

# Efecto de la oxitetraciclina sobre el cartílago articular

Dr. Jorge Eduardo Páez\*\*, Dr. Richard Hennessey Montilla\*\*\*, Dr. José Armando Amador\*, Dr Camilo Martínez\*\*\*\*

\*Profesor asociado – Departamento de Cirugía, Unidad de Ortopedia Universidad Nacional de Colombia

\*\*Residente III Ortopedia y Traumatología.

\*\*\*Ortopedista.

\*\*\*\* Ortopedista Universidad Nacional.

Correspondencia

Unidad de Ortopedia, Departamento de Cirugía Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Cr 30 con Calle 45

## Resumen

En general ha existido preocupación acerca de los posibles efectos sistémicos de los agentes utilizados en la sinoviortesis especialmente en pacientes esqueléticamente inmaduros, y acerca de la acción local de esas sustancias en el cartílago articular, sin conocer las consecuencias a corto ni a largo plazo. En este estudio experimental en animales se inyectó en las rodillas de 64 conejos de 3 meses de edad una dosis de oxitetraciclina al 2% cada 2 semanas, dividiéndolos en 4 grupos que se sacrificaron respectivamente a las 48 horas, 2 semanas, 4 semanas y 8 semanas de la aplicación, teniendo adicionalmente un grupo de control en cada momento al que no se aplicó sustancia alguna. Se realizaron cortes anatómicos de las rodillas y se cuantificó el espesor del cartílago y la densidad poblacional de condrocitos. Se encontró que no había una disminución significativa en el número de condrocitos pero si una disminución progresiva del espesor del cartílago que llega al 50% a la octava semana.

**Palabras claves:** Artropatía hemofílica, sinoviortesis, oxitetraciclina, cartílago.

## Abstract

In general there has been concern about the possible systemic effects of the agents used in synoviorthesis specially in skeletally immature patients, even more than the local effects in the articular cartilage which is exposed to these substances, without knowing the short and long term consequences. In this experimental study in animals we injected the knees of 64 rabbits with a 2% oxytetracycline dose every two weeks, separating them in four groups that were sacrificed respectively 48 hours, 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks after the application. There was an additional control group that didn't receive any medication. We performed anatomical slices of the knees and measured the cartilage thickness and the condrocyte population. We found no alteration in the number of condrocytes but a progressive decrease in the thickness of the cartilage that reaches 50% in the eighth week.

**Key words:** Haemophilic arthropathy, synoviorthesis, oxytetracycline, cartilage.

## Introducción

Para poder entender el objeto de este trabajo es necesario hacer una pequeña revisión previa de la anatomía y fisiología del cartílago articular y la patofisiología de la hemofilia, en los diferentes aspectos involucrados en la artropatía por esa enfermedad.

### Cartílago articular

A pesar de sus características de ser alinfático, avascular y tener una pobre población celular se encarga de múltiples funciones tales como el aumento de la zona de contacto y carga, y proveer una mejor distribución del estrés en la articulación entre otras.

Tiene una organización estructural especial; los condrocitos son responsables de la vitalidad del cartílago articular, ocupan menos del 10% de su volumen, y representan el 5% del su peso

húmedo, metabólicamente son muy activos y tienen la función de producir la matriz extracelular constituida por proteoglicanos separados en agregados, y otros menores como la decorina, biglicano y fibromodulina, el colágeno de cuyos tipos el más importante es el II y otros, como el VI, IX, X, XI. El agua (en promedio 75% del peso del cartílago articular) y otras sustancias en mucha menor proporción como la Ancorina CII, fibronectina, condronectina, lípidos, fosfolipasas y un sin número de mediadores químicos, todos integrados y funcionando como un todo, le confieren sus propiedades.

### Biomecánica e inflamación en reparación de lesiones articulares

La osteoartritis es una enfermedad debilitante que ocasiona cambios degenerativos progresivos en las articulaciones. Los factores biomecánicos son importantes en el inicio y progresión

de esta entidad; así se ha demostrado en estudios en animales y en estudios clínicos, alterando el ambiente mecánico mediante trauma, obesidad, inestabilidad o desuso, o introduciendo cambios en el ambiente articular. (3,4)

Estudios in vivo e in vitro han demostrado la relación entre inflamación y alteración mecánica articular en la génesis de la artrosis al encontrar aumento en la concentración de mediadores inflamatorios que están presentes en el líquido sinovial, matriz extracelular y dentro de los condrocitos, que crean un desbalance en el metabolismo de los condrocitos haciendo primar los efectos catabólicos (5, 6, 9, 11, 12)

Las sustancias involucradas en esto son múltiples como las interleuquinas 1, 10, 13, 17, 18, el factor de necrosis tumoral, colagenasas, proteína morfogenética 7 y 2, factor de crecimiento insulinoide I, metaloproteasas, quemokinas con la RANTES Y CRCL 4. Oxido nitroso, prostaglandina E2, etc. cada una de ellas con funciones pro y antiinflamatorias establecidas que serán excretadas por el condrocito y los sinoviocitos dependiendo los cambios químicos o mecánicos. El trauma articular tiene la capacidad de elevar las sustancias inflamatorias tanto local como sistémicamente. La exposición del cartilago a la sangre luego de una fractura aún por corto tiempo, induce apoptosis de los condrocitos. (13) La compresión estática disminuye la síntesis de matriz y la carga cíclica estimula el metabolismo de los condrocitos, la magnitud y tasa de la carga altera la salud y la apoptosis de los condrocitos y esta modificación es variable según la capa del cartilago. Esto quiere decir que el ambiente mecánico es un potente regulador de la producción de mediadores, ya que en el mismo condrocito existen mecanorreceptores, que se encargan de traducir estas señales para modificar la síntesis de sustancia a nivel celular y cambiar las características de la matriz extracelular. Esta carga mecánica eficaz dependerá no sólo de su magnitud, sino también del espesor del cartilago articular que la soporta ya que se distribuirá de manera homogénea por todo el volumen del mismo y no solo sobre el área de contacto de las dos superficies.

### Hemofilia

La hemofilia es una enfermedad caracterizada por una disminución de la actividad o la cantidad de determinados factores de la coagulación (22, 23). Un hemofílico no sangra con mayor rapidez que las demás personas, sino que sangra más tiempo del habitual. Se hereda como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X que afecta a varones, pero que hace a

las mujeres portadoras de la enfermedad con una posibilidad de transmitirla a un 50% de su descendencia. Su incidencia aproximada es 1 por cada 10.000 nacidos vivos en Estados Unidos. El 60% de tipo hereditario secundario a una mutación genética, y que un 40% se presentan sin ningún antecedente familiar positivo.

Se conocen dos variedades: el tipo A se debe al déficit de factor VIII y constituye el 85% de los casos totales de hemofilia y el tipo B que tiene deficiencia del factor IX y afecta al 15% restante. Dependiendo del nivel de disminución del factor de coagulación se clasifica la enfermedad. En el tipo severo los niveles de factor son menores al 1%, en el moderado están entre un 1 y 5%, mientras que en el leve están entre un 5 y 30%, otros autores la clasifican en leve cuando el factor se halla entre 25 y 50%, moderada del 5 al 25%, moderadamente intensa 1 a 5%, e intensa en concentraciones menores del 1%. Se considera que personas con niveles mayores del 30% no presentan alteración marcada en su coagulación. Las manifestaciones osteomusculares aparecen luego de caídas desde pequeñas alturas, traumas contundentes de intensidad leve, traumas rotacionales mínimos etc. con presencia de aumento de diámetro a nivel del grupo muscular afectado o de la articulación, asociado a dolor y limitación funcional. En orden de frecuencia las articulaciones que comúnmente se ven comprometidas son rodillas (45%), codos (30%), tobillos (14%), hombros (4%), muñeca (3%), caderas (2%) la afección de las demás tiene muy baja incidencia.

En la fisiopatología (24) del compromiso articular se advierte una reacción en la membrana sinovial secundaria a la presencia de sangre en la cavidad articular que desencadena una respuesta inflamatoria marcada, debida, entre otras sustancias, a la acumulación de hemosiderina a nivel de la membrana sinovial que demora mucho tiempo en ser eliminada y es un agente proinflamatorio importante.

La hemosiderina activa la cascada inflamatoria con su arsenal de citoquinas y mediadores químicos en la sinovial y en el cartilago articular. También tiene efecto mecánico el volumen intrarticular que ejerce una mayor presión sobre el cartilago articular y el hueso subcondral. (Esta es una de las razones para el lavado o drenaje articular de estos pacientes).

Con los sucesivos sangrados articulares se presenta una hiperplasia y fibrosis de la membrana sinovial con aumento de tamaño, que hace a la sinovial propensa a presentar fácilmente

traumas que conducirán a microsangrados para cerrar un círculo vicioso. El pannus que se forma erosiona en la periferia al cartílago articular efecto agravado por enzimas proteolíticas lisosómicas, fosfatasa ácida, y catepsina D.

También se encuentra un aumento importante en la concentración de prostaglandinas en el tejido articular que inducen un estado inflamatorio crónico que favorece la destrucción del cartílago. Progresivamente se produce una disminución en la movilidad de la articulación acompañada de rigidez en la cápsula articular y presencia de quistes en el hueso vecino por isquemia, con una osteoporosis local marcada, mas por la hipotrofia muscular secundaria a la limitación en la actividad física que por otros factores. Encontramos también un aumento del volumen de las epífisis secundario a la dilatación de los vasos capsulares y epifisarios, que puede llevar a deformidades importantes con angulaciones en varo o valgo, ya que muchas veces el crecimiento no es simétrico.

Clínicamente se pueden identificar tres tipos de presentaciones: Hemartrosis aguda, subaguda y crónica. Como es de esperar se pueden sobreponer unos a otros con un resultado final de anquilosis articular. Radiológicamente también se pueden encontrar diferentes estudios que se han clasificado de múltiples maneras una de ellas es la de Arnold E Hilgartner (25, 26)

Ahora bien centrándonos en la afección de la articulación en el marco de la hemofilia (22), hasta el momento debemos tener en claro que la fase inicial es controlar el sangrado por medio de la administración del factor de manera oportuna y que ese es el verdadero modificador de la enfermedad al reducir el riesgo de sangrado y los cambios degenerativos articulares. Lo siguiente es planear una posible intervención quirúrgica como la aspiración de la cavidad articular hemorrágica con el fin de disminuir la presión y posteriormente realizar un lavado de la misma con el fin de disminuir al máximo la respuesta inflamatoria local. Luego se evalúa la necesidad de realizar un manejo adicional en pacientes con antecedentes previos de hemartrosis. Estos pacientes pueden tener una hipertrofia sinovial progresiva crónica que sangra fácilmente, y que puede estar generando, incluso, bloqueo mecánico sin cambios artrósicos importantes, que hacen al paciente un candidato para la sinovectomía. Este procedimiento ha demostrado que no altera aparentemente el curso de destrucción del cartílago articular (ya sea por el curso de la enfermedad como tal o por que las sustancias empleadas generen algún tipo de alteración

en el cartílago articular), pero sí mejora de manera marcada la sintomatología y funcionalidad temporalmente. Ahora bien hay varias posibilidades de practicarla: artroscópica, abierta, química, o con radioisótopos. Cada una de estas con sus pros y contras (28, 29).

**Sinovectomía abierta o Artroscópica:**

Los estudios demuestran que ambos procedimientos son prácticamente igual de efectivos logrando mejoría en los síntomas (dolor principalmente) en la mayoría de los pacientes con aumento de los arcos de movimiento de apenas un 20% aproximadamente a largo plazo.

**Sinovectomía con radioisótopos (27, 39):**

Esta técnica que ha tenido auge en el mundo consiste en introducir dentro de la articulación sustancias radioactivas a fin de que se produzca una retracción (atrofia parcial) de la membrana sinovial, de esta manera se produce una reducción del tamaño de la misma y el desencadenamiento de los efectos ya enunciados.

Los problemas para su uso en nuestro medio son, el costo de esas sustancias y la poca experiencia disponible.

**Sinovectomía química (30, 31, 37, 40, 41, 43):**

Esta opción de larga data, desde los estudios en 1.952 de MacAusland y Gartland Store, 1950 Margaret Swanton, 1.971 Ahlber, 1.986 Storti, y 1.991 Erken sigue siendo un método seguro y económico ampliamente utilizado en muchos centros hospitalarios del mundo, con las ventajas de ser un tratamiento relativamente poco invasivo, al igual que el que se realiza con radioisótopos. En 1980 Caruso usó la Rifampicina inicialmente en pacientes con artritis reumatoide aprovechando su acción proteolítica y antifibrinolítica, generando cambios atróficos en la sinovial para disminuir la respuesta inflamatoria. En los últimos años han aparecido algunos estudios con el uso de Oxitetraciclina para realizar sinovectomías químicas baratas y fácilmente asequibles. La oxitetraciclina (32) bloquea la unión de RNA de transferencia al complejo del RNA mensajero a nivel de las subunidades ribosómicas 30S. Se absorbe en un 60% por vía oral, se une a las proteínas en 10 al 40%. Los estudios hasta ahora realizados por el grupo de trabajo del Centro Nacional de Hemofilia del Banco Municipal de Sangre de Caracas (país donde se inicio la aplicación de este medicamento para la sinoviortesis) muestran la efectividad y la seguridad para el empleo de la oxitetraciclina en rodillas que presentan hipertrofia de la sinovial, pero nunca se ha estudiado sus repercusiones a nivel del cartílago articular.

El objetivo del presente estudio es:

1. Determinar el efecto a corto y mediano plazo de la presencia de la oxitetraciclina intraarticular sobre el cartílago articular de la rodilla.
2. Describir los cambios anatómicos que se producen después de la exposición repetitiva del cartílago a la oxitetraciclina.
3. Cuantificar el cambio en el espesor del cartílago que se puede llegar a producir después de la utilización de la oxitetraciclina intraarticular,
4. Esclarecer si existe un período de seguridad en la aplicación de la oxitetraciclina durante el cual no se producen alteraciones en el cartílago.

## Materiales y métodos

Este es un estudio experimental, descriptivo en animales, en 64 conejos raza Nueva Zelanda de 3 meses de edad. Palazzi en sus estudios demuestra la efectividad de este fármaco precisamente en conejos, de otra parte la similitud anatómica con el humano y el fácil mantenimiento de esos animales con un índice bajo de infecciones y pocas pérdidas de individuos a lo largo del estudio los hacen adecuados para este fin.

Se debe tener en cuenta que la relación de equivalencia de edad entre conejos y humanos es de 1 a 9 lo que nos permite que seguimientos de 2 meses representen tiempos suficientes al evaluar el momento en que el conejo es esqueléticamente maduro

Se infiltraron dentro de la articulación de la rodilla de los conejos 0,2cc de oxitetraciclina al 1% cada 2 semanas durante 2 meses. No se inmovilizó a los animales y se permitió apoyo temprano.

Se dividieron en 4 grupos y a cada uno se asignó un tiempo específico para ser sacrificados:

Grupo 1: 48 horas.

Grupo 2: 2 semanas.

Grupo 3: 4 semanas.

Grupo 4: 8 semanas.

Hubo además 8 conejos como control normal.

En el momento determinado se sacrificaron los conejos de cada grupo, se extrajeron las rodillas y se fijaron en formol durante 1 semana como mínimo, para realizar cortes histológicos en los cuales se evaluó el proceso de remodelación de la lesión cartilaginosa.

Se realizaron cortes sagitales en cada platillo tibial y cóndilo femoral se decalcificaron durante 72 horas (fig 1.a.), se embebieron en parafina para realizar cortes finos y posteriormente se tiñeron con hematoxilina-eosina, para observación en microscopio (fig 1.b).

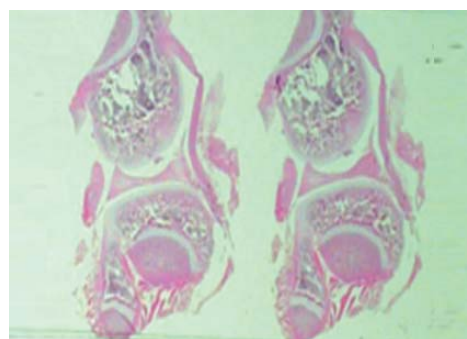
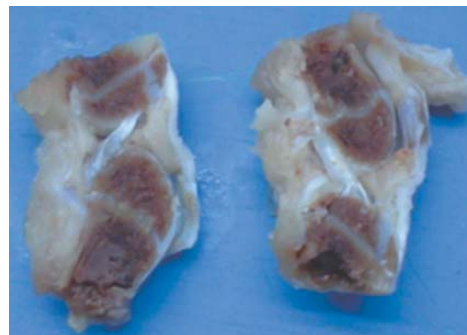


Figura 1

- a. Aspecto de rodilla de conejo en el primer corte luego de fijación y decalcificación
- b. Aspecto de corte histopatológico preparado para la observación de deformidad característica de la PCC en el tercio medio de la clavícula derecha.

Se evaluó el espesor del cartílago articular de los cóndilos femorales y de los platillos tibiales, mediante el uso de una reglilla microscópica, la densidad de la población de condrocitos en la superficie articular a nivel superficial, medio y profundo definiendo zonas rectangulares de 3.5x5 micras, así como los cambios asociados en el hueso subcondral.

Estas mediciones del espesor del cartílago articular y de la población de condrocitos en cada grupo se compararon con los valores normales de las rodillas del grupo control utilizando la prueba de t de student mediante la aplicación del programa de estadística stata quest 5.0

Adicionalmente se comparó el espesor del cartílago entre los diferentes grupos de conejos de control para determinar si el espesor del cartílago cambia respecto a la edad de los especímenes.

## Resultados

### Valores de espesor de cartílago en los grupos de control

Los valores promedio del espesor del cartílago en micras y la desviación standard para el grupo de control que se sacrificó a las 48 horas se exponen en la siguiente tabla 1.

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	23.95	23.375	20.825	18.375
SD	2.131509637	1,755704987	3,612363031	4.068066699

Cuando se compararon con los grupos de conejos de los grupos de control sacrificados respectivamente a las 2, 4 y 8 semanas no se encontró una diferencia significativa en los valores de espesor del cartílago articular.

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	25.45	24.6	21.1	19.9
SD	1.340397951	1.480990659	1.920069443	2.493992783
P	0.2782	0.3244	0.8974	0.5443

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	26.975	25.15	21.625	19.35
SD	1.980530232	1.759734829	2.495829855	1.94336478
P	0.08	0.2004	0.7277	0.6784

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	26.975	25.15	21.625	19.35
SD	2.16082546	1.822772613	2.596632435	1.94336478
P	0.3266	0.3163	0.65	0.8703

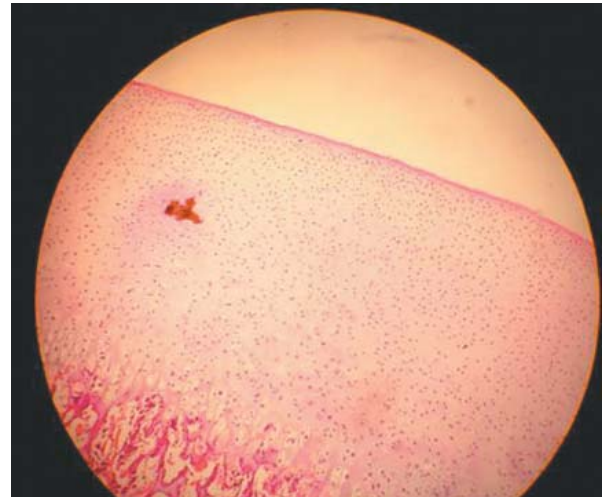


Figura 2. Fotografía del cartílago articular del cóndilo femoral lateral en espécimen sin recibir oxitetraciclina, con espesor de 24.72 micras de espesor (40X)

### Resultado de espesor del cartílago a las 48 horas

Comparando los valores de espesor del cartílago se observa que no hay diferencia respecto al valor en el grupo que no recibió ningún medicamento.

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	26.36875	23.475	22.11875	20.3375
SD	1.451766166	2.508784566	1.339760551	1.402319507
P	0.1712	0.1978	0.1049	0.659
IC	-2.16 a 0.402	-0.54 a 2.52	-2.62 a 0.2613	-2.96 a 0.1

### Espesor del cartílago a las 2 semanas

En los especímenes que recibieron oxitetraciclina y fueron sacrificados a las 2 semanas se observó una disminución discreta pero que ya es estadísticamente significativa, como se puede apreciar en la siguiente tabla.

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	19.875	17.15625	13.86875	13.8375
SD	2.730202458	2.217797331	1.885990014	1.340087062
P	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
IC	3.86 a 7.35	5.89 a 8.72	5.47 a 8.66	3.55 a 6.58

#### 4 semanas

A las 4 semanas, después de recibir 2 dosis de oxitetraciclina se observa que la disminución del espesor del cartílago es progresiva.

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	15.5625	14.51875	13.6625	13.0625
SD	1.949316199	2.389203145	1.883923211	1.708751981
P	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
IC	8.47 a 11.36	8.46 a 11.43	5.66 a 8.86	4.23 a 7.44

#### 8 semanas (figura3)

Finalmente luego de 2 meses desde la dosis inicial y 3 aplicaciones adicionales de oxitetraciclina intraarticular se observa que la disminución del espesor del cartílago es todavía más severa, disminuyendo en aproximadamente un 50%.

	Cóndilo lateral	Cóndilo Medial	Platillo Lateral	Platillo Medial
Promedio	12.50625	10.3125	9.6375	9.36875
SD	2.26593898	1.47732867	1.795503643	1.337020942
P	0.0001	0.0001	0.0001	0.0001
IC	11.4 a 14.5	13.01 a 15.28	9.73 a 12.86	8.02 a 11.05

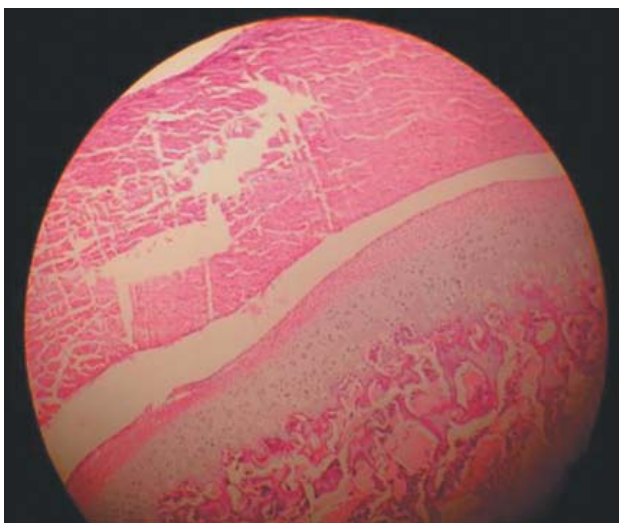


Figura 3. Imagen de la superficie articular del cóndilo femoral lateral en espécimen con 8 semanas después de administración de oxitetraciclina. 10.31 micras de espesor (40X).

En cuanto al interrogante que era valorar el número de condrocitos en las diferentes zonas del cartílago articular respecto a los controles, se encontró disminución en el número de condrocitos, con una densidad poblacional por área evaluada igual en todos los grupos respecto al control, esto quiere decir que a pesar que se disminuyó el espesor total del cartílago articular, la distribución de los condrocitos por zona examinada permanece igual respecto a los grupos control sin presentar variación alguna estadísticamente significativa.

## Discusión

La utilización de sustancias intraarticulares para diferentes patologías es una práctica común en el ejercicio de la ortopedia, pero no siempre se tienen en cuenta los efectos que se pueden producir en sitios o estructuras diferentes de aquellas a las cuales va orientado el tratamiento aplicado.

En el caso específico de la hemofilia se han usado muchas sustancias con el objetivo de producir una fibrosis en la sinovial hipertrófica que se encuentra propensa a sangrar repetitivamente en estos pacientes, sin embargo no se suele tener en cuenta el efecto que se pueda producir en el cartílago, por una sustancia que necesariamente es “corrosiva” para causar la fibrosis sinovial mencionada. Una de esas sustancias es la oxitetraciclina que se ha utilizado en los últimos años con resultados clínicos prometedores.

En este estudio se pretendió evaluar el efecto de la oxitetraciclina sobre el cartílago articular para lo cual se tomaron como especímenes de estudio conejos esqueléticamente inmaduros a los cuales se inyectó en las rodillas una dosis proporcional al peso. Estos conejos se dividieron en 4 grupos, cada uno de ellos con 8 conejos (16 rodillas), el primer grupo se sacrificó a las 48 horas de la primera infiltración con el objeto de tener una referencia de los efectos tempranos sobre el espesor del cartílago, observando que no había ningún cambio en esa medición, como era de esperar.

En el segundo grupo se sacrificaron los conejos a las 2 semanas de la primera dosis de oxitetraciclina observando que desde este momento hay una disminución significativa del espesor del cartílago, que se hace más evidente en el tercer grupo que se sacrificó a las 4 semanas y había recibido una dosis adicional del medicamento.

Finalmente en el cuarto grupo se administraron 4 dosis de oxitetraciclina, una cada 2 semanas, y se sacrificaron 2 semanas después de la última aplicación, observando una reducción de aproximadamente el 50% del espesor del cartílago respecto al grupo de control de la misma edad.

## Bibliografía

- Setton LA, Mow VC, Muller FJ, Pita JC, Howell DS: Mechanical properties of canine articular cartilage are significantly altered following transection of the anterior cruciate ligament. *J Orthop Res* 12:451-463, 1994.
- Farshid Guilak, Beverley Fermor, Francis J. et al: The Role of Biomechanics and Inflammation in Cartilage Injury and Repair. *Clin Orthop* 423: 17 - 26, 20004
- Messier SP, Loeser RF, Mitchell MN, et al: Exercise and weight loss in obese older adults with knee osteoarthritis: A preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 48:1062-1072, 2000
- Das UN: Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 17:953-966, 2001.
- Neuberger GB: Press AN, Lindsley HB, et al: Effects of exercise on fatigue, aerobic fitness, and disease activity measures in persons with rheumatoid arthritis. *Res Nurs Health* 20:195-204, 1997.
- Evans CH, Ghivizzani SC, Robbins PD: Blocking cytokines with genes. *J Leukoc Biol* 64:55-61, 1998.
- Attur MG, Patel IR, Patel RN, Abramson SB, Amin AR: Autocrine production of IL-1 beta by human osteoarthritis-affected cartilage and differential regulation of endogenous nitric oxide, IL-6, prostaglandin E2, and IL-8. *Proc Assoc Am Physicians* 110:65-72, 1998.
- Hooiveld M, Roosendaal G, Wenting M, et al: Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol* 162:943-951, 2003.
- Roos H, Adalberth T, Dahlberg L, et al: Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: The influence of time and age. *Osteoarthritis Cartilage* 3:261-267, 1995.
- Repo RU, Finlay JB: Survival of articular cartilage after controlled impact. *J Bone Joint Surg* 59A:1068-1076, 1977.
- Jeffrey JE, Gregory DW, Aspden RM: Matrix damage and chondrocyte viability following a single impact load on articular cartilage. *Arch Biochem Biophys* 322:87-96, 1995.
- Queen Victoria's gene: haemophilia and the Royal family. Potts DM & Potts WTW. Publ. Alan Sutton Publishing 1995
- The history of haemophilia. *Haemophilia*, Supplement 1 of volume 3 (1997)
- Ingram GIC The history of haemophilia. *Journal of Clinical Pathology* 29: 469-479 (1976)
- Arnold WD, Hilgartner MW: Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. *J Bone Joint Surg Am* 1977 Apr; 59(3): 287-305
- Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop* 1980 Jun; (149): 153-9
- James V. Luck, Jr, Mauricio Silva, E. Carlos Rodriguez-Merchan, Navid Ghalambor, Christopher A. Zahiri, and Richard S. Finn Hemophilic Arthropathy *J. Am. Acad. Ortho. Surg.*, July/August 2004; 12: 234 - 245.
- Aledort L. M., Mariani G., Kroner B. L., Brackmann H. H., Punch J. D., Merion R. M., Turcotte J. G., Mannucci P. M., Tuddenham E. D.G Hemophilia *N Engl J Med* 2001; 345:1066-1067, Oct 4, 2001
- Bolton-Maggs PH, Pasi KJ Haemophilias A and B *The Lancet - Vol. 361*, Issue 9371, 24 May 2003, Pages 1801-1809
- Gilbert, Marvin S. MD; Radomski, Timothy E. MD Therapeutic Options in the Management of Hemophilic Synovitis. *Clinical Orthopaedics & Related Research. Prevention and Treatment of Chronic Hemophilic Synovitis.* (343):88-92, October 1997.
- Rodriguez-Merchan EC. Synoviorthesis in haemophilic sinovitis: which is the best radioactive material to use? *Haemophilia*. 2005 Mar;11(2):191.
- Caviglia, Horacio A. MD\*; Fernandez-Palazzi, Federico MD\*\*; Maffei, Elena MD\*; Galatro, Gustavo MD\*; Barrionuevo, Ana MD Chemical Synoviorthesis for Hemophilic Synovitis. *Clinical Orthopaedics & Related Research. Prevention and Treatment of Chronic Hemophilic Synovitis.* (343):30-36, October 1997.
- Wiedel, Jerome D. MD Arthroscopic Synovectomy of the Knee in Hemophilia: 10- to 15-Year Followup. *Clinical Orthopaedics & Related Research.* (328):46-53, July 1996.
- Gilbert M.S., Cornwall R.: The history of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 7, (Suppl. 2), 3-5, 2.001.
- Erken EH. Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. *Clin Orthop* 264:129-35, 1991.
- Rodriguez-Merchan E.C., Wiedel J.D. General principles and indications of synoviorthesis (medical synovectomy) in haemophilia. *Haemophilia* 7: (Suppl. 2), 6-10, 2.001.
- Rivard GE. Chemical synovectomy in haemophilia: status and challenges. *Haemophilia* 7: (Suppl. 2), 16-19, 2.001.
- Fernandez-Palazzi F, Caviglia H. On the safety of synoviorthesis in haemophilia. *Haemophilia* 7: (Suppl. 2), 50-53, 2.001.44. Rodriguez-Merchan E.C, Goddard N.J. The technique of synoviorthesis. *Haemophilia* 7: (Suppl. 2), 11-15, 2.001.
- Alfred Goodman Gilman Bases farmacológicas de la terapeutica *Capitulo 48 pag 1083 a 1090 viii edicion 1995 editorial medica panamericana.*