



Título: Artrosis de rodilla: factores modificables y no modificables.

Autores

**Jesulin Campos Muñoz¹, Jhuleisy Bustamante-Fustamante¹, Christian Cabeza Luján¹,
Jessica Benites Suárez¹, Julio Bejarano Guzmán¹, Leslie Cabrera Toribio¹, Pamela
Cabrera¹ Toribio, Gustavo Bermúdez Azaña¹.**

Campos Muñoz, Jesulin, jesulin_cm_123@hotmail.com



Resumen:

La artrosis de rodilla es una patología degenerativa del cartílago articular, con posterior deterioro de las demás estructuras sinovio-articulares, que afecta aproximadamente al 9,6% de hombres y al 18% de mujeres mayores de 60 años. Su verdadera etiología no es del todo clara. Por este motivo, se expuso los factores de riesgo asociados a su desarrollo, siendo estos del tipo modificable o no modificable. Mediante búsqueda bibliográfica se determinó que dentro de los factores modificables influyentes se encuentran la obesidad y el trabajo mecánico, principalmente. En cambio, dentro de los factores no modificables se encontró diversidad de genes de susceptibilidad ligados a la artrosis de rodilla, siendo los más estudiados: el factor de crecimiento y diferenciación 5 (GDF5), el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y el dominio doble del factor A de Von Willebrand (DVWA); mientras que en los factores embriológicos, diversos estudios aún no han confirmado una relación directa entre un inadecuado desarrollo de la articulación con la manifestación de artrosis de rodilla. Se concluyó que la obesidad, el trabajo mecánico, el GDF5, el TGF- β y el DVWA, son los factores más influyentes en la presentación de la artrosis de rodilla.

PALABRAS CLAVE: Artrosis de rodilla, cartílago articular, factores modificables, factores no modificables.



Summary:

Knee arthrosis or osteoarthritis is a degenerative disease of articular cartilage, with subsequent deterioration of other articular synovium structures that affects approximately 9.6 % of men and 18% of women over 60 years; however, its true etiology still not entirely clear. For this reason, in this review we discussed about the risk factors associated with its development are discussed, these being the type modifiable or non-modifiable. Through literature search was determined that within the influential modifiable factors include obesity and machine work, mainly. However, within the non-modifiable factors diversity of susceptibility genes linked to knee osteoarthritis were found, being the most studied: growth and differentiation factor 5 (GDF5), the transforming growth factor beta (TGF- β) and the double domain of Von Willebrand factor (DVWA), while in embryological factors, several studies have not yet confirmed a direct link between inadequate development of the joint with the manifestation of knee osteoarthritis. It was concluded that obesity, mechanical work, GDF5, TGF - β and DVWA, are the most influential factors in the presentation of knee osteoarthritis.

KEY WORDS: Knee osteoarthritis, articular cartilage, modifiable factors, non-modifiable factors.



I. INTRODUCCIÓN

La artrosis, llamada también osteoartritis, es catalogada como una de las enfermedades degenerativas más antiguas del mundo. Esta enfermedad es de origen multifactorial puesto que puede ser el resultado de la combinación de factores predisponentes como la edad, composición genética y de algunos otros factores determinantes como la obesidad, traumatismos, desalineación articular, trabajo mecánico, entre otros, que afectan principalmente la estructura del cartílago articular (1). En la artrosis existe destrucción del cartílago acompañado de afección de otras estructuras de la articulación como son el hueso subcondral, la cápsula articular y la membrana sinovial, debido a un desequilibrio entre la síntesis y el catabolismo de la matriz extracelular (2).

Se ha encontrado que la incidencia de artrosis a nivel mundial se presenta en una de cada seis personas en países desarrollados. Únicamente en Estados Unidos, existen 27 millones de individuos diagnosticados con esta enfermedad. En 1986, un grupo de médicos reumatólogos peruanos llevaron a cabo un estudio multicéntrico en 11 hospitales del Perú, encontrando una prevalencia del 30,08% de artrosis en la consulta externa especializada (3).

Según su etiología, la artrosis se clasifica en: artrosis primaria o idiopática si no presenta ninguna causa aparente, por lo que se le puede atribuir a los factores de riesgo no modificables como edad, origen étnico, género, obesidad; y artrosis secundaria cuya afección ocurre debido a múltiples factores patogénicos locales y sistémicos (4). Por otro lado, el Colegio Americano de Reumatología la clasifica en diferentes tipos según la ubicación del daño articular: artrosis de las manos, caderas, rodillas y columna (5).



La artrosis de rodilla o gonartrosis es el tipo de artrosis más frecuente y se caracteriza por el dolor de la articulación, limitación funcional, crepitación y grados variables de inflamación. La artrosis de rodilla se presenta de distintas formas en 4 estadios según los criterios de clasificación radiográfica de Kellgren y Lawrence. Los grados son los siguientes: grado I (dudoso), grado II (mínimo), grado III (moderado) y el grado IV (grave) (6,7).

La prevalencia global de la artrosis de rodilla radiográfica en sujetos americanos de 45 años de edad y mayores varía entre 19,2 % y 27,8 % (7). La artrosis de rodilla es más común en las mujeres que en los hombres, además la incidencia aumenta dramáticamente con la edad (8). La artrosis afecta al 9,6% de los hombres y al 18% de las mujeres mayores de 60 años, y según Woolf y Pflieger, será la cuarta causa de discapacidad en el año 2020 (9). En Trujillo, Castillo C. refiere en su tesis que la artrosis de rodilla afecta predominantemente a las mujeres en una relación de 3 a 1 con respecto a los hombres y a más del 50% de personas mayores de 50 años, por lo que se puede deducir que el género y la edad serían los principales factores de riesgo para la artrosis de rodilla (10).

Por ser la artrosis de rodilla una de las enfermedades reumáticas más frecuentes, el objetivo de este artículo es realizar una revisión descriptiva de los factores modificables y no modificables que desencadenan la aparición de esta enfermedad.



II. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

1. Articulación de la rodilla

Es la articulación sinovial más grande del cuerpo. Es de tipo bisagra (permite movimientos de extensión y flexión de la pierna) que une el fémur con la tibia. Consta de tres articulaciones: dos femorotibiales (medial y lateral), que son las que transfieren el peso corporal a la pierna y una femororrotuliana (11–13).

La articulación de la rodilla presenta un desarrollo complejo en el que intervienen rutas de señalización muy importantes como lo es la WNT. Durante el crecimiento próximo distal de los miembros inferiores, el mesénquima de la extremidad se condensa proporcionando una plantilla para la posterior condrogénesis y al mismo tiempo una ubicación definida de la articulación (14).

Las células mesenquimatosas conforman la interzona, aproximadamente en la sexta semana de desarrollo. La cavidad articular se forma al desaparecer la capa central de la interzona mediante la cavitación. Al inicio de este proceso, la adhesión celular disminuye, y posiblemente esto active la apoptosis que facilita la separación completa de los elementos esqueléticos adyacentes (15). Así finalmente, se llega a la conformación final de la articulación, la cual contiene los siguientes componentes:

1.1. Superficies o Cartílagos articulares: Están cubiertos por cartílago hialino, y son los cóndilos femorales y las superficies adyacentes de la cara superior de los cóndilos tibiales (11).

1.2. Cápsula fibrosa: Encierra a los cóndilos tibiales y femorales, y a la fosa intercondílea (13).



-
- 1.3.**Membrana sinovial:** Reviste todas las superficies articulares que no están cubiertas por cartílago articular (13).
- 1.4.**Ligamentos extracapsulares:** Estabilizan el movimiento de la bisagra de la rodilla, y son los siguientes: ligamento colateral peroneo, colateral lineal, ligamento rotuliano y el ligamento poplíteo oblicuo (13).
- 1.5.**Ligamentos intracapsulares:** Son los ligamentos cruzados anterior y posterior, se ubican en la región intercondílea y conectan al fémur y la tibia entrecruzándose en el plano sagital. Además mantienen el contacto de las superficies articulares durante la flexión de la rodilla (13).
- 1.6.**Meniscos:** Mejoran la congruencia entre los cóndilos femorales y tibiales. Son dos en forma de “C”: uno medial, insertado en la cápsula articular y al ligamento colateral tibial, y otro lateral conectado al tendón del músculo poplíteo (12,13).

2. Articulación artrósica

Es aquella en la que se hallan implicados y afectados el conjunto de tejidos que forman la articulación; estos son el cartílago articular, el hueso subcondral y la membrana sinovial, así como los diferentes tejidos que rodean a la articulación, es decir, los músculos, nervios, tendones y ligamentos (16).

El cartílago articular es el que más sufre, ya que se afectan dos de sus funciones más importantes: de una parte la superficie lisa se hace rugosa y con una sobrecarga friccional lo que impide un deslizamiento sin fricción, y de otra parte porque el reparto de cargas sobre el cartílago y su homónimo pierde ese poder, lo que hace que las fuerzas se concentren en un número menor de puntos por la deformidad del mismo y la rotura de las fibras colágenas, hendiduras o fisuras, que son horizontales pero, si aumentan, se hacen verticales y más



profundas. Esto genera que, el cartílago articular se vuelva opaco, de color amarillento, rugoso, blando y menos elástico (6).

El proceso suele ir acompañado de esclerosis del hueso subcondral, quistes óseos y sobre crecimiento de hueso en los márgenes articulares (osteofitos) (17,18). Ello debido a que el tejido presenta ulceraciones más profundas que hacen desaparecer el cartílago, descubriendo el hueso subcondral de aspecto marmóreo, produciéndose la penetración de eminencias conjuntivo-vasculares procedentes de la médula ósea subyacente, que atraviesan el tejido subcondral. En las zonas periféricas y en las zonas no sometidas a presión se forman los condrofitos que, por osificación endocondral, se transforman en osteofitos (6).

FACTORES NO MODIFICABLES

1. Factores genéticos que predisponen al desarrollo de la artrosis de rodilla:

Recientes investigaciones realizadas mediante estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han demostrado que existen genes asociados al desarrollo de la artrosis de rodilla, (19) como por ejemplo: Factor de Crecimiento y Diferenciación 5 (GDF5), Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β), Dominio doble del factor A de Von Willebrand (DVWA), Colagenasa 6A4 (COL6A4), Alfa 1 Antiproteinasaantitripsina (AACT), Colágeno de tipo II (COL2A1), Dominio 12 de desintegrinas y metaloproteinasas (ADAM12), entre otros (19,20).

De los genes mencionados anteriormente, se revisarán sólo 3 de ellos y son los descritos a continuación:

1.1. Factor de crecimiento y diferenciación 5 (GDF5)

El GDF5 es un gen que participa en la vía morfogenética ósea (19). Este gen se localiza en el cromosoma 20q11.2. El gen del GDF5 regula la expresión de la proteína del GDF5, la cual es miembro de la superfamilia TGF- β . Cumple un rol fundamental en la



regulación de la condrogénesis es por ello que un defecto en este gen, podría estar relacionado con el mal desarrollo de la articulación (21). Estudios realizados recientemente, han demostrado una asociación entre el polimorfismo del Factor de Crecimiento y Diferenciación 5 (GDF5) y la artrosis de rodilla. No obstante, este factor de predisposición genética no es aplicable para todas las personas pues otros estudios, como uno realizado en Grecia, niegan la relación que pueda existir (21).

La relación entre el polimorfismo de GDF5 y la artrosis estaría fundamentada en el hecho de que un polimorfismo en este gen traería expresión disminuida de su proteína en la articulación de rodilla, según lo demostrado en animales de experimentación (21). Investigaciones realizadas en tailandeses, han demostrado asociación entre el polimorfismo del gen GDF 5 y la artrosis de rodilla, pues el alelo T en rs143383 estaría asociado a la disminución de la expresión génica de GDF5 e incrementaría la susceptibilidad a la artrosis de rodilla (21).

1.2. Factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)

El factor de crecimiento transformante beta pertenece a una superfamilia compuesta por más de 35 miembros, y posee 3 isotipos: B1, B2 y B3, los cuales están en 19q13, 1q41 y 14q24, respectivamente (22). Esta proteína regula los procesos de degradación y síntesis de la matriz extracelular del cartílago articular. Todo comienza cuando el TGF- β se une al receptor TGF- β tipo II, y éste recluta al otro receptor de TGF- β tipo I formando un complejo de señalización que activan la vía de las Smad (23).

Estudios realizados en ratones en donde se les inyectó TGF- β en sus rodillas, demostraron sobreexpresión de este factor en los condrocitos, lo que indujo a la formación de estructuras condroides, las cuales finalmente derivaron en osteofitos por osificación endocondral (24).



Por otro lado, mutaciones en el gen Smad 3, un miembro de la cascada de señalización activada por la unión de TGF- β a TFR2 conducen a un raro síndrome humano que se asocia a la aneurisma aortica y a la artrosis primaria (20). A partir de lo cual se puede inferir que las mutaciones en el gen Smad 3 incrementan la vía de señalización inducida por el TGF- β y por ende el factor de crecimiento del tejido conectivo.

1.3. Dominio doble del factor A de Von Willebrand (DVWA)

El gen humano DVWA (ortólogo al gen COL6A4 del ratón) se encuentra ubicado en el cromosoma 3p24.3, contiene 7 exones y sus variantes funcionales (que son cuatro) se encuentran asociadas con la susceptibilidad a la artrosis de rodilla (25). Codifica una proteína corta de 276 aminoácidos (S-DVWA), que contiene dos regiones que corresponden al dominio del factor de Von Willebrand tipo A (dominio VWA), y una proteína larga de 385 aminoácidos (L-DVWA) (25–27). Dentro del colágeno VI α 4 hay 7 dominios VWA en el N-terminal (N7-N1), 1 dominio de triple hélice y 2 dominios VWA en el C-terminal, seguidos por una secuencia única y un dominio Kunitz. El cuarto exón del COL6A4 codifica para el dominio VWA N6. Sin embargo, debido a la inserción de una adenina en la posición 1280, ocurre un cambio del marco de lectura que conduce a un codón stop prematuro en la posición 1332. Los polimorfismos que muestran relación con la artrosis de rodilla son una tirosina por cisteína en la posición 260, la cual está localizada cerca del C-terminal, y una asparagina por la tirosina 169 en el dominio N-6 truncado (26).

Estudios en diversos tejidos humanos del gen DVWA revelaron que la mayor parte de su expresión se realizaba en el tejido cartilaginoso y en individuos con artrosis, es por ello que se infiere que la función del DVWA estaba asociada con el cartílago (27). La proteína DVWA se une a la β -tubulina y esta unión es debilitada cuando los alelos del



haplotipo (Tyr169-Cys260) de riesgo, dos SNPs que presentan mutación con cambio de sentido, fueron encontrados en los casos de artrosis. Con esto se demuestra que el DVWA ayuda al transporte intracelular e influencia en el posible desarrollo de la artrosis al modular la función condrogénica de la β -tubulina (27).

2. Factores embriológicos asociados a la artrosis de rodilla

Las investigaciones en artrosis de rodilla apuntan claramente a que el factor embriológico no estaría involucrado en una parte más significativa que la genética, pues en estudios realizados sobre la composición mineral y el peso de huesos en recién nacidos se demostró que la relación entre el peso del neonato y la composición antes mencionada no tenía gran influencia en el desarrollo o aparición de esta enfermedad (28).

Según Moore, un ambiente intrauterino anormal que limite los movimientos embrionarios y fetales puede interferir con la formación de las extremidades y causar rigidez articular convirtiéndose de esta manera en un factor predisponente de la artrosis (29).

Según la American Academy of Orthopaedic Surgeons la artrosis se ve influenciada por el desarrollo de las extremidades en el periodo embrionario, de tal manera que la predisposición se presenta al existir piernas arqueadas, las rodillas juntas o relativa laxitud articular (30).



FACTORES MODIFICABLES

1. Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo, rechazado por unos, aceptado por otros, principalmente en las articulaciones que soportan peso, como la rodilla (31).

En el 2008, Grotle y colaboradores determinaron que existe relación entre la obesidad y la incidencia de diferentes tipos de artrosis en la población estudiada durante 10 años y concluyeron que el alto índice de masa corporal se asocia significativamente con la artrosis de rodilla en particular (32).

Framingham comprobó que existe una relación directa entre índice de masa corporal y aparición de gonartrosis, además de también establecer una clara relación entre obesidad y artrosis radiológica en mujeres. La disminución de peso mejora claramente los síntomas según dicho estudio (33), por otro lado, NAHNES, asocian la obesidad con la gonartrosis bilateral y no se ha demostrado que la ganancia de peso sea resultado de una disminución de la movilidad en los pacientes afectados (34). Así mismo en otro estudio, a pesar que la obesidad es un factor de riesgo para la incidencia de artrosis de rodilla no se observó relación entre la obesidad y la progresión de la artrosis de rodilla(35).

Un estudio de cohorte estableció que el alto índice de masa corporal (IMC) aumenta el riesgo de la artrosis en cualquier nivel de IMC, lo que sugiere que el ejercicio podría fomentarse también entre las personas con masa corporal excesiva, sin preocuparse por un mayor riesgo de artrosis de rodilla (36).

2. Nutrición

La división de Reumatología de la Escuela de Medicina de Nueva York comprobó que esta degradación de la matriz extracelular es mediada por la excesiva producción de óxido nítrico, citocinas inflamatorias y eicosanoides por parte del condrocito articular (37),(38). Estos agentes



oxidantes producen daño a los condrocitos, al inhibir la síntesis de colágeno y proteoglicanos, generando la artrosis (38). La nutrición juega un papel muy importante en la reducción de la artrosis, pues estudios realizados en ratones por Kurz y colaboradores demostraron que consumir vitaminas A, C, E, B6 y B2 aumentan la expresión de enzimas antioxidantes capaces de bloquear el daño oxidativo (39). Jordan y colaboradores determinaron que la artrosis de rodilla radiográfica está inversamente asociada a la presencia de α -tocoferol en el suero de los pacientes debido a su actividad antioxidante, y su actividad se ve incrementada por los otros tipos de tocoferol δ y β . Al ser la nutrición un factor modificable, se recomienda el consumo de vitamina E suplementaria en la dieta diaria de pacientes artrósicos (40). Una dieta suplementaria rica en vitaminas podría utilizarse en el tratamiento de la artrosis. Se ha demostrado que la vitamina C puede reducir el riesgo de pérdida del cartílago y progresión de la artrosis (41). Por otro lado, Felson y colaboradores descartaron la posibilidad que la vitamina D esté asociada al desarrollo de artrosis de rodilla por medio de dos estudios longitudinales (42).

3. Trabajo mecánico

Existen diversos factores de tipo mecánico como las actividades físicas en el tiempo libre a través de la vida (43,44) que impliquen movimientos repetitivos así como las fuerzas altas (ponerse de cuclillas, escalar y levantar objetos pesados).

Un conjunto de cargas mecánicas puede inducir múltiples vías de regulación por el cual los condrocitos detectan y reaccionan a estos estímulos, algunas de estas vías pueden conducir a cambios directos a nivel de la transcripción, traducción, modificaciones postraduccionales y el montaje extracelular mediadas por células. Además hay múltiples vías por las cuales los estímulos físicos pueden alterar no sólo la tasa de producción de la matriz, sino también la calidad y funcionalidad de la síntesis de proteoglicanos, colágenos y otras moléculas (45).



Las articulaciones sinoviales pueden soportar cargas repetitivas durante las actividades normales de la vida sin el desarrollo de una posterior Artrosis. Sin embargo, la demanda mecánica excesiva, es decir, el estrés mecánico puede dañar directamente el cartílago articular y del hueso subcondral, alterando negativamente la función de los condrocitos así como la capacidad de reparar y mantener en sí el cartílago (46).

Estudios han demostrado que tanto los pulsos de energía aguda y daños por sobrecarga mecánica crónica causan o aceleran la degeneración del cartílago articular, en consecuencia, podemos predecir que el metabolismo del cartílago parece ser particularmente sensible a la tasa de carga. En estos estudios se pudo comprobar que ciertos patrones de aumento en la tensión mecánica, aumenta la producción de radicales libres de oxígeno y disminuyen la síntesis de proteoglicanos y que este aumento de estrés oxidativo sobre los condrocitos acelera la senescencia condrocitaria; lo cual contribuye al riesgo postraumática de la degeneración del cartílago articular por la disminución de la células para mantener y reparar el tejido (47,48).

Factores que contribuyen al desarrollo de la artrosis:

3.1. La inestabilidad articular y laxitud

Se han considerado como fuertes contribuyentes al desarrollo de la artrosis de rodilla. La inestabilidad articular es un movimiento anormal y sintomático con dolor y subluxación o luxación en el lugar donde se aplicó una lesión que puede ser por un golpe directo en la mayoría de casos. En la rodilla se da diferentes clases de inestabilidades como la medial, lateral, anterior y posterior. Las zonas afectadas por la lesión corresponden a las estructuras medial (tercio medio de la cápsula interna) y lateral (cápsula interna, ligamento poplíteo, etc.) (49).

La laxitud y la inestabilidad cambian el área de soporte de carga primaria, dando lugar a la sobrecarga de una parte del cartílago articular. Este cambio en la carga estática y



dinámica, con un aumento de las tensiones en el cartílago articular altera la funcionalidad de los condrocitos puesto que son sensibles a la tasa de carga (45).

3.2. Mala alineación

La artrosis de rodilla está directamente ligada a la existencia de un ambiente desfavorable para la articulación involucrada, lo cual demandaría un esfuerzo extra de esta para renovar y mantenerse a sí misma y según los estudios el mal alineamiento sería un ambiente realmente desfavorable pues provoca una distribución anormal del peso debido al cambio del centro de presión de la fuerza tibiofemoral (45).

3.3. La pérdida de tejido meniscal

El daño severo de los meniscos es un signo de mal pronóstico relacionado con el progreso de la enfermedad degenerativa articular, ya que aumenta el estrechamiento del espacio articular (50,51).

La pérdida sustancial de tejido meniscal, ya sea por una meniscectomía traumática, alguna lesión u otro factor genera cambios en el entorno biomecánico y biológico de la articulación de la rodilla y éstos últimos han traído consecuencias en el cartílago articular, como el daño producido al cartílago de una manera concomitante produciendo así una lesión en el menisco (45,52). Una vez que se presenta la lesión de menisco asociada a cambios degenerativos de la articulación aumentan las cargas biomecánicas de la articulación y favorece el avance de la enfermedad degenerativa articular (53,54).

La revisión de los factores modificables y no modificables que influyen en el desarrollo de la artrosis de rodilla nos permite concluir que:

1. Dentro de los genes relacionados a la aparición de artrosis de rodilla se encuentran el GDF5, TGF- β y DVWA.



2. No existe una relación directa entre un desarrollo embriológico anormal de la articulación y la aparición de la artrosis de rodilla.
3. La obesidad es un factor de riesgo modificable decisivo para que se desarrolle la artrosis de rodilla.
4. Para reducir el daño de la articulación en un proceso de artrosis es importante el consumo de vitaminas C y E que generen enzimas antioxidantes.

La excesiva carga mecánica puede alterar la tasa de producción de matriz cartilaginosa, la calidad y funcionalidad de la nueva síntesis de proteoglicanos, colágenos y otras moléculas del condrocito.



III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wainstein E. Patogénesis de la artrosis. Rev. Med. Clin. Condes. 2014; 25(5).
2. León G, Ríos R, Camargo V, Castro F, Glave C. Eficacia de los elementos insaponificables de palta/soya en la artrosis de rodilla en pacientes con respuesta parcial al uso de antiinflamatorios. Rev. Peru. Reumatol. 2008;14(1).
3. Salinas A. Apuntes sobre la epidemiología de la osteoartrosis en nuestro país. Perú Reum. 1997;3(3):137–41.
4. Kraan PM Van Der, Davidson ENB, Berg WB Van Den. A role for age-related changes in TGF β signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis. Arthritis Res. Ther. 2010;12(1):1–9.
5. Massicotte F. Epidemiology of osteoarthritis. Underst. Osteoarthr. from Bench to Bedside. 2011. p. 1–26.
6. Jiménez PAZ, Múgica G, Aparicio PAZ. Artrosis : patogenia y desarrollo. 2013;401–8.
7. Massicotte F. Epidemiology of osteoarthritis. Underst. Osteoarthr. from Bench to Bedside. 2011. p. 1–26.
8. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. 2000;2002(4):1–26.
9. Woolf AD, Pflieger B. Policy and Practice Burden of major musculoskeletal conditions. 2003;81(03).
10. Castillo C. Eficacia comparativa de Etoricoxib frente a Rofecoxib en el tratamiento de la Osteoartrosis de Rodilla. Universidad Nacional de Trujillo; 2005.
11. Góngora L, Rosales C, González I, Pujals N. Articulación de la rodilla y su mecánica articular. MEDISAN. 2003;7(2):100–9.
12. Drake R, Vogl W, Mitchell A. Anatomía para estudiantes. 1º ed. Madrid: Elsevier Inc; 2007. p. 38–43.
13. Moore K, Agur A. Fundamentos de anatomia con orientacion clinica. 2º ed. Buenos Aires: Medica Panamericana; 2003. p. 384–9.



14. Luyten FP, Tylzanowski P, Lories RJ. Wnt signaling and osteoarthritis. Bone [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Apr [cited 2013 Nov 7];44(4):522–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19136083>
15. Velasquillo C, Garcíadiago D, Ibarra C. Diferenciación del cartílago articular y artrosis. Reumatol. Clin. 2007;3(Extra.3).
16. Reumatología SE de. Artrosis. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. España: Medica Panamericana; 2010.
17. Valdes AM, Spector TD. Contribución de los genes en la artrosis. 2009;34(2008):581–603.
18. Morgado I, Pérez A, Moguel M, Pérez-Bustamante F, Torres L. Guía de manejo clínico de la artrosis de cadera y rodilla. Rev. Soc. Española del Dolor [Internet]. 2005;12(5). Available from: http://sid.usal.es/idocs/F8/ART13032/guia_de_manejo_clinico.pdf
19. Valdes A, Spector T. The genetic epidemiology of osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2010;22:139–143.
20. Sandell LJ. Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. Nat. Rev. Rheumatol. [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Feb [cited 2013 Nov 7];8(2):77–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231237>
21. Tawonsawatruk T, Changthong T, Pingsuthiwong S, Trachoo O, Sura T, Wajanavisit W. A genetic association study between growth differentiation factor 5 (GDF 5) polymorphism and knee osteoarthritis in Thai population. J. Orthop. Surg. Res. 2011 Jan;6:47.
22. Peralta O, Lagunas A, Madrid V. Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. Salud Publica Mex. 2001;43:340–51.
23. Kraan PM Van Der, Davidson ENB, Berg WB Van Den. A role for age-related changes in TGFβ signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis. Arthritis Res. Ther. 2010;12(1):1–9.
24. Van Beuningen H, Glansbeek H, van der Kraan P, van der Berg W. Osteoarthritis-like changes in the murine knee joint resulting from intra-articular transforming growth factor-beta injections. Osteoarthr. Cartil. 2000;8(1):25–33.



25. Nakajima M, Miyamoto Y, Ikegawa S. Cloning and characterization of the osteoarthritis-associated gene DVWA. *J. Bone Miner. Metab.* 2011 May;29(3):300–8.
26. Wagener R, Kumar S, Kobbe B, Paulsson M, Zaucke F. The knee osteoarthritis susceptibility locus DVWA on chromosome 3p24.3 is the 5' part of the split COL6A4 gene. *Matrix Biol.* 2009;28:307–10.
27. Panoutsopoulou K, Zeggini E. Advances in osteoarthritis genetics. *J. Med. Genet.* 2013 Nov;50(11):715–24.
28. Antoniadou L, MacGregor AJ, Andrew T, Spector TD. Association of birth weight with osteoporosis and osteoarthritis in adult twins. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jun;42(6):791–6.
29. Moore K, Persaud T. *Embriología clínica*. 8 ed. España: Elsevier; 2008.
30. AAOS. *Artrosis de Rodilla*. 2010.
31. Blanco R. *Gonartrosis, enfoque onartrosis, enfoque multidisciplinario*. *Rev. Cuba. Reumatol.* 2002.
32. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2008 Jan;9:132.
33. Felson D. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin. Arthritis Rheum.* 1990 Dec;20(3 Suppl 1):42–50.
34. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Semin. Arthritis Rheum.* 1990 Dec;20(3 Suppl 1):34–41.
35. Niu J, Zhang YQ, Torner J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 2009 Mar;61(3):329–35.
36. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TIL. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2012 Aug;66(8):678–83.
37. Fermor B, Christensen SE, Youn I, Cernanec JM, Davies CM, Weinberg JB. Oxygen, nitric oxide and articular cartilage. *Eur. Cell. Mater.* [Internet]. 2007 Jan;13:56–65; discussion 65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17427142>



38. Abramson SB, Attur M, Amin AR CR. Nitric oxide and inflammatory mediators in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3:535–41.
39. Kurz B, Jost B SM. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. *Osteoarthr. Cartil.* 2002;10(2):119–26.
40. Jordan JM. A Case-Control Study of Serum Tocopherol Levels and the Alpha-to Gamma-Tocopherol Ratio in Radiographic Knee Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Am. J. Epidemiol.* 2004 May;159(10):968–77.
41. McAlindon, T. E., Jacques, P., Zhang, Y., Hannan, M. T., Aliabadi, P., Weissman, B., Rush, D., Levy, D. and Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39:648–56.
42. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2007 Jan [cited 2013 Nov 29];56(1):129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17195215>
43. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil.* 2010;14:24–33. doi: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
44. Manninen P, Riihimaki H, Heliovaara M, Makela P. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;14:595–597.
45. Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobnič M, Filardo G, Espregueira-Mendes J, et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012 Mar;20(3):423–35.
46. Buckwalter JA, Martin JA, Brown TD. Perspectives on chondrocyte mechanobiology and osteoarthritis. *Biorheology.* 2006;43:603–609.
47. Buckwalter JA. Sports, joint injury, and posttraumatic osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2003;33:578–588.
48. Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology.* 2002;3:257–264. doi: 10.1023/A:1020185404126.
49. Miralles R. Cirugía Ortopédica y Traumatología en zonas de menor desarrollo [Internet]. Secuelas: Inestabilidad. Available from:



http://www.urv.cat/media/upload/arxius/URV_Solidaria/COT/Contenido/Tema_6/6.2._inestabilidad.pdf

50. Yoon J, Kim T, Lim H, Yang J. Is radiographic measurement of bony landmarks reliable for lateral meniscal sizing? *Am J Sport. Med.* 2011;39(3):582–9.
51. Wang Y, Wluka A, Pelletier J, Martel-Pelletier J, Abram F. Meniscal extrusion predicts increases in subchondral bone marrow lesions and bone cysts and expansion of subchondral bone in osteoarthritic knees. *Rheumatol.* 2010;49(5):997–10.
52. Han S, Shetty G, Lee D, Chae D, Seo S. Unfavorable results of partial meniscectomy for complete posterior medial meniscus root tear with early osteoarthritis: a 5- to 8-year follow-up study. *Arthroscopy.* 2010;26(10):1326–32.
53. McDermott I. Meniscal tears, repairs and replacement: their relevance to osteoarthritis of the knee. *Br J Sport. Med.* 2011;45(4):292–7.
54. Mills P, Wang Y, Cicuttini F, Stoffel K, Stachowiak G. Tibio femoral cartilage defects 3-5 years following arthroscopic partial medial meniscectomy. *Osteoarthr. Cartil.* 2008;16(12):1526–31.