso subcondral, aunque no son importantes en esta radiografía.

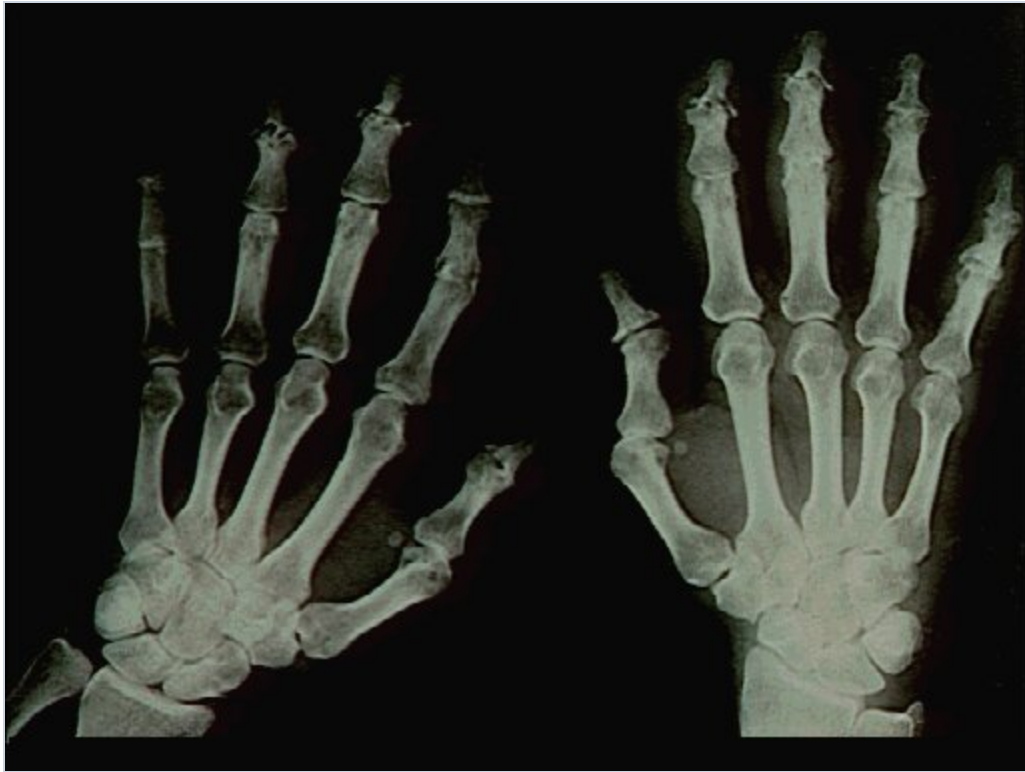


Figura 3 Osteoartritis erosiva Los cambios severos que afectan todas las articulaciones interfalángicas distales y algunas de las articulaciones interfalángicas proximales (habitualmente respetando las muñecas y articulaciones metacarpofalángicas) son característicos del subgrupo de la osteoartritis erosiva. Los osteofitos están presentes en los bordes de las articulaciones afectadas. Otras características de esta variante de la enfermedad son la erosión ósea muy delimitada (adyacente a varias de las articulaciones interfalángicas distales) y la fusión ósea de las articulaciones (articulación interfalángica proximal del segundo dedo de la mano izquierda).

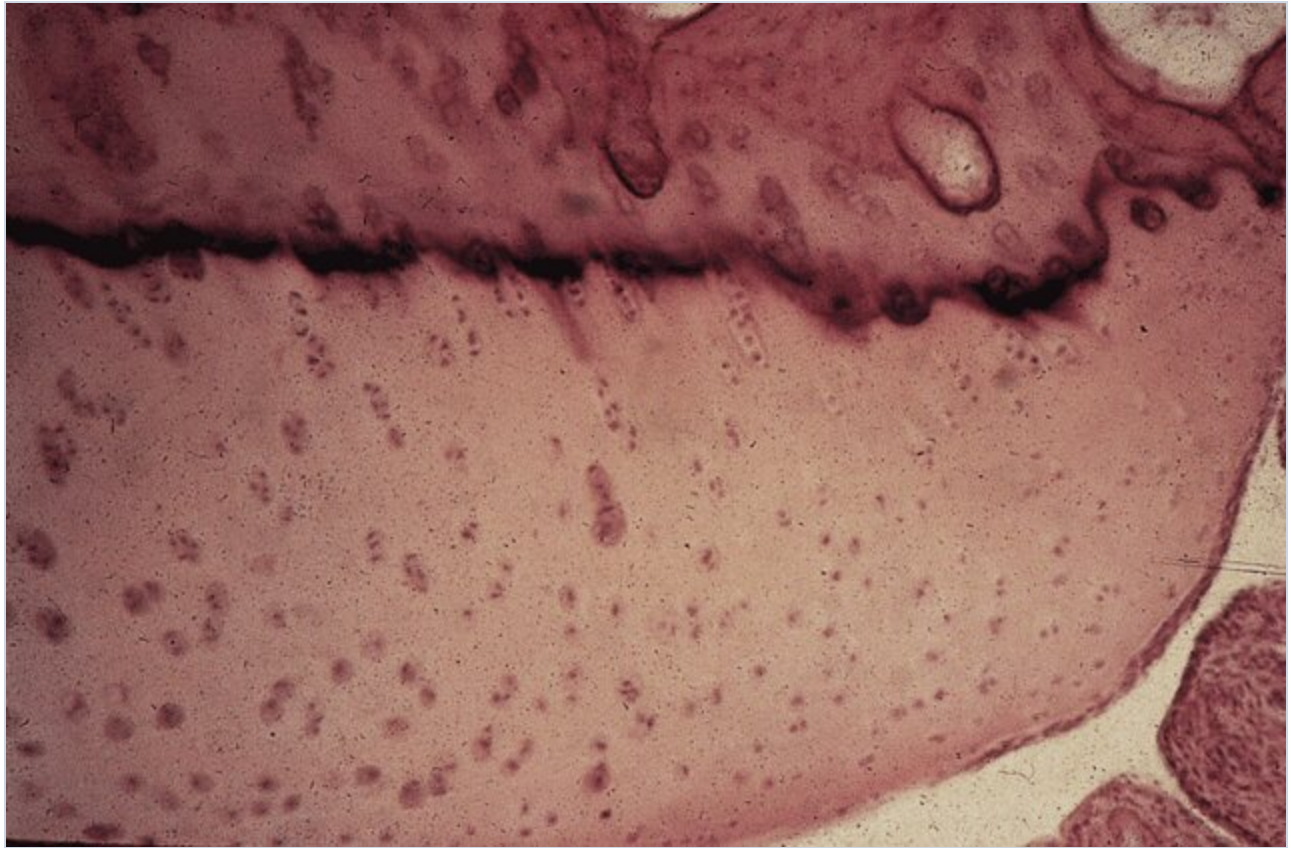


Figura 4a Histología del cartílago normal y en osteoartritis La zona inferior del cartílago articular normal de la cadera (a) teñida de rojo con safranina O, indica un contenido de proteoglicano normal. La capa superficial del cartílago articular (lámina brillante) contiene menos proteoglicanos y aparece azul cuando se trata con la misma tinción. El cartílago osteoartrítico en un estudio relativamente temprano (b) muestra pérdida extensa de proteoglicanos, que se demuestra por una tinción menos intensa, e hiper celularidad cuando es tratada con tinciones de safranina O, verde rápido y hierro hematoxilina.

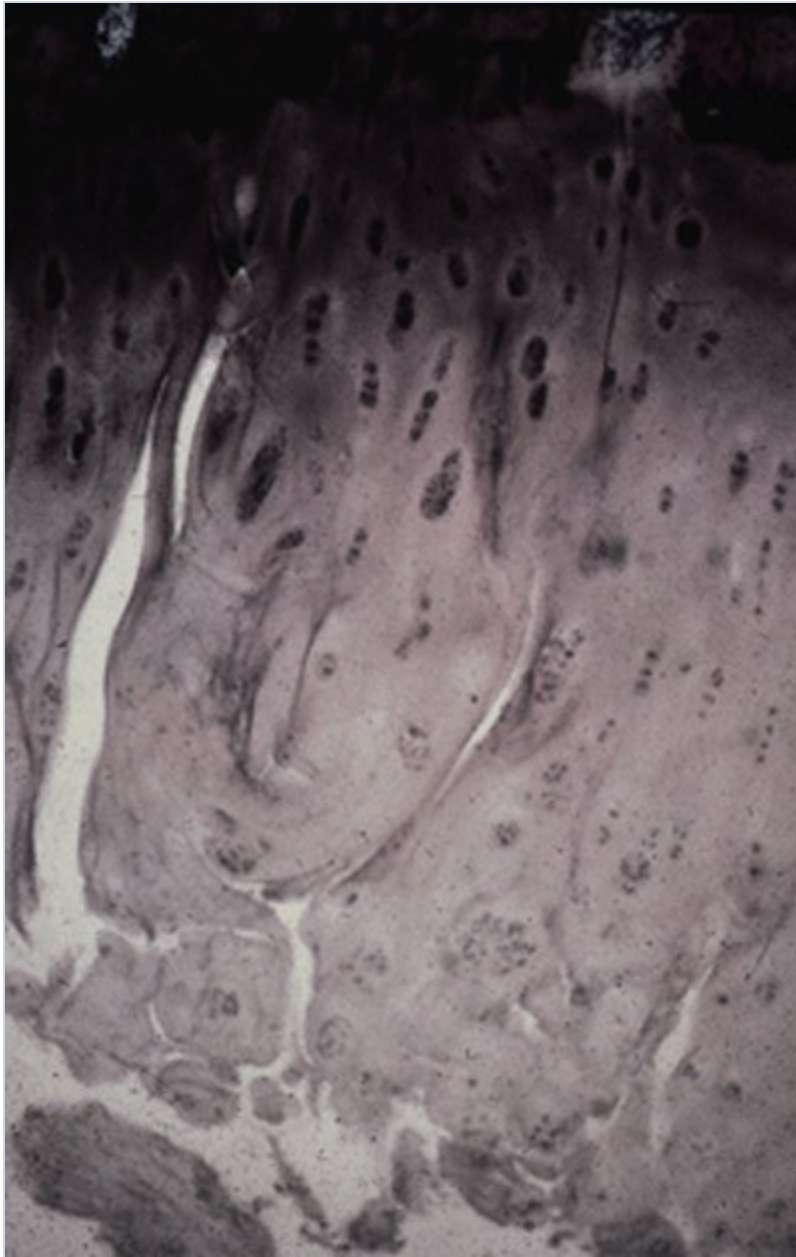


Figura 4b Histología del cartílago normal y en osteoartritis La zona inferior del cartílago articular normal de la cadera (a) teñida de rojo con safranina O, indica un contenido de proteoglicano normal. La capa superficial del cartílago articular (lámina brillante) contiene menos proteoglicanos y aparece azul cuando se trata con la misma tinción. El cartílago osteoarthrítico en un estudio relativamente temprano (b) muestra pérdida extensa de proteoglicanos, que se demuestra por una tinción menos intensa, e hiper celularidad cuando es tratada con tinciones de safranina O, verde rápido y hierro hematoxilina.