

*Rev. Esp. de Cir. Ost.*, 13, 1-19 (1978)

CLÍNICA QUIRÚRGICA UNIVERSITARIA. VALENCIA

Director: Prof. GOMAR GUARNER

## El hemartros a tensión como modelo experimental de artropatía hemofílica

F. GOMAR SANCHO

### RESUMEN

Hemos desarrollado un modelo experimental de artropatía hemofílica en perros en crecimiento, mediante un hemartros a tensión en rodilla provocado con la anastomosis de la arteria poplítea a la cápsula posterior de la rodilla. Hemos utilizado 20 animales que han sido sacrificados de 24 horas a 8 semanas después de la intervención. La presión del hemartros ha sido de 120-140 mm. de Hg, con una duración de 12 a 48 horas. El estudio radiográfico pone en evidencia lesiones típicas de la artropatía hemofílica. Con el microscopio óptico se ponen de manifiesto lesiones sinoviales, lesiones en el cartílago hasta su total destrucción y en el tejido óseo subcondral manifestaciones isquémicas muy precoces. Existe una relación directa entre las lesiones obtenidas y el tiempo de duración de la hiperpresión del hemartros. El hallazgo de grandes dilataciones vasculares y quistes óseos subcondrales orientan a una interpretación personal de la etiopatogenia del quiste óseo subcondral en la artropatía hemofílica.

Descriptorios: Artropatía hemofílica experimental. Hemartros a tensión. Quistes óseos subcondrales.

### SUMMARY

An experimental model of haemophylic artropaty in growing dogs by means of high pressure hemartros in the knee joints produced by anastomosis of the popliteal artery side by side with a posterior aspect joint capsule is developed. Twenty animals were used, being sacrificed between 24 hours to 8 weeks after the operation. The produced hemartros maintained a pressure of 120-140 mm. Hg. during 12 to 48 hours. X-Ray appearance shows the typical signs of the hemophylic artropaty. The optical microscopical examination showed synovial lessions, cartilage alterations which reached the point of total desintegration and also in the begining in subchondral bone isquemic changes. There is a close relationship between the produced lessions and the lasting of hyper-pressure of the hemartros into the joint. The findings of great vessels dilatationes and cysts into subchondral bone could suggest an explanation for the appearance of subchondral bone cysts in haemophylic artropaty.

Key words: Experimental haemophylic artropaty. High pressure hemartros. Subchondral bone cysts.

Dentro de nuestra línea de investigación sobre la artropatía hemofílica, nos hemos propuesto el estudio del hemartros a tensión como mecanismo importante en la producción de las lesiones de la artropatía hemofílica.

Actualmente se aceptan varios factores responsables del deterioro del cartilago articular en la artropatía hemofílica: el *pannus* sinovial, la liberación enzimática del contenido sanguíneo del hemartros y membrana sinovial, el depósito férrico en el condrocito y la hiperpresión intraarticular. Sin duda, los tres primeros han quedado bien demostrados en innumerables experiencias de otros autores. Sin embargo, a la hora de la verdad, con el hemartros reiterado, en el que se pone en evidencia estos tres factores, no se ha conseguido lesiones avanzadas de artropatía hemofílica.

La hiperpresión intraarticular, junto con la falta de un antecedente traumático, son las características más sobresalientes del hemartros hemofílico. Siempre hemos considerado éste como un factor importante (GOMAR, 1973), por la íntima relación que parece haber entre las lesiones osteocartilaginosas y la calidad del hemartros hemofílico, más que en relación con la cantidad de éstos. La importancia de este factor de hiperpresión es aceptado por la mayoría de autores (TRUETA, 1968; VAN CREVELD, 1971; STORTI, 1972; DUTHIE, 1972; CRELIN, 1974, etc.), sin embargo, no ha sido objeto de un estudio detallado del papel que juega la hiperpresión en el desarrollo de las lesiones articulares; aunque es bien conocido por los trabajos de TACHJMAN (1968) que la presión intraarticular en la cadera es capaz de provocar necrosis de las trabéculas óseas y cartilago articular de la cabeza femoral.

### Material y métodos

Esta serie experimental está constituida por 20 perros jóvenes, en crecimiento, a

los que se les ha practicado una fístula de la arteria poplítea a la cápsula posterior de la rodilla. La intervención ha sido practicada sobre la rodilla izquierda o derecha utilizando la contralateral como testigo.

De los 20 animales utilizados sólo 11 los hemos dado como válidos, el resto fueron rechazados por diversas circunstancias: 2 de ellos murieron a los pocos días de postoperatorio por causa desconocida, 3 sufrieron infección de la herida, 2 murieron de hemorragia aguda por rotura de la sutura arterial y por último, 2 fueron rechazados por presentar al estudio bacteriológico del contenido articular positivo, pese a que no existían signos clínicos de infección.

El tiempo de experiencia ha oscilado entre 1 día y 8 semanas.

### Anestesia

Con una dosis inicial de Ketolar (clorhidrato de Ketamina) de 7'5 mg. × kg. de peso por vía IM, obteníamos una anestesia bastante profunda que nos permitía colocar al animal en la posición óptima para la intervención quirúrgica, posteriormente se canalizaba una vena de la pata delantera conectándole un gotero de suero fisiológico, en el que previamente habíamos introducido 500 mg. de Ketolar, 1 mg. de atropina y 4 mg. de dextromoramide (Palfium), un derivado de la morfina. La velocidad de goteo y la dosis de los distintos fármacos era muy variable ya que la sensibilidad a estos fármacos era muy dispar en los animales utilizados. La dosis se aumentaba o disminuía según una valoración subjetiva del estado del animal; interesaba una anestesia superficial y mantener al animal en respiración espontánea pues carecíamos de aparato respirador.

### Técnica quirúrgica

La intervención en esquema ha consistido en: liberar la arteria poplítea, exponer la cápsula posterior de la articulación y practicar una anastomosis latero-lateral entre ambas estructuras, de manera que la cavidad articular se comporta como un aneurisma lateral de la arteria poplítea (fig. 1). Este tipo de intervención lleva consigo el ligar algunas

de las ramas arteriales que van a la articulación y el riesgo de que la arteria poplítea se trombose, por todo ello en 3 animales se practicó la misma intervención quirúrgica pero sin realizar la anastomosis arterio-capsular y ligando la arteria poplítea. Los 3 animales fueron sacrificados a las 2, 4 y 8 semanas,



Fig. 1. — Esquema del modelo experimental utilizado.

respectivamente, después de la intervención y fueron estudiadas las rodillas sin encontrar la más mínima alteración macroscópicamente y microscópicamente.

Una vez anestesiado el animal es colocado en decúbito prono con ambos miembros inferiores en extensión completa, la rodilla a operar con rotación interna de 30° para que el eje transversal de la rodilla quede paralelo al plano de la mesa.

La preparación del campo operatorio, del instrumental y vestuario ha sido llevado a cabo con la máxima asepsia.

El abordaje quirúrgico se inicia con una incisión sobre piel en S itálica de 25 cm. de longitud, haciendo coincidir el trazo transversal con el pliegue de flexión de la rodilla.

El primer plano muscular lo forman el músculo bíceps femoral por fuera y el semi-membranoso y semitendinoso por dentro.

Con disección roma se separa el bíceps femoral junto con el tensor de la fascia lata y se rechaza lateralmente, dejando al descu-

bierto el nervio ciático con sus dos ramas, ciático-poplítea externo y ciático-poplítea interno, y la masa muscular de los gemelos.

El gemelo externo junto con el plantar delgado se secciona y se rechazan externamente junto con el nervio ciático-poplítea externo, dejando así al descubierto la vena y arteria poplítea a su paso por detrás de la articulación de la rodilla. La exposición de la arteria poplítea se completa proximalmente resecaando toda la grasa y tejido areolar que protege al nervio ciático. La arteria poplítea se libera totalmente 5 cm. por arriba y abajo de la interlínea articular de la rodilla y se ligan las ramas colaterales.

En la cápsula posterior se practica un ojal de 1'5 a 2'5 cm. de longitud, a nivel del cóndilo externo o sobre el espacio intercondileo. A este mismo nivel y con la misma longitud se incide longitudinalmente la arteria. Previamente ha sido colocado un clamp vascular proximal y distal (fig. 2).

Ambos ojales, el de la arteria y la cápsula, se aproximan y se practica una sutura continua con nylon monofilamento de seis ceros ("prolene"), primero la pared posterior y luego la anterior (fig. 2). Se liberan los clamps vasculares y se comprueba si existe fuga de sangre a través de la sutura, si la fuga es pequeña la compresión durante 10 minutos es suficiente para cohibir la hemorragia, pero si la fuga es importante debe recurrirse a dar un punto simple del mismo material de sutura.

Una vez comprobada la permeabilidad de la arteria poplítea distalmente y proximalmente, se procede al cierre de la herida quirúrgica haciendo un plano muscular incluyendo la reinsertión del gemelo, un plano de tejido celular subcutáneo y por último la piel. Los tres planos han sido siempre suturados con Dexon, un poliglicósido de gran resistencia, reabsorbible en 1-2 meses y con mínima intolerancia, lo que hace innecesario retirar los puntos de la piel.

Por punción directa de la articulación intervenida, introduciendo un aguja gruesa por el borde externo del tendón rotuliano conectada a una columna de Hg, obteníamos la presión intraarticular en el momento de finalizar la intervención.

#### Control postoperatorio

Para evitar que con la movilidad de la rodilla se rompiera la anastomosis arterial, colocábamos un yeso completo con la pata en extensión. En la cara anterior de la rodilla

se abría una ventana en el yeso para permitir la exploración y control postoperatorio de la presión intraarticular. El yeso se mantenía durante 10 días, pero en la mayoría de los casos el animal lo destrozaba con la boca o más frecuentemente mordía la parte distal provocando un gran edema del extremo de la pata obligándonos a retirarlo totalmente.

Como controles importantes se exploraba la presión intraarticular a través de la ventana de yeso durante los tres primeros días de postoperatorio.

También valorábamos la marcha del animal, si claudicaba o no, y si cargaba sobre el miembro operado, éste último dato es importante pues la carga acentúa las lesiones articulares.

Para cerciorarnos de que el daño articular provocado en la experiencia no correspondía a una artritis piógena, el día antes del sacrificio se hacía sistemáticamente un estudio

bacteriológico del contenido intraarticular, y si era positivo, como ocurrió en dos de los casos, se rechazaba el animal.

#### *Sacrificio*

El método de sacrificio ha sido siempre el provocar una parada respiratoria con succinilcolina. Una vez anestesiado el animal con clorhidrato de Ketamina a dosis de 75 mg. × kilo de peso por vía intramuscular, se inyectaba succinilcolina a dosis masiva por vía intraperitoneal o por vía intramuscular, provocándose una parada respiratoria casi inmediata y la muerte del animal a los 5 ó 10 minutos.

#### *Estudio radiográfico*

Tanto la rodilla operada como la testigo eran separadas y se practicaban secciones de 5 mm. de espesor en el plano sagital, para su estudio radiográfico mediante mamógrafo.

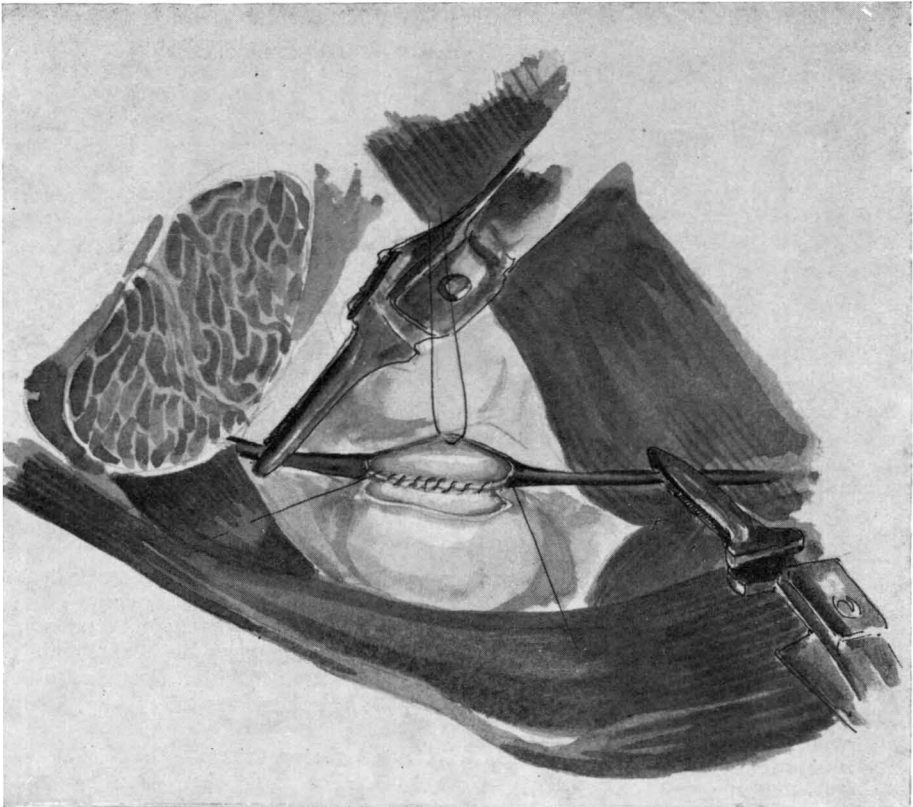


FIG. 2. — Esquema de la intervención quirúrgica practicada. Anastomosis latero-lateral de la arteria poplítea a la cápsula posterior de la rodilla.

*Estudio histológico con microscopía óptica*

Las mismas secciones utilizadas para el estudio radiográfico, han sido fijadas en formaldehído al 10 por 100, decalcificadas con ácido nítrico al 5 por 100, deshidratadas e incluidas en parafina. Se han practicado secciones de 6 micras de espesor, posteriormente teñidas con: azul de toluidina (ph 4'5), tinción de Perls, hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y PAS.

*Estudio del tejido osteoide*

La mineralización del tejido óseo lleva consigo una serie de cambios bioquímicos en la matriz, que permite detectar por métodos histoquímicos el grado de mineralización del hueso después de desmineralizarlo para su estudio histológico.

Hemos utilizado para tal efecto las técnicas descritas por RALLIS (1976), el PTAH (ácido fosfotúgstico-hematoxilina-eosina) modificada para el tejido osteoide y el tetracrómico.

Para este estudio se han utilizado secciones histológicas de 14 micras de espesor de hueso decalcificado con ácido nítrico e incluido en bloques de parafina.

**Tinción PTAH.**—Soluciones empleadas: — Acido fosfotúgstico al 1 por 100 en agua destilada.

— Alumbre de hierro al 5 por 100 en agua destilada.

— Hematoxilina de HEINDENHEIN (Hematoxilina alcohólica madura al 5 por 100).

— Picrofuchina de VAN GIESON (1 parte de fuchina ácida al 1 por 100 y 9 partes de solución acuosa saturada de ácido pícrico).

**Método de tinción:**

1. Desparafinar las secciones y rehidratar.
2. Mordiente con PTAH (ácido fosfotúgstico) al 1 por 100 durante 15 minutos.
3. Aclarar en agua destilada.
4. Mordiente en alumbre de hierro al 5 por 100 durante 1 hora 30 minutos a 60° C (calentar la solución a 60° C antes de usarla).
5. Aclarar en agua destilada.
6. Teñir en solución de hematoxilina durante 1 hora 30 minutos a 60° C (calentar la solución antes de usarla).
7. Bañar en agua corriente.
8. Contrastar en alumbre de hierro al 5 por 100 hasta que el osteoide u otros componentes se hagan visibles (ver tabla). Entre 2-4 minutos es la diferenciación standard para el tejido osteoide.
9. Bañar durante 15 minutos en agua corriente para eliminar el alumbre de hierro.
10. Contrastar en picrofuchina VAN GIESON.
11. Deshidratar y montar.

*Tabla de diferenciación con alumbre de hierro*

|                           | Hasta 2'   | 2'-4' | 4'-8' | Más de 8' |
|---------------------------|------------|-------|-------|-----------|
| Cartilago ... ..          | rojo negro | rojo  | rojo  | rojo      |
| Tejido osteoide. ... ..   | negro      | rojo  | rojo  | rojo      |
| Ribete óseo. ... ..       | negro      | negro | rojo  | rojo      |
| Matriz ósea. ... ..       | negro      | negro | negro | rojo      |
| Tejido óseo muerto ... .. | negro      | negro | negro | negro     |

Estos tiempos de diferenciación son válidos para secciones de 14 micras. Para otros grosos deben calcularse los tiempos más idóneos para cada estructura.

**Tinción con tetracrómico.**—Soluciones empleadas:

— Solución de ácido fosfotúgstico al 1 por 100 en agua destilada.

— Azul soluble al 0'1 por 100 en ácido acético al 1 por 100.

— Mezcla picro-naranja:

Orange G al 1 por 100 en agua destilada, 1 parte.

Solución saturada de ácido pícrico, 9 partes.

— Mezcla Ponceau:

Ponceau 2 R al 2 por 100 en ácido acético al 1 por 100, 4 partes.

Cristal de Ponceau al 2 por 100 en ácido acético al 1 por 100, 1 parte.

**Método de tinción:**

1. Desparafinar las secciones y rehidratar.
2. Sumergir en PTAH al 1 por 100 durante 5 minutos.
3. Lavar en agua destilada.

4. Teñir en solución de azul soluble a 20-23° C durante 8-10 minutos.
5. Lavar rápidamente en agua destilada.
6. Diferenciar en alcohol de 70 por 100 durante 30 segundos.
7. Lavar en agua destilada.
8. Teñir en picro-naranja durante 30 segundos.
9. Lavar en agua destilada.
10. Teñir en la mezcla Ponceau durante 5 minutos a temperatura ambiente.
11. Lavar en agua destilada.
12. Deshidratar rápidamente y montar.

El tejido óseo osteoide queda selectivamente teñido de azul y el resto de estructuras de azul pálido, rojo, naranja o amarillo.

### Resultados

Hemos de destacar que las lesiones obtenidas en esta experiencia no guardan relación directa con el tiempo de experiencia utilizado, sino con el tiempo que se ha mantenido la fístula permeable; es decir, en relación con la duración de la hiperpresión dentro de la articulación. En aquellos animales en los que la hiperpresión intraarticular ha durado menos de 12-18 horas, las lesiones obtenidas han sido mínimas o no han aparecido. Por lo contrario, cuando la hiperpresión intraarticular ha tenido una duración superior a las 24 horas, los resultados han variado desde lesiones mínimas limitadas al tejido óseo subcondral y capas superficial y profunda del cartilago articular, hasta la total destrucción de todos los componentes articulares.

Hay que destacar que la lesión articular no ha sido uniforme, siendo siempre mayores las lesiones en uno de los compartimentos, bien el medial o bien el lateral, y coincidiendo siempre sobre el lado donde se había practicado la fístula. Este fenómeno tiene una explicación conocida en patología de la rodilla, pues aunque es una sola cavidad, se comporta como dividida en dos cámaras, medial y lateral, separadas principalmente por los ligamentos cruzados, "

es de suponer que la presión intraarticular producida por la fístula en uno de los compartimentos no se transmite con la misma intensidad al otro.

No podemos establecer relación entre la intensidad de la presión y la lesión, ya que en todos los animales utilizados la presión ha tenido un valor bastante uniforme.

En todos los animales en los que se han obtenido lesiones, éstas han sido constantes con una imagen anatomopatológica que se repite en sus distintos grados de intensidad. Ello nos hace suponer que el mecanismo lesional ha sido el mismo para todos los animales.

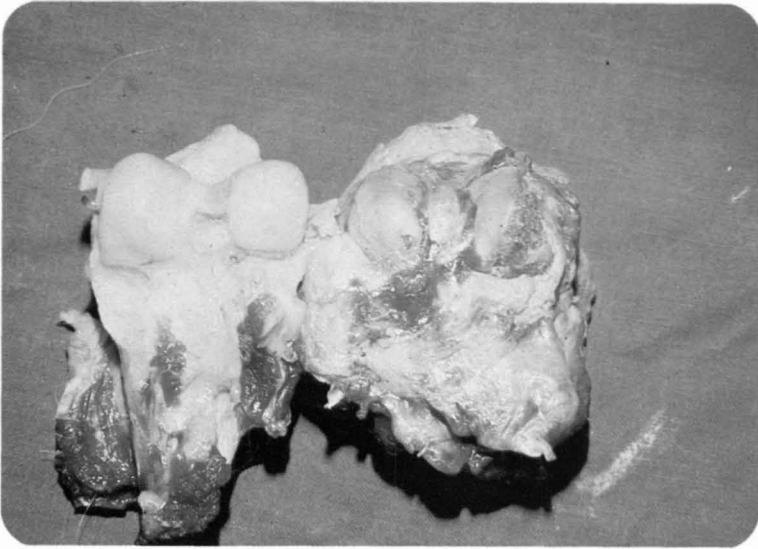
### Aspecto macroscópico

Como dato constante hemos encontrado una reacción fibrosa de las estructuras periarticulares que atribuimos a la propia intervención que siempre se seguía de un gran hematoma periarticular, cuya reabsorción ha podido ser la responsable de esta reacción fibrosa.

La membrana sinovial ha tenido preferentemente un aspecto fibroso, en especial en aquellos animales en los que las lesiones osteocartilaginosas han sido más evidentes (fig. 3). En los animales con lesiones mínimas, por insuficiente duración de la hiperpresión, la membrana sinovial tenía un aspecto macroscópico normal. Por último, en los animales sacrificados en la primera semana después de la intervención, la sinovial ofrecía un aspecto macroscópico hiperplásico-vascular.

A nivel osteocartilaginoso el aspecto del cartilago ha variado desde una apariencia normal, aunque el estudio microscópico mostraría lesiones, hasta su total desaparición junto a parte del tejido óseo subcondral, quedando las trabéculas óseas en contacto con la cavidad articular o bien quedaban cubiertas por tejido fungoide o fibroso (figs. 3 y 4). Como lesión intermedia

3



4

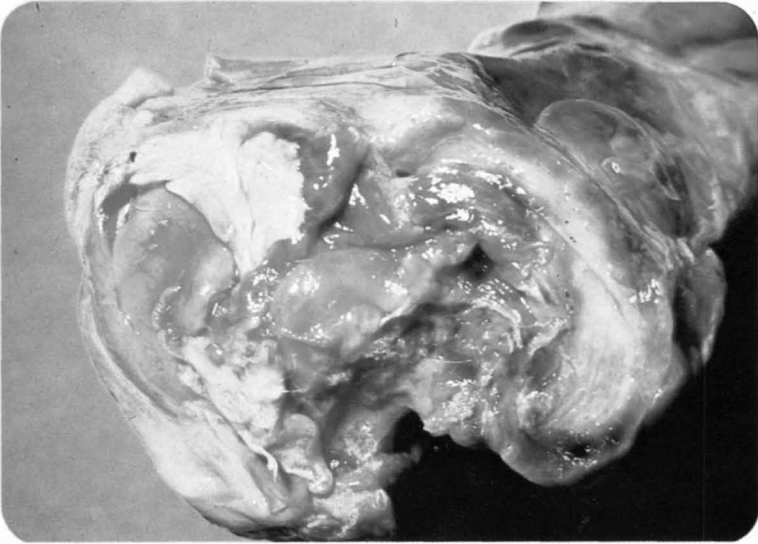


FIG. 3.—Ambas epífisis femorales de uno de los animales sacrificados un mes después del hemartros a tensión. A la derecha, la pieza correspondiente a la rodilla operada donde destaca: sinovial de tipo fibroso, porción externa del cóndilo lateral desprovista de cartilago quedando las trabéculas óseas expuestas, el resto del cartilago está deslustrado con algunos pequeños defectos en sacabocado. • FIG. 4.—Epífisis tibial correspondiente a la rodilla operada de uno de los animales sacrificados a las tres semanas. Se aprecia un gran defecto osteocartilaginoso en uno de los platillos tibiales, ocupado por tejido fungoide. El resto de cartilago está deslustrado, muestra una superficie fibrilar y una coloración amarillenta.

hemos visto el cartilago deslustrado con pequeños defectos cartilaginosos que no afectan a todo el grosor del cartilago (figuras 3 y 4).

### Estudio radiográfico

El estudio radiográfico muestra datos muy interesantes aun en aquellos animales con aspecto macroscópico bastante conservado.

A nivel perióstico llama la atención una reacción de neoformación ósea que se extiende desde la metáfisis a la misma inserción de la cápsula articular, a pesar de que en esta última localización el periostio tiene escasa representación. Ha sido generalmente el componente tibial el más afecto viéndose con frecuencia su silueta ensanchada (fig. 5). En la rótula también se ha producido una importante reacción perióstica pero limitada al polo inferior, aumentando también su silueta (figs. 5 y 6).

Han sido constantes los fenómenos osteolíticos a nivel del tejido óseo subcondral, desapareciendo la imagen radioopaca intensa que limita las superficies articulares. Este hallazgo ha sido muy evidente en los animales en los que el cartilago estaba totalmente destruido, pero en algunos, como el animal PR4, aún conservado íntegro el cartilago desde el punto de vista macroscópico, la radiografía muestra una total reabsorción del tejido óseo subcondral en ambos cóndilos femorales (fig 7).

La escotadura intercondílea estaba muy aumentada en algunos animales, como es característico en la artropatía hemofílica, con fenómenos osteolíticos dando imágenes en sacabocados (fig. 8).

### Estudio microscópico

a) *Membrana sinovial*: Prácticamente en todos los animales la membrana sinovial ha sufrido una transformación fibrosa en continuidad con la cápsula articular.

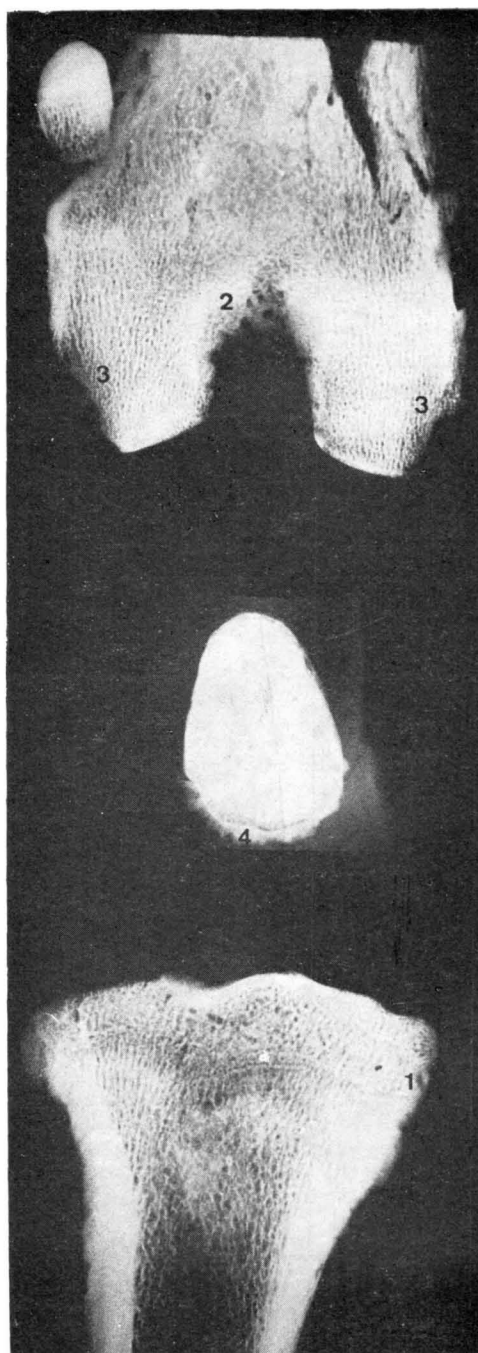


FIG. 5. — Estudio radiográfico de un animal sacrificado a los dos meses de la intervención. 1, reacción perióstica que aumenta la silueta de la epífisis tibial. 2, ligero aumento del espacio intercondileo por pérdida del refuerzo óseo que lo caracteriza. 3, osteólisis de los márgenes externos de ambos cóndilos.



Los hallazgos anatomopatológicos más constantes han sido los siguientes:

- Disminución del número de las vellosidades sinoviales.
- Disminución del número de células a nivel de la capa íntima.
- Disminución de la vascularización en la capa subintimal que pierde su individualidad formando una sola estructura con la cápsula articular.

En los animales sacrificados durante la primera semana la membrana sinovial mostraba una hiperplasia con aumento de la celularidad de la capa íntima y mayor vascularización de la subíntima.

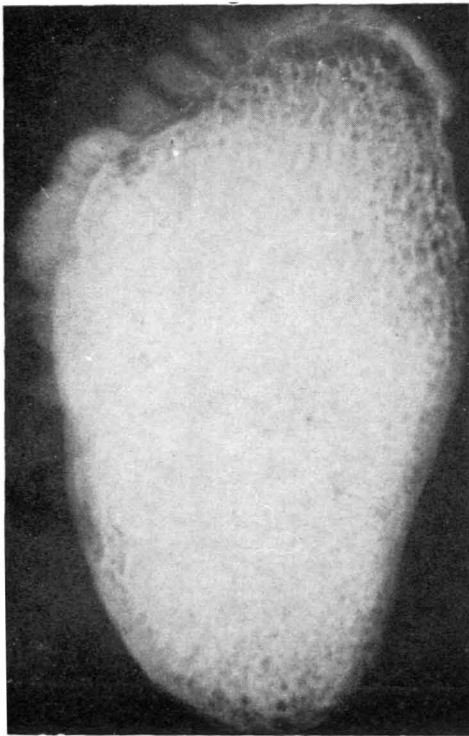


FIG. 6. — Animal sacrificado tres semanas después de la intervención. Estudio radiográfico de la rótula correspondiente al lado operado. Destaca la reacción perióstica que hace aumentar su silueta.

b) *Cartilago articular*: Las lesiones a nivel del cartilago articular han sido de intensidad muy variable incluso en el mismo animal. Ha sido constante ver cómo en un corte histológico existían todos los grados de lesión, y muy cerca de una zona con cartilago conservado en todas sus capas podían observarse zonas completamente desprovistas de cartilago (fig. 9, A).

Las imágenes histopatológicas obtenidas han sido constantes que nos permiten establecer una graduación de las lesiones:

Grado I. — La capa superficial es prácticamente acelular y las fibras de colágenas están desfilcadas formando gruesos haces (figs. 9, B y 9, C). Es frecuente la aparición de *pannus* sinovial que queda adherido a la capa superficial como si formase una sola estructura. La capa de cartilago calcificado está parcial o totalmente reabsorbida, perdiendo el contacto con el tejido óseo subcondral que también sufre un fenómeno de absorción, siendo sustituidas ambas estructuras por tejido de granulación (fig. 9, B).

Grado II. — Este grado de lesión cartilaginosa se acompaña siempre del fallo total del tejido óseo subcondral y su sustitución por tejido de granulación. El cartilago se ve hundido en este tejido de granulación, su capa superficial está totalmente destruida y sustituida ocasionalmente por *pannus* sinovial íntimamente adherido al resto del cartilago; la capa superficial e intermedia muestran abundantes lagunas celulares vacías, disminución del número de células y alteración de las propiedades metacromáticas de la sustancia fundamental, así como tendencia a la formación de gruesos haces de colágeno. La capa de cartilago calcificado ha sido reabsorbida íntegramente, al igual que el tejido óseo subcondral, e invadida por tejido de granulación (figs. 10, A y 10, B).

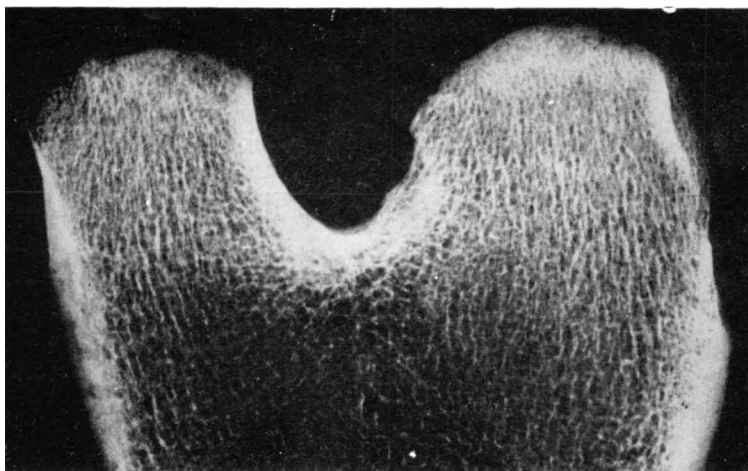


FIG. 7.— Animal sacrificado dos meses después de la intervención. Estudio radiográfico de la epífisis femoral del lado operado. Son evidentes los focos de osteolisis del tejido óseo subcondral, perdiendo la densidad radiográfica típica de este tejido. Por encima de estas lesiones el cartilago era macroscópicamente normal.

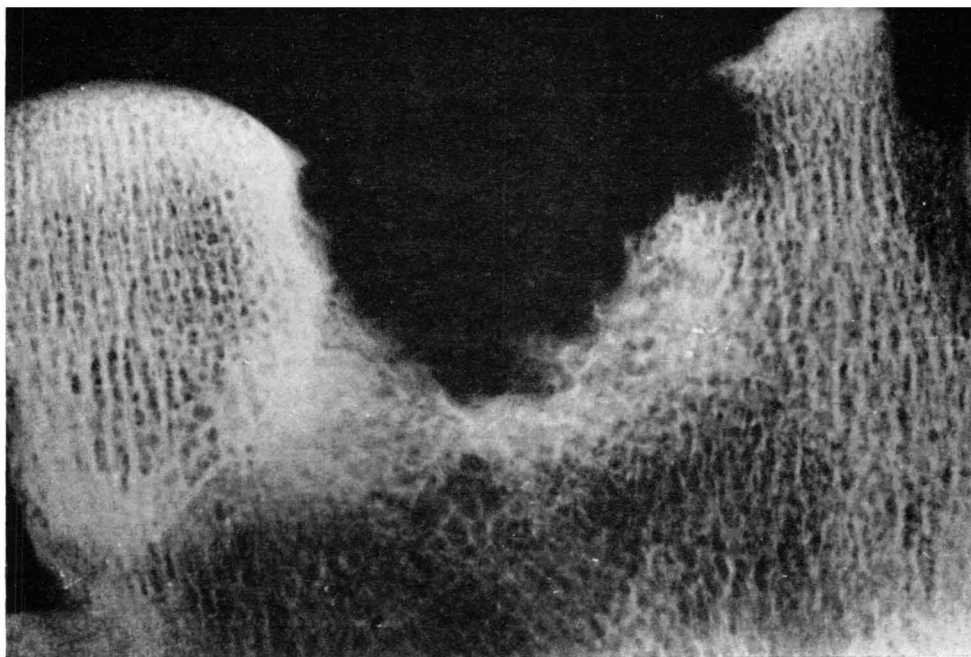


FIG. 8.— Animal sacrificado un mes después de la intervención. Espacio intercondíleo francamente aumentado con límites muy irregulares. El cóndilo lateral ha quedado reducido a un estrecho pilón óseo.

Grado III. — En este tercer grado el cartílago ha sido destruido en todo su espesor y en su lugar encontramos tejido de granulación o bien tejido fibroso, en el que puede encontrarse restos de cartílago muy alterado, que está en íntimo contacto con las trabéculas óseas epifisarias en las que es frecuente encontrar fenómenos de osteolisis. En este grado de lesión cartilaginosa es constante la total desaparición del refuerzo óseo subcondral (figs. 10, *C* y 10, *D*).

c) *Tejido óseo subcondral*: En el tejido óseo subcondral los hallazgos también son constantes en toda la serie experimental y están en íntima relación con el grado de lesión cartilaginosa.

Las lesiones obtenidas en esta localización podemos también clasificarlas en dos grados:

Grado I. — Está representado por la aparición de grandes lagunas de reabsorción ósea en la confluencia del cartílago calcificado por el tejido óseo subcondral, con un componente de condrolisis que afecta a la capa de cartílago calcificado, y un componente de osteolisis que afecta al refuerzo óseo subcondral. Estas grandes lagunas se encuentran rellenas de tejido mesenquimatoso y ocasionalmente medulopoyético como consecuencia de una reacción medular (figs. 9, *B* y 11, *A*).

Grado II. — En este grado los fenómenos de osteolisis son aún más acusados y prácticamente se ha perdido por completo el refuerzo óseo subcondral, quedando sustituido por tejido de granulación en el que pueden detectarse restos de trabéculas óseas con reacción osteogénica (fig. 11, *B*).

El grado I de lesión de tejido subcondral es el que acompaña generalmente al grado I de lesión cartilaginosa. El grado II de lesión ósea subcondral acompaña al grado II y III de lesión cartilaginosa.

Los hallazgos en el tejido óseo no le han limitado al refuerzo óseo subcondral, pues en algunos animales han llegado hasta 3-4 cm. por debajo del cartílago articular, observándose grandes zonas con límites muy precisos, como si de una zona de infarto se tratase, formada por trabéculas inmaduras, fácilmente reconocibles con la tinción del tricrómico de Masson pues dan un color azul, junto a trabéculas viejas parcialmente reabsorbidas (figs. 9, *A* y 11, *C*). Entre ellas aparece una reacción medular muy intensa. Con la tinción de PAS y PTAH se observa que las trabéculas viejas se van reforzando externamente por tejido óseo neoformado, a la vez que aparecen nuevas trabéculas (fig. 11, *D*).

d) *Medula ósea*: La medula ósea también ha sufrido cambios histológicos. En las zonas de lesión osteocondral, la medula amarilla característica ha sido sustituida por un tejido mesenquimatoso por un componente medulopoyético. En los estratos más inferiores la medula roja sufre una gran reacción proliferativa medulopoyética.

Es de destacar la presencia de grandes vasos epifisarios rodeados de tejidos fibrosos con presencia de focos de osteolisis en las trabéculas limitrofes. Con frecuencia estas formaciones tienden a confluir dando lugar a grandes masas redondeadas de tejido fibroso que contiene grandes vasos y que está limitada por trabéculas óseas parcialmente reabsorbidas.

e) *Periostio*: Un hallazgo constante ha sido la neoformación ósea a partir del periostio que en algunas ocasiones ha alcanzado gran magnitud. En el seno de este tejido óseo neoformado es frecuente la aparición de grandes zonas de metaplasia cartilaginosa. La consecuencia inmediata de este fenómeno ha sido el ensanchamiento de la epifisis femoral y tibial y el crecimiento de la silueta rotuliana.

### Discusión

#### Modelo experimental elegido de artropatía hemofílica

El primer objetivo planteado en el presente trabajo era obtener un modelo experimental de artropatía hemofílica reproducible, y abrir así un camino más para el estudio de la patocronia de las lesiones cartilaginosas en esta afección y su mecanismo de producción.

Partiendo de la base de que la artropatía hemofílica está en relación directa con el hemartros reiterado, se ha intentado por diversos autores (KEY, 1929; SOEUR, 1949; YOUNG, 1954; RODNAN, 1959; RIGAL, 1961; WOLF, 1965; HOAGLUND, 1967; GUICCIARDI, 1967; ROY, 1967 y BAEZA, 1970), crear un modelo experimental mediante la inyección repetida de sangre autóloga en una articulación, generalmente la rodilla. En casi todos los casos, el tiempo de experimentación no ha superado los tres meses y se ha trabajado sobre animal adulto; prácticamente en ningún caso se han obtenido lesiones evidentes en el componente osteocartilaginoso. Únicamente HOAGLUND (1967) sí ha conseguido lesiones en la superficie cartilaginosa y en el tejido óseo subcondral, trabajando con animales en crecimiento y en períodos de experimentación de hasta cinco meses. Utiliza períodos de experimentación largos y perros en crecimiento, detalle olvidado por la mayoría de autores, el cual consideramos muy importante, pues es sabido que la artropatía hemofílica se desarrolla en la niñez y la adolescencia pero no en la edad adulta. La importancia de este factor de inmadurez la corrobora los resultados de GUICCIARDI (1967) al obtener alteraciones en la superficie del cartílago articular y en el tejido óseo subcondral, con la inyección de sangre autóloga en la rodilla del conejo inmaduro durante 2-3 semanas.

Si bien HOAGLUND (1967) y GUICCIARDI (1967) han conseguido lesiones cartilaginosas con la inyección de sangre en la articulación, no podemos afirmar que se hayan reproducido las lesiones típicas de la artropatía hemofílica avanzada.

La hiperpresión articular, característica del hemartros agudo en la hemofilia, nos ha llevado a la creación de un modelo experimental de artropatía hemofílica, consistente en provocar un hemartros único a tensión mediante la anastomosis de una arteria de gran calibre a la cápsula articular de la rodilla. Los resultados obtenidos con este modelo son muy alentadores, pues se han conseguido, de forma reiterada y con las mismas características, lesiones en todos los componentes articulares con un grado y características que creemos son perfectamente superponibles a los descritos en la artropatía hemofílica:

— La membrana sinovial presenta, como consecuencia del hemartros, un fenómeno de hiperplasia, depósito de hemosiderina y refuerzo fibroso de la capa subsinovial, y una vez cesa la irritación sinovial que supone la sangre dentro de la articulación, desaparece el fenómeno de hiperplasia y domina la transformación fibrosa de todo el espesor sinovial. En los animales sacrificados precozmente la sinovial tenía las características típicas de la fase de panartritis y en los animales sacrificados tardíamente, las características de la fase de artropatía residual.

— En el cartílago articular hemos podido detectar zonas íntegras en todo su espesor junto con zonas totalmente destruidas, tal como ocurre en la artropatía hemofílica. Así mismo, las zonas de máxima lesión cartilaginosa corresponden al cartílago articular de carga.

— El aumento de la escotadura intercondílea ha sido señalado por muchos autores como signo patognomónico de artropatía hemofílica. En varios de los animales objeto

de nuestro trabajo, hemos encontrado un gran ensanchamiento de la escotadura intercondílea con imágenes radiológicas en sacabocados, y desde el punto de vista macroscópico hemos comprobado que estaba ocupado por abundante *pannus* sinovial.

— Otro de los signos considerados como patognomónicos de la artropatía hemofílica es la llamada «rótula cuadrada», producida por el crecimiento de la rótula que toma una forma rectangular. Si bien no hemos obtenido verdaderas rótulas cuadradas en nuestros animales, sí que se ha producido en alguno de ellos un aumento de la silueta de la rótula por neoformación ósea perióstica que afecta principalmente al polo inferior de la rótula.

— Es característico de la artropatía hemofílica el aumento de la anchura de las epífisis de la articulación afecta, consecuencia de un estímulo de crecimiento de la fisis por hiperemia propia de la reacción inflamatoria que provoca el hemartros (DE PALMA, 1967). En nuestra experiencia hemos obtenido ensanchamiento de las epífisis a costa de neoformación ósea perióstica tanto en la tibia como en el fémur.

— Sólo en uno de los animales hemos encontrado un quiste óseo subcondral con contenido hemorrágico (fig. 12, D), como los descritos en la artropatía hemofílica, y que algunos autores (JORDÁN, 1959) atribuyen a hemorragias intraóseas. Sin embargo, ha sido un hallazgo constante la presencia de grandes vasos epifisarios dilatados y rodeados por tejido fibroso, así como trabéculas óseas con fenómenos osteolíticos. Estas dilataciones vasculares podrían ser origen de futuros quistes subcondrales, en cuya discusión entraremos más adelante (fig. 12).

Indudablemente existe gran similitud entre las lesiones articulares obtenidas en nuestro modelo experimental y las que hasta ahora se conocen en la artropatía hemo-

fílica. Así mismo, la situación articular que producimos con el presente modelo experimental se asemeja mucho a la que se produce en el hemartros agudo del hemofílico, por tanto, proponemos este modelo como adecuado para el estudio de la patogenia de la artropatía hemofílica. Sin embargo, reconocemos que el modelo ideal sería reproducir en el mismo animal un hemartros a tensión repetido varias veces.

#### **La hiperpresión intraarticular en el hemartro agudo del hemofílico**

La gran hiperpresión intraarticular que se produce en el hemartros agudo del hemofílico es un hecho clínico bien conocido por la mayoría de autores. Esta hiperpresión es debida fundamentalmente al defecto de coagulación que presentan estos enfermos.

En ocasiones ha podido observarse como tras un sólo hemartros a gran tensión en un hemofílico, ha sido suficiente para desencadenar una artropatía hemofílica florida, circunstancia que no ocurre nunca después de un hemartros traumático en un individuo normal. Ello llevó a intuir a TRUETA (1968), que la hiperpresión del hemartros era uno de los factores determinantes del desastre articular que ocurre en algunas de las articulaciones de los hemofílicos.

Los infructuosos intentos de conseguir la artropatía hemofílica experimental mediante la inyección reiterada de sangre en la articulación, nos ha hecho pensar (GOMAR 1973) que en la producción de la artropatía hemofílica existen sobreañadidos otros factores además del deterioro del cartilago por la sangre y sus componentes.

Las características anatomopatológicas y radiológicas de la artropatía hemofílica difiere mucho de la artrosis por sobrecarga; en la primera los cambios óseos

son mucho más acusados en relación con la lesión cartilaginosa y por lo tanto no nos encaja en que estos cambios sean producidos sólo por el fallo del cartílago articular.

Según la hipótesis de TRUETA (1968), la hiperpresión intraarticular del hemartros sería capaz de producir una compresión de los vasos que irrigan el tejido óseo subcondral y que transcurren por la inserción capsular; se trataría, pues, de una lesión isquémica del tejido óseo. SOKOLOFF (1975), señala que la destrucción articular en la artropatía hemofílica sería provocada por la degeneración del cartílago, por la acción de las enzimas derivadas de la degradación de la sangre y, sobre todo, por un factor mecánico: la debilidad del soporte óseo del cartílago a consecuencia de la hiperpresión medular epifisiaria por la tensión del hemartros.

En nuestra serie experimental, en la que se han obtenido todos los grados de lesión cartilaginosa hasta su total destrucción, ha destacado el que la lesión inicial aparecía siempre en el tejido óseo subcondral y cuando este último estaba profundamente alterado, el cartílago se hundía al fallarle el soporte óseo; efectivamente, siempre ha coincidido que la lesión del tejido óseo subcondral ha ido por delante presentando grandes lagunas osteolíticas, mientras que el cartílago articular estaba íntegro y por lo contrario nunca hemos visto lesión del cartílago, por mínima que ésta fuera, sin que el tejido óseo subcondral estuviese afecto. Esto nos hace pensar que la *lesión articular es fundamentalmente producida por el fallo del tejido óseo*. El mecanismo patogénico de esta lesión inicial es difícil de determinar basándonos exclusivamente con el estudio que hasta ahora hemos realizado, pero existen muchos detalles anatomopatológicos que hacen sospechar que se trata de una necrosis isquémica del tejido óseo subcondral y trabéculas epifisiarias: así se ha

podido detectar zonas con límites muy precisos, que interpretamos como zonas de infarto, caracterizadas por la presencia de trabéculas óseas necrosadas sobre las que aparece un proceso reparador que se manifiesta por una reacción medulopoyética, regeneración vascular y neoformación ósea.

Según TRUETA (1968), la vascularización del tejido óseo subcondral se lleva a cabo preferentemente por los vasos que aporta la inserción de la membrana sinovial y cápsula articular, existiendo zonas por donde la penetración de los vasos es muy abundante, como ocurre en la inserción del tendón rotuliano en la tibia. Además de ello el tejido óseo subcondral recibe un aporte vascular de los vasos periósteos y metafisiarios, pero en el caso del niño esta vascularización no está presente por la interposición del cartílago de crecimiento; *este sería, pues, un factor más que determina que la articulación del niño y adolescente sea más vulnerable a la isquemia del tejido óseo subcondral por un hemartros a tensión*.

Para que llegue a producirse lesiones isquémicas en el tejido óseo subcondral se requiere que la tensión intraarticular sea superior a la presión sistólica de los vasos sinoviales que irrigan la epífisis; en el presente trabajo esta presión era ampliamente superada al someter a la articulación a una presión igual a la de la arteria poplítea. Pero, además, es necesario que la isquemia subcondral se mantenga suficiente tiempo para que las lesiones sean irreversibles; en nuestra experiencia es difícil determinar el tiempo de la supuesta isquemia subcondral pues el control de la presión intraarticular se realizaba cada 12 horas y de manera muy subjetiva, no obstante, podemos establecer un tiempo de 12-18 horas según los datos obtenidos.

SOKOLOFF (1975), señala que en el desarrollo de la artropatía hemofílica juegan un papel muy importante los fenómenos

de hiperpresión vascular a nivel de la medula ósea dando lugar a un problema de estasis. Esta posibilidad es apoyada por los hallazgos de nuestra serie experimental ya que hemos podido observar grandes dilataciones vasculares, que bien podrían corresponder a un estasis venoso, con fenómenos osteolíticos en su periferia y como luego discutiremos, no sólo podrían determinar la lesión del tejido óseo subcondral sino que, además, pueden ser la causa principal de la génesis de los quistes óseos subcondrales.

El hemartros a tensión indudablemente además de lesionar el cartilago articular indirectamente al dañar su soporte óseo, es capaz de producir una lesión directa por acción de la presión sobre el cartilago articular. SALTER (1960), CRELIN (1964) y TRUETA (1968) han comprobado experimentalmente que la presión mantenida aplicada directamente sobre la superficie articular es capaz de producir alteraciones estructurales irreparables en el cartilago. TRUETA (1968), sugiere que la presión intraarticular del hemartros agudo actuando sobre la superficie articular, pero más importante sería la compresión entre las dos carillas articulares provocada por el espasmo muscular secundario. Esta hipótesis de TRUETA es válida cuando la presión intraarticular del hemartros y el espasmo muscular es muy duradero, circunstancias en realidad poco frecuentes en la clínica. En nuestras series experimentales el hemartros a tensión no ha tenido suficiente duración para pensar en un mecanismo directo sobre el cartilago articular, y asimismo en ninguno de los animales hemos podido comprobar espasmos musculares secundarios al hemartros.

La evidencia de que la hiperpresión del hemartros del hemofílico es una de las causas principales de la destrucción articular debe llevarnos a una serie de conclusiones y pautas de tratamiento en el acci-

dente hemorrágico agudo articular del hemofílico. Cuando este accidente ocurre es fundamental eliminar la hiperpresión del hemartros, y de hecho ha sido practicado por varios autores (TRUETA, 1968; VAN CREVELD, 1971; etc.), con excelentes resultados. Como veíamos en el capítulo de introducción, la diferencia entre el hemartros agudo del sujeto normal y del hemofílico radicaba fundamentalmente en la hiperpresión mantenida del hemartros en este último y esta característica se debía al defecto de coagulación que poseen, por lo cual la boquilla vascular abierta a la articulación nunca se cerraba y ésta iba llenándose de sangre a la vez que se reabsorbía por la membrana sinovial, estableciéndose un círculo vicioso. Por ello, además de suprimir la hiperpresión articular mediante punción evacuadora de la articulación, debemos administrar factor VIII para conseguir una normalización de la coagulación con lo cual el vaso responsable del hemartros se coagularía interrumpiéndose así el círculo vicioso.

Podría ser suficiente la administración del factor VIII para conseguir que la hiperpresión intraarticular cediese con bastante rapidez gracias a la reabsorción de sangre a través de la membrana sinovial, pero ello suponiendo que esta membrana estuviese indemne, caso que no ocurre en el hemofílico ya que la sinovial ha sufrido una transformación fibrosa y la reabsorción de sangre a través de ella se efectúa muy lentamente y la hiperpresión articular se mantiene durante suficiente tiempo para provocar la lesión isquémica del tejido óseo subcondral.

#### **El enigma de la etiología del quiste óseo subcondral en la artropatía hemofílica**

Un hallazgo característico de toda artropatía hemofílica en fase avanzada es la presencia de quistes óseos subcondrales

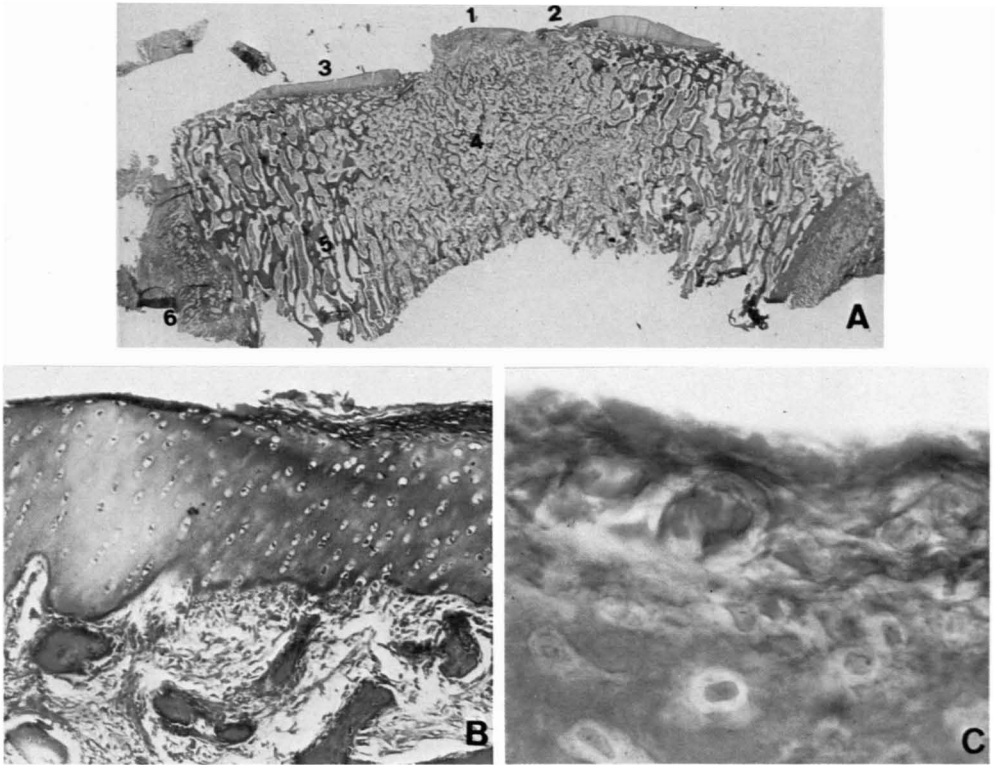


FIG. 9. — A: Tricrómico de Masson 2 X. Animal sacrificado a las cuatro semanas. Epifisis tibial: 1, Cartilago totalmente destruido y sustituido por tejido de granulación. 2, Cartilago alterado en todo su espesor y hundido en el tejido óseo subcondral alterado. 3, Cartilago conservado. 4, Tejido óseo formado por trabécula pequeña neoformada, con restos de trabéculas necróticas rodeadas de gran reacción medular. 5, Tejido óseo normal. 6, Reacción perióstica. B: Tricrómico de Masson 10 X. Detalle de la anterior. Lesión del cartilago articular grado I: capa superficial acelular con fibrilación y depósito de *pannus*; tejido óseo subcondral y capa de cartilago calcificado sustituidos por tejido de granulación. C: Tricrómico de Masson 40 X. Detalle de la capa superficial.



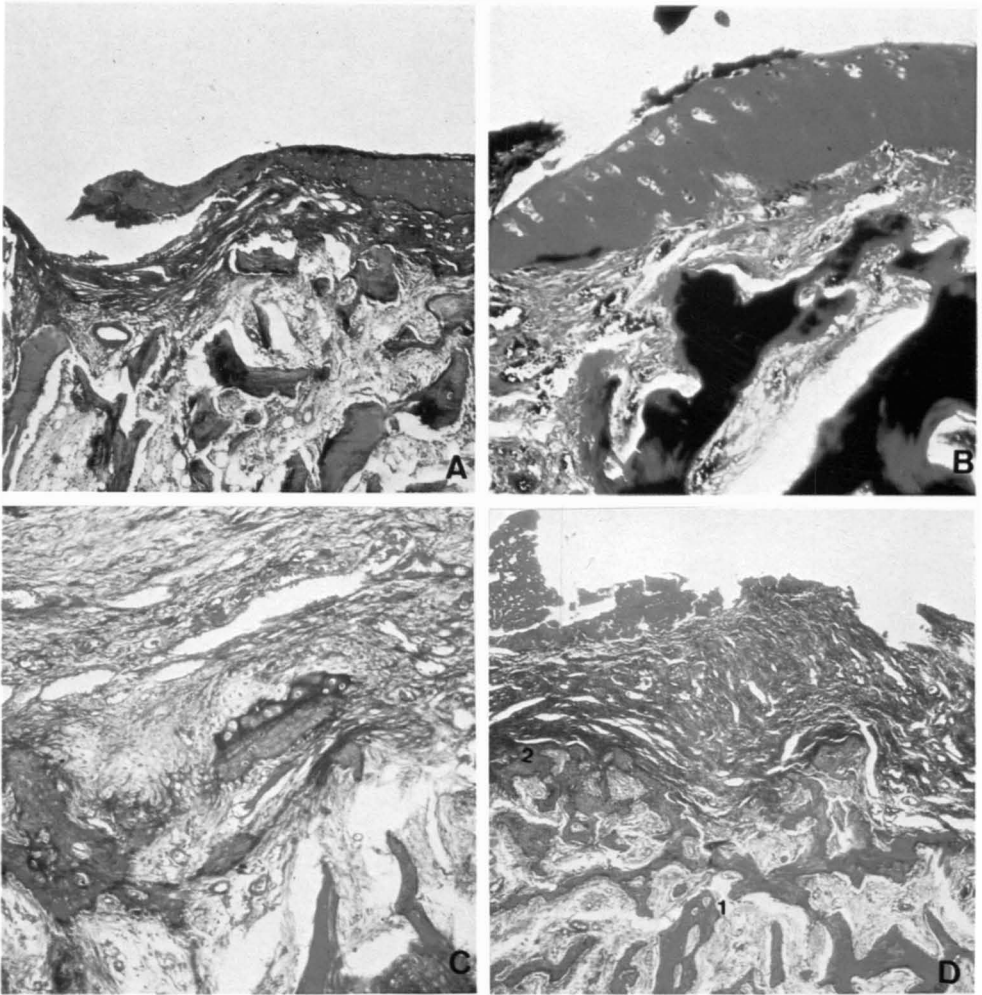


FIG. 10. — *A*: Tricrómico de Masson 10 X. Cartilago articular tibial correspondiente a un animal sacrificado tres semanas después de la intervención. Lesión de grado II: Cartilago alterado en todo su espesor, con pérdida completa de la capa calcificada y sustitución del tejido óseo subcondral por tejido de granulación. *B*: PTH 25 X. Lesión cartilaginosa de grado II: el cartilago articular ha quedado reducido a la capa de cartilago radiado. El escaso número de condrocitos presentes tienden a formar grupos isogénicos. Tejido óseo subcondral sustituido por tejido de granulación. *C*: Tricrómico de Masson 40 X. Animal sacrificado tres semanas después de la intervención. Lesión cartilaginosa grado III: El cartilago está totalmente destruido y sustituido por tejido de granulación en el que se observa restos de cartilago degenerado y focos de metaplasia cartilaginosa. *D*: Tricrómico de Masson 25 X. Lesión cartilaginosa grado III: el cartilago queda totalmente sustituido por tejido de granulación. Por debajo trabéculas óseas neoformadas, 2, y trabéculas necróticas, 1.

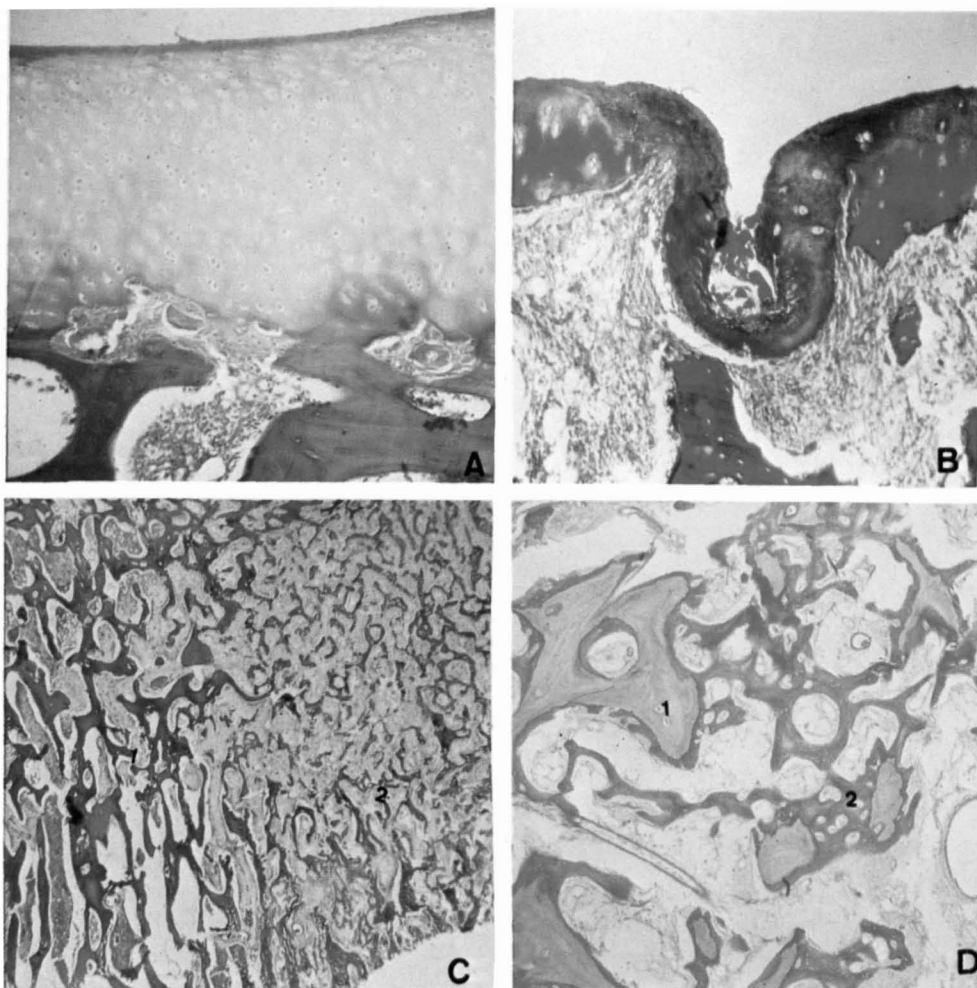


FIG. 11.— *A*: H. E. 25 X. Laguna con componente osteolítico y condrolítico rellena de tejido de granulación. Estos son los cambios mínimos en la conjunción hueso cartilago. *B*: Tricrómico de Masson 10 X. Cartilago totalmente necrótico y hundido en un tejido de granulación que sustituye al esfuerzo óseo subcondral. Lesión del tejido óseo subcondral grado II. *C*: Tricrómico de Masson 5 X. A la derecha zona de infarto óseo formado por trabéculas óseas pequeñas de color azul en contraste con las trabéculas normales de color rojo. *D*: PAS 100 X. Detalle de la anterior de la zona correspondiente al infarto óseo. Puede apreciarse restos de trabéculas, 1, necróticas ribeteadas de hueso de nueva formación, 2, como traducción de un estadio de reconstrucción de la zona infartada.

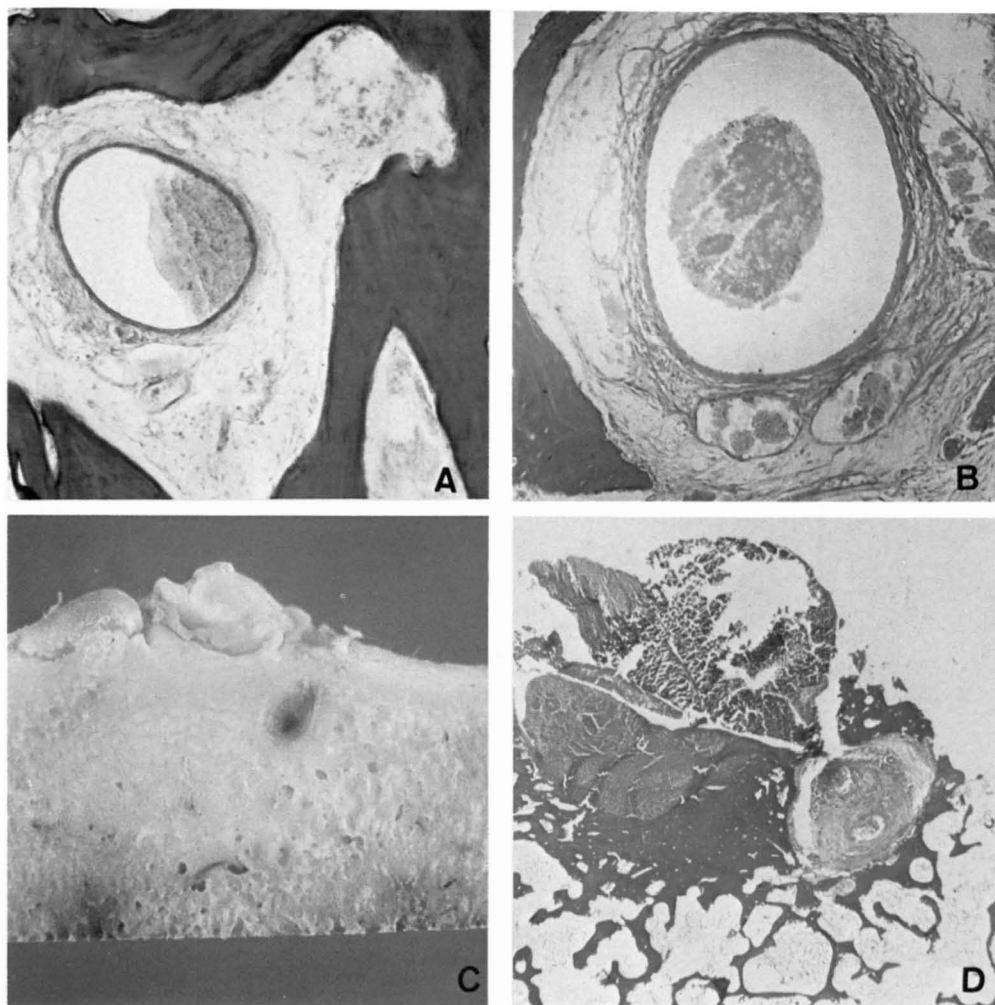


FIG. 12.— *A*: Tetracrómico de Ralis 40 X. Vaso epifisario distendido rodeado de tejido fibroso que parece rechazar las trabéculas óseas. *B*: Tetracrómico 40 X. Gran vaso distendido de las mismas características que el anterior pero rodeado de varios vasos de menor calibre. *C*: Sección macroscópica de la tibia correspondiente a la rodilla de un animal tras una sola semana después de la intervención. Se aprecia una formación quística con contenido hemático. *D*: Tricrómico 2 X. Sección histológica de la imagen anterior. Se aprecia que la formación quística está en contacto con la cavidad articular y está formada por dos grandes vasos rodeados de tejido fibroso.

bien delimitados. El origen de estos quistes es uno de los puntos más oscuros en la patología de la artropatía hemofílica.

JORDÁN (1959) y VAN CREVELD (1971), basándose en que estos quistes poseen un contenido hemorrágico, los interpretan como hemorragias intraóseas semejantes a los quistes óseos y pseudotumores hemofílicos localizados en las diáfisis. Aunque teóricamente esta posibilidad parece admisible lo cierto es que hay una relación muy estrecha entre grado de degeneración articular y la presencia de quistes óseos subcondrales, mientras que jamás aparecen en una articulación sana. Más que quistes por hemorragias óseas paraarticulares independientes de la lesión articular, hay que pensar que deben ser fenómenos íntimamente ligados a la propia artropatía hemofílica.

RODAN (1959), observó en todas sus piezas estudiadas de artropatía hemofílica humana la comunicación de estos quistes con la cavidad articular de forma constante y señalando que su contenido es similar al *pannus* sinovial, así planteaba la posibilidad de que estos quistes fuesen provocados por la penetración del propio *pannus* sinovial en el tejido óseo subcondral.

En la búsqueda de una explicación interpretativa otros autores le otorgan una etiología similar a la de los quistes que aparecen en la artrosis de sobrecarga, es decir, que fuesen la consecuencia de microfracturas trabeculares por sobrecarga (FRIEDMAN, 1973). El contenido hemorrágico de estos quistes tendría que explicarse por el paso de la sangre intraarticular a la luz del quiste, el cual con tanta frecuencia comunica con la cavidad articular.

El hallazgo de un gran quiste subcondral en uno de los animales, nos ha llevado a plantear una nueva interpretación patogénica del quiste óseo subcondral en la artropatía hemofílica. El estudio anatomo-

patológico de este gran quiste ha revelado que está formado por un tejido fibroblástico inmaduro y que contiene dos grandes vasos, las trabéculas óseas que rodean este tejido parecen rechazadas y reabsorbidas en la zona de contacto. Las secciones histológicas seriadas mostraron una evidente comunicación del quiste con la cavidad articular (figs. 12, C y 12, D).

En el resto de los animales no hemos podido detectar verdaderos quistes óseos subcondrales, pero sí que ha sido un hallazgo constante la presencia en el tejido óseo subcondral de grandes vasos dilatados y envueltos por tejido fibroso, así como limitados por trabéculas óseas rechazadas y con fenómenos osteolíticos. Con gran frecuencia se han observado dos o tres dilataciones vasculares juntas y rodeadas por tejido fibroso y trabéculas óseas con las características ya descritas. Como estadio intermedio entre estos hallazgos se observan dilataciones vasculares muy próximas con tendencia a confluir (figs. 12, A y 12, B).

La etiopatogenia de estas dilataciones vasculares podría ser el estasis venoso e hiperpresión en la medula ósea por la tensión del hemartros (SOKOLOFF, 1975).

Nosotros interpretamos la formación del quiste óseo subcondral como la fusión de múltiples dilataciones vasculares en el seno de un tejido fibroso, las cuales serían provocadas por estasis venoso secundario a la hiperpresión intraarticular y su consecuente compresión de la vascularización de la epífisis.

La presencia de estos quistes supone una de las principales causas de la gran destrucción de la superficie articular, ya que el cartílago sometido a la carga del cuerpo se hundiría por falta de soporte óseo, hecho observado repetidamente en la artropatía hemofílica humana por VAN CREVELD (1971) y SOKOLOFF (1975).

### Conclusiones

El hemartros único con presión superior a 120 mm. de Hg. en la rodilla del perro joven durante un período de tiempo inferior a las 6 horas, no es capaz de producir lesiones a nivel del cartilago articular, al menos detectables con microscopia óptica.

En cambio el hemartros único a tensión en la rodilla del perro joven con presión superior a los 120 mm. de Hg. durante más de 18 horas es capaz de provocar lesiones que reproducen las propias de la artropatía hemofílica:

a) Lesiones macroscópicas y radiológicas similares a las de la artropatía hemofílica:

- Aumento de la escotadura intercondílea.
- Aumento de la silueta de la rótula por neoformación ósea y aumento de la anchura de las epífisis por neoformación ósea perióstica.
- Destrucción de la superficie osteocartilaginosa.
- Hiperplasia sinovial en los primeros días seguida de transformación fibrosa.
- Presencia de quistes óseos subcondrales.

b) Alteraciones microscópicas superponibles a las de la artropatía hemofílica:

- Destrucción de la superficie osteocartilaginosa que se inicia por la reabsorción del tejido óseo subcondral y capa de cartilago calcificado, se sigue del hundimiento del cartilago por verdadera necrosis del tejido óseo subcondral e invasión de éste por tejido de granulación y *pannus* sinovial, y finalmente el cartilago desaparece en todo su espesor quedando sustituido por tejido fibroso o simplemente por tejido de granulación.
- Transformación fibrosa de la membrana sinovial.
- Neoformación ósea epifisaria como respuesta reparadora.

- Reacción hiperplásica medulopoyética.
- Neoformación ósea perióstica con metaplasia cartilaginosa.

— Dilataciones vasculares en el tejido óseo epifisario rodeado de tejido fibroso que reabsorbe y rechaza las trabéculas óseas. Estos vasos tienden a confluir formando verdaderos quistes subcondrales en comunicación con la cavidad articular.

En consecuencia de todo ello podemos afirmar que la punción evacuadora del hemartros agudo a tensión en el hemofílico debe ser el mejor tratamiento preventivo para evitar los estragos progresivos en la articulación afecta.

### BIBLIOGRAFIA

- ARGÜELLES, F.; GARCÍA-PENALVA, A.; GOMAR-SANCHO, F., y GASCÓ, J. (1976): Estudio esperimentale degli effecti della radiazione gamma nella cartilagine articolare del coniglio. *Min. Ort.*, 27, 1.
- ARGÜELLES, F.; GOMAR-SANCHO, F.; GARCÍA-PENALVA, A., y ESQUERDO, J. (1977): Irradiation lesions of the growth plate in rabbits. *J. Bone Jt. Surgery.*, 59-B, 85.
- ARNOLD, W. D. y HILGARTNER, M. W. (1977): Haemophilic arthropaty. Current concepts of pathogenesis management. *J. Bone Jt. Surgery.*, 59-A, 288.
- BAEZA, V. (1968): Estudio de 21 casos de hemofilia y su incidencia osteoarticular. *Rev. Esp. Cir. Ost.*, 15.
- BAEZA, V. y ESQUERDO, J. (1970): Hemartrosis experimental. *Rev. Esp. Cir. Ost.*, V. 11.
- BALL, J.; CHAPMAN, J. A., y MUIRDEN, K. D. (1964): The uptake of iron in rabbit synovial tissue following intraarticular injection of iron dextran. *J. Cell. Biol.*, 22, 351.
- BARCELÓ, P.; BERMÚDEZ, M. J., y MAYOR, J. J. (1964): A propósito de dos casos de artropatía hemofílica. *Rev. Esp. Reum. y Enf. Ost.*, 10, 444.
- BARNETT, C. H.; COCHRANE, W., y PALFREY, A. J. (1963): Age changes in articular cartilage of rabbits. *Ann. Rheum. Dis.*, 22, 389.
- BASCÓN (1936): Citado por VILASECA (1951).
- BOLDERO, J. L. y KEMP, H. S. (1966): The early bone and joint changes in haemophilia an similar blood dyscrasias. *Br. Rad.*, 39, 172.
- BOYLE, J. T.; TABACHNICK, F. E., y GRANDA, J. L. (1972): The chemostatic effect of cathepsine-D (abstract). *Arthrit. and Rheumat.*, 15, 431.

- BRIGHTON, C. T.; BIGLEY, E. C. Jr., y SMOLENSKI, B. I. (1970): Iron induced arthritis in immature rabbits. *Arthrit. and Rheumat.*, 13, 849.
- CASTOR, C. W. (1960): The microscopic structure of normal human synovial tissue. *Arthrit. and Rheumat.*, 3, 140.
- CHRISMAM, O. D.; SOUTHWICH, W. O., y FESSEL, J. M. (1962): Plasmin and articular cartilage. *Yale J. Biol. Med.*, 344, 524.
- CLARKE, J. C. (1972): Articular cartilage. A review and scanning electron microscope study. *J. Bone Jt. Surgery.*, 53-B, 732.
- COLLINS, D. H. (1951): Haemosiderosis and haemochromatosis of synovial tissues. *J. Bone Jt. Surgery.*, 33-B, 436.
- CRELIN, E. S. y SOUTHWICH, W. O. (1964): Changes induced by sustained pressure in the knee joint articular cartilage of adult rabbits. *Arthrit. and Rheumat.*, 149, 113.
- CROIZANT, P.; RENOL, L.; FAUREGLY, J.; THOYVEREZ, L. P., y BELLEVILLINI, J. (1965): Hemofilia In A. Laffont. *Encyclopedies medico-chirurgicale*. Paris, Edithions Thecniques. pp. 13.022-A10.
- CURTISS, P. H. y KLEIN, L. (1963): Destruction of articular cartilage in septic arthritis. *J. Bone Jt. Surgery.*, 45-A, 797.
- CURTISS, P. H. y KLEIN, L. (1965): Destruction of articular cartilage in septic arthritis. II in vivo studies. *J. Bone Jt. Surgery.*, 47-A, 1.595.
- DE PALMA, A. F. y COTLER, J. M. (1956): Hemophilic arthropaty. *Archives Surgery.*, 72, 247.
- DE PALMA, A. F. (1967): Haemophilic arthropaty. *Clin. Orthop.*, 52, 145.
- DESHAYES, P.; PIGUET, H.; ADRIÁN, P., y CHEDEVILLE, J. C. (1967): Les hemarthroses de la maladie de Willebrand. A propos de deux observations. *Rev. Rheum.*, 34, 631.
- DESHAYES, P. (1970): Arthropaties hemophiliques, in A. Laffont. *Encyclopedies medico-chirurgicale*. Paris, Edithions Thecniques. pp. 14.280-A-10.
- DUTHIE, R. B.; MATTHEWS, J. M.; RIZZA, C. R., y STEEL, W. M. (1972): *The management of musculo-skeletal problems in the haemophilias*, 1 th. ed. Oxford. Blackwell Scientific Publications.
- DUTHIE, R. B. y STEIN, H. (1977): Ultrastructural changes in microprobe analysis of haemophiliac joint tissues. *J. Bone Jt. Surgery.*, 59-B, 118.
- ESPINOS, J. M. y GIL, V. (1962): Artropatia hemofilica (estudio de 8 casos). *Rev. Cli. Esp.*, 86, 152.
- FRANCESCHINI, P. (1928): La funzione emocateretica della membrana sinoviale in corso di emartro. *Clin. Organi de Movimento*, 13, 142.
- GARDNER, D. L. (1960): The experimental production of arthritis. A review. *Ann. Rheum. Dis.*, 19, 297.
- GHADIALLY, F. N. y ROY, S. (1966): Ultrastructure of rabbit synovial membrane. *Ann. Rheum. Dis.*, 25, 318.
- GHADIALLY, F. N. y ROY, S. (1969): *Ultrastructure of synovial joints in health and disease*. 1 th. edition. London. Butterworks.
- GHADIALLY, F. N. y ROY, S. (1967): Histochemistry of synovium in experimental haemarthrosis in the rabbit. *Ann. Rheum. Dis.*, 26, 117.
- GHADIALLY, F. N. y YOUNG, N. K. (1976): Ultrastructure of the haemophilic synovial membrane and electron probe X-ray analysis. *J. Path.*, 120, 201.
- GHORMLEY, R. K. y LLEG, R. S. (1948): Bone and joint changes in haemophilia. *J. Bone Jt. Surgery*, 30-A, 587.
- GOMAR-GUARNER, F. (1973): *Patología quirúrgica osteoarticular*. 1.ª edición, Valencia. Editorial Saber.
- GUICCIARDI, E. y LITTLE, K. (1967): Some observations on the effects of blood and a fibrinolytic enzymes on articular cartilage in the rabbit. *J. Bone Jt. Surgery.*, 49-B, 342.
- HANDELSMAN, M. (1975): Pathological changes in the juvenile haemofiliac knee. *Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Chirurgie*, 13, 243.
- HARRIS, E. D. Jr.; EVANSO, J. M.; DIBONA, D. R., y KRANE, S. M. (1970): Collagenase and rheumatoid arthritis. *Arthrit. and Rheumat.*, 13, 84.
- HILGARTNER, M. W.; ARNOLD, W. D., y GRANDA, J. L. (1972): Acid phosphatase levels in synovial tissue and fluid in patients with haemophilia (abstract). In *proceeding of the fourteenth international congress of hematology. Sau Paulo*.
- HILGARTNER, M. W. (1973): *Pathogenesis of joints changes in haemophilia*. Washington. Edited by Newton Mc. Collangh, M. D. Published by National Academy of Sciences of Washington.
- HIYEDA, K. (1939): The cause of kaschin Beck's disease. *Jap. Med. Sci.*, 4, 91.
- HOAGLUND, F. T. (1967): Experimental hemarthrosis. The response of canine knees to injections of autologous blood. *J. Bone Jt. Surgery*, 49-A, 285.
- HODGE, J. A., y MCKIBBIN, B. (1969): The nutrition of mature and immature rabbits, *J. Bone Jt. Surgery*, 51-B, 140.
- HORKY, D.; BOLDECH, L., y HORN, V. (1974): Ultrastructure of the synovial membrane and articular cartilage in haemophilia in transmission and scanning electron microscope. *Folia Morph.*, 22, 330.
- HOUGH, A. J.; BANFIELD, W., y SOKOLOFF, L. (1976): Cartilage in haemophilic arthropathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100, 91.
- JORDAN, H. (1958): *Haemophilic arthropathies*. 1 th edition Springfield. Charles C. Thomas publisher.
- KEY, J. A. (1929): The reactions of joints to

- mild irritants. *J. Bone Jt. Surgery*, XI. 705.
- KONIG, F. (1892): Die gelenkerkran kungen bi blutern mit besonderer berücksichtigung der diagnose. *Klin. Vorträge N. F. Nr. XXXVI Chir.*, 11. 233-240.
- LACK, H. C. y ROGERS, H. J. (1958): Action of plasmin on cartilage. *Nature*, 182. 948.
- LEVENE, A. (1957): The response to injury of rat synovial membrane. *J. Path. Bact.*, 73. 87.
- LUSCOMBE, M. (1963): Acid phosphatase and catheptic activity in rheumatic synovial tissue. *Nature*, 197. 1.010.
- MARTÍNEZ, A.; ARGÜELLES, F.; CERVERA, J., y GOMAR-SANCHO, F. (1977): Sites of sulfation in the chondrocytes of the articular cartilage of the rabbit. *Virchows Arch. B cell. Path.*, 23. 53.
- MUIRDEN, D. (1968): An electron microscope study of the uptake of ferritin by the synovial membrane. *Arthr. Rheum. Dis.*, 29. 38.
- NEISH, W. J. P. (1968): Citado por GHADIALLY (1969).
- PATEL, M. R. (1972): Arthrodesis in hemophilia. *Clin. Orthop.*, 1972. 168.
- RALIS, Z. A., y RALIS, M. (1975): A simple method for demonstration of osteoid in paraffin sections. *Med. Lab. Tec.*, 32. 202.
- RALIS, Z. A., y RALIS, M. (1976): Phosphotungstic acid-iron-haematoxylin staining method for osteoid, boundary bone and bone components in paraffin sections. *Microscopica acta*, 78. 407.
- REINEKE, F., y WOWIL, J. (1929): Citado por VILASECA (1951).
- RICHTER, G. W. (1957): A study of hemosiderosis with the aid of electron microscopy. *J. Exp. Med.*, 106. 203.
- RIGAL, W. M. (1961): Citado por DUTHIE (1972).
- RISSE, J. C. (1973): Treatment by aspiration of 66 acute hemarthrosis of knees in hemophiliacs. *Arch. Fr. Ped.*, 30. 413.
- ROBINSON, H. J., y GRANDA, J. L. (1974): Prostaglandins in synovial inflammatory disease. *Surg. Forum.*, 25. 476.
- RODNAN, G. P. (1959): Some observation on experimental hemarthrosis and the pathogenesis of haemophilic arthritis. *Lab. Invest.*, 8. 1278.
- ROSS, S. (1973): Orthopaedic aspects of hemophilia. *Instructional Course Lectures*. Vol. XXIII. 28.
- ROY, S., y GHADIALLY, F. N. (1966): Pathology of experimental haemarthrosis. *Ann. Rheum.*, 26. 402.
- ROY, S., y GHADIALLY, F. N. (1967): Ultrastructure of synovial membrane in human hemarthrosis. *J. Bone Jt. Surgery*, 49-A. 1636.
- ROY, S. (1968): Ultrastructure of articular cartilage in experimental hemarthrosis. *Arch. Path.*, 86. 69.
- SALTER, R. B., y FIELD, P. (1960): The effects of continuous compression on living articular cartilage. An experimental investigation. *J. Bone Jt. Surgery*, 42-A. 31.
- SCAPINELLI, R. (1968): Studies on the vasculature of the human knee joint. *Acta Anat.*, 70. 305.
- SCHUMACHER, H. R., Jr. (1964): Haemochromatosis and arthritis. *Arthrit. and Rheumat.*, 7. 41.
- SCHUMACHER, H. R., Jr. (1969): The microvasculature of the synovial membrane of the monkey: ultrastructural studies. *Arthr. and Rheumat.*, 12. 387.
- SMILLE, I. S. (1962): *Traumatic synovitis and haemarthrosis in injuries of knee joint*. 3 th edition, London. Livingstone.
- SOEUR, R. (1949): The synovial membrane of the knee in pathological conditions. *J. Bone Jt. Surgery*, 31-A. 317.
- SOKOLOFF, L. (1975): Biochemical and physiological aspects of degenerative joint diseases with special reference to hemophilic arthropaty. *Ann. New York Acad. Sciences*, 240. 285.
- SOTO-HALL, R.; JOHNSON, L. H., y JOHNSON, R. A. (1964): Variations in the intraarticular pressure of the hip joint in injury and disease. A probable factor in avascular necrosis. *J. Bone Jt. Surgery*, 46-A. 509.
- STORTI, E.; TRAZDIA, A.; TOSATTI, E., y DAVOLI, P. G. (1969): Synovectomy, a new approach to haemophilic arthropaty. *Acta Haemat.*, 41. 193.
- STORTI, E.; ASCARI, E.; MOLINARI, E., y GAMBA, G. (1972): Artropatia emofílica. *LVII Congresso della Società Italiana di Ortopedia e traumatologia*. Bologna 2-3-4-5 Ottobre 1972.
- STORTI, E.; MAGRINI, V., y ASCARI, E. (1971): Synovial fibrinolysis and haemophilic haemarthrosis. *Brit. Med. J.*, 4. 182.
- SURTER, E. R., y MAJNO, G. (1964): Ultrastructure of the joint capsule in the rat. Presence of two kinds of capillaries. *Nature*, 202. 920.
- SWANTON, M. C. (1957): *The pathology of hemarthrosis in hemophilia. Hemophilia and hemophiloid diseases*. 1 th edition, Krinkous. ed. Chaoel Hil, the University of North Carolina Press.
- SWANTON, M. C. (1959): Hemophilic arthropaty in dog. *Lab. Invest.*, 8. 1269.
- TACHDJAN, M. O., y GRANA, L. (1968): Response of the hip joint to increased intraarticular hydrostatic pressure. *Cli. Orthop.*, 61. 199.
- THOMAS, L. (1956): Reversible collapse of rabbits ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone. *Jour. Exp. Med.*, 104. 245.
- TRUETA, J. (1968): *Studies of the development and decay of the human frame*. 1 th edition, London. Heinemann Medical Books LTD.
- VAN CREVELD, S.; HOEDEMAEKER, P. J.; KINGMA, M. J., y WAGENVOORT, C. A. (1971): De-

- generation of joints in haemophiliacs under treatment by modern methods. *J. Bone Jt. Surgery*, 53-B. 296.
- VILASECA, T. M.; SABATER, R., y QUINTANA, R. (1951): Radiología de las alteraciones osteoarticulares en la hemofilia. *Rev Esp. Reum. y Enf. Osteo.*, IV. 152.
- VOLKMAN (1968): Citado por BAEZA (1968).
- VOLZ, R. G. (1966): The response of synovial tissues to recurrent hamathoses. *Clin Orthop.*, 15, 127.
- WEISSMANN, G., y SPILBERG, I. (1968): Breakdown of cartilage proteinpolysacharide by lysosomes. *Arthrit. and Rheumat.*, 11. 163
- WEISSMANN, G.; SPILBERG, I., y KRAKAVER, K. (1969): Arthritis induced in rabbit by lysates of granulocytes lisosomas. *Arthrit. and Rheumat.*, 12. 103.
- WOLF, C. R., y MANKIN, H. J. (1965): The effect of experimental hemarthrosis on articular cartilage of rabbit knee joints. *J. Bone Jt. Surgery*, 47-A. 1.203.
- YOUNG, J. M., y HUDACEK, M. D. (1954): Experimental production of pigmente villonodular synovitis in dogs. *Amr. J. Path.*, 30 799.