

INVESTIGACIÓN

Modificación del líquido sinovial en diferentes afecciones articulares de la rodilla[☆]

P. Martínez de Albornoz Torrente^a y F. Forriol^{b,*}

^a Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Hospital de Torrejón, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Campus de Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España

Recibido el 22 de agosto de 2011; aceptado el 27 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 24 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Líquido sinovial;
Citocinas;
LCA;
Menisco;
Cartilago articular

KEYWORDS

Synovial fluid;
Cytokines;
ACL;
Meniscus;
Joint cartilage

Resumen

Objetivo: Analizar las modificaciones del líquido sinovial (LS) en las afecciones articulares más frecuentes de la rodilla y establecer una relación en función de su concentración.

Material y métodos: Se analizaron 62 muestras de LS de rodillas con afección meniscal (32), rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) (17) y lesión condral aislada (13). De cada muestra se realizó un estudio cuantitativo y cualitativo de las citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α) y factores de crecimiento (IGF-1, TGF- β).

Resultados: En la lesión del LCA, el ambiente del LS fue predominantemente anabólico e inflamatorio, con niveles elevados de IL1, IL6, significativos de TGF- β ($p=0,02$ y $p=0,004$), IL-10 ($p=0,046$ y $p=0,047$) y significativamente disminuidos de TNF- α ($p=0,02$ y $p=0,004$). En la afección condral y meniscal, predominó un ambiente catabólico, con elevación significativa del TNF- α y disminución significativa del TGF- β ($p=0,02$ y $p=0,004$). Las diferencias fueron mayores en el caso de la lesión condral aislada.

Conclusión: Los cambios observados señalan que en la lesión articular, además de la alteración biomecánica, el LS influye negativamente en la homeostasis articular, variando su composición según el tipo de afección.

© 2011 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Changes in synovial fluid in different knee-joint diseases

Abstract

Objective: To analyse the changes in synovial fluid (SF) in the most common knees joint diseases, and to establish a relationship according to its concentration.

Material and methods: A total of 62 synovial fluids were analysed from knees with, meniscus disease (32), anterior cruciate ligament (ACL) (17) and isolated chondral injury (13). A quantitative and quality study was performed on each sample, which included cytokines IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α , and growth factors, IGF-1 and TGF- β).

[☆] Premio Mauricio y Antonio Riosalido Fundación SECOT 2011.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fforriol@gmail.com (F. Forriol).

Results: The SF environment in the ACL injury was mainly anabolic and inflammatory, with increased levels of IL1, IL6, significant levels of TGF- β ($P=.02$ and $P=.004$), IL-10 ($P=.046$ and $P=.047$) and significantly decreased levels of TNF- α ($P=.02$ and $P=.004$). There was mainly a catabolic environment in chondral and meniscal disease, with a significant increase in TNF- α and a significant decrease in TGF- β ($P=.02$ and $P=.004$). The differences were greater in the case of isolated chondral injury.

Conclusion: The changes observed show that, as well as the biomechanical changes, the SF has a negative effect on joint homeostasis, its composition varying depending on the type of pathology.

© 2011 SECOT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Sokoloff¹ consideró al cartílago articular, el líquido sinovial, la membrana sinovial y el hueso subcondral como una unidad funcional a la que se deben añadir otros aspectos, como son el intercambio de oxígeno y de nutrientes y la liberación de hormonas y factores de crecimiento. Existe un interés creciente por desarrollar técnicas que protejan y reparen las lesiones del cartílago articular. Los estudios epidemiológicos señalan que aproximadamente el 6% de los adultos tienen una afección degenerativa de la rodilla, porcentaje que aumenta al 10% en personas mayores de 65 años².

Desde un punto de vista bioquímico, el cartílago articular es un tejido capaz de sintetizar y degradar constantemente los componentes de la matriz extracelular. Los mecanismos de acción de los factores de crecimiento y las interleucinas (IL) potencian o inhiben la síntesis de los componentes de la matriz extracelular, y favorecen la actuación de moléculas que degradan el cartílago como son las proteasas o sus inhibidores tisulares³. Las propiedades mecánicas del cartílago varían cuando se producen alteraciones de las estructuras articulares como son la sección del ligamento cruzado anterior (LCA), una meniscectomía o la resección del platillo tibial⁴. El líquido sinovial (LS) que recubre las estructuras articulares de la rodilla es un dializado del plasma, secretado por la membrana sinovial, que en condiciones normales no contiene factores de coagulación, eritrocitos, ni hemoglobina, sin embargo presenta hialuronato y una glicoproteína lubricante llamada lubricina que reducen la fricción y lubrican la articulación⁵.

Con el avance de la biología molecular se han ido definiendo distintos patrones de expresión de proteínas y citocinas en el LS y se han relacionado con la degeneración articular. Las citocinas están implicadas en la inflamación y daño articular, por ello su concentración en el LS varía según el estado de la articulación. Las principales citocinas intraarticulares en el contexto de la inflamación articular son las interleucinas (IL)-1, 6 y 8, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), y el factor de granulocitos y macrófagos estimulante de colonias (GM-CSF). Igualmente, existen otros factores anabólicos como el factor de crecimiento derivado de la insulina (IGF) y el factor de crecimiento tisular- β (TGF- β), que también se expresan en el LS, y por lo tanto podemos analizar. Se admite que los principales efectos de los factores de crecimiento sobre los condrocitos son la estimulación

de la síntesis de la matriz extracelular del cartílago y la inhibición o activación de las proteasas⁶.

Basándonos en la idea que la medición del balance anabólico-catabólico del LS traduce el ambiente y el estado de las estructuras a las que baña y viendo el LS como el lubricante natural del cartílago en las diartrodias, que transporta los elementos nutritivos y los residuos articulares, nos planteamos la hipótesis de que cada tipo de afección articular debe modificar la composición del LS de forma diferente, rompiendo el equilibrio metabólico y provocando un predominio de factores catabólicos y el objetivo de nuestro trabajo es analizar los factores de crecimiento y citocinas del LS en pacientes con diferentes afecciones (rotura de LCA, lesión meniscal o condropatía), y establecer una relación en función de su concentración.

Material y metodología

En una población de pacientes de una mutua de trabajo, tras firmar el consentimiento informado, se extrajo el líquido sinovial previo a la artroscopia de rodilla cuando iban a ser intervenidos de rotura del ligamento cruzado anterior (LCA), rotura meniscal o lesiones condrales, como consecuencia de una fractura de meseta tibial, osteotomías de rodilla o de una limpieza articular.

La demografía de la población estudiada queda reflejada en la tabla 1. La artrocentesis de la articulación de la rodilla se realizó en condiciones de esterilidad, en quirófano, con una jeringuilla de 10 cc. Una vez obtenida la muestra se envió inmediatamente al laboratorio siguiendo el protocolo de conservación. Para evitar manipulaciones y la contaminación de las muestras, se mantuvieron en la misma jeringuilla, conservándose a 4 °C, sin llegar a superar las 72 horas en la nevera.

Se obtuvieron 62 muestras útiles de líquido sinovial. Según la afección, 32 correspondieron a lesión meniscal, 17 fueron por rotura del LCA, y 13 por lesión condral como único diagnóstico. Se analizó cuantitativa y cualitativamente la presencia de citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF- α) y de factores de crecimiento (IGF-1, TGF- β) en el líquido sinovial (LS).

Excluimos del estudio los pacientes que no firmaron el consentimiento informado, padecían alguna lesión combinada de la rodilla, presentaban alteraciones degenerativas, habían padecido traumatismos previos en cualquiera de las

Tabla 1 Población estudiada

Muestra	Sexo	Edad	Afección
1	Varón	35	Menisco
2	Varón	33	LCA
3	Varón	51	Menisco
4	Varón	40	Menisco
5	Varón	48	Menisco
6	Varón	53	Menisco
7	Varón	54	Menisco
8	Varón	45	Menisco
9	Varón	33	LCA
10	Varón	33	LCA
11	Varón	54	Menisco
12	Varón	34	LCA
13	Varón	40	Condral
14	Varón	39	Condral
15	Varón	31	Condral
16	Varón	44	Condral
17	Varón	54	Condral
18	Varón	45	Menisco
19	Mujer	58	Menisco
20	Varón	62	Menisco
21	Mujer	58	Menisco
22	Varón	51	Menisco
23	Varón	32	LCA
24	Varón	51	Menisco
25	Varón	47	Condral
26	Varón	59	Condral
27	Varón	38	LCA
28	Varón	39	Condral
29	Varón	51	Condral
30	Varón	58	Menisco
31	Varón	31	LCA
32	Varón	60	Menisco
33	Varón	40	Menisco
34	Varón	52	Menisco
35	Mujer	30	LCA
36	Varón	39	LCA
37	Varón	46	LCA
38	Varón	36	Menisco
39	Varón	54	Condral
40	Varón	33	LCA
41	Varón	43	Condral
42	Varón	39	LCA
43	Varón	38	Menisco
44	Varón	40	Condral
45	Varón	43	Menisco
46	Varón	39	LCA
47	Varón	38	Menisco
48	Mujer	41	Menisco
49	Varón	40	Menisco
50	Varón	30	Menisco
51	Varón	39	Menisco
52	Varón	39	Menisco
53	Varón	45	LCA
54	Varón	47	Menisco
55	Varón	61	Menisco
56	Varón	27	Menisco
57	Varón	19	LCA
58	Varón	37	Condral

Tabla 1 (Continuación)

Muestra	Sexo	Edad	Afección
59	Varón	43	Menisco
60	Varón	41	Menisco
61	Varón	22	LCA
62	Mujer	33	LCA

LCA: ligamento cruzado anterior.

dos extremidades, presentaban ángulos en varo o en valgo superiores a 10°, o habían sido intervenidos de la rodilla contralateral, por la sobrecarga mecánica que podían producir sobre la rodilla estudio.

En la fase de lectura del LS se realizó una concentración de cada muestra (1:100) en tubos de 5 cc (Centricon®, Millipore) para el estudio cualitativo y cuantitativo de las moléculas. Para ello efectuamos la técnica de ELISA (*Enzyme-linked Immunosorbent Assay*) con el fin de analizar los factores de crecimiento (IGF-1, TGF-β) y las citocinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, TNF-α) presentes en las muestras (Kit de detección de anticuerpos BioLegend®, San Diego, CA. EE.UU.). Se incubó el líquido sinovial con los anticuerpos de captura, durante 16 horas, siguiendo las instrucciones del proveedor, para bloquear y detectar las uniones específicas. La detección de onda y lectura de la placa se realizó en un equipo Tecan® (Sunrisebasic™, Männedorf, Suiza) a 540 nm de longitud de onda. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó con el programa SPSS 16.0. Se obtuvo la descriptiva de los resultados, y se buscaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,05$) con el método U de Mann-Withney.

Resultados

El análisis de las citocinas varió según la afección articular. Los niveles de IL-1 fueron mayores en las afecciones del LCA y la lesión condral, respecto a la lesión meniscal. Sin embargo, las diferencias no resultaron significativas ($p=0,799$) ($p=0,11$) ($p=0,78$) (fig. 1).

Las concentraciones de IL-2 y de TNF-α aumentaron en la afección condral, seguida de la meniscal y, por último, en la lesión del LCA; estas diferencias fueron significativas en el caso del TNF-α. Observamos un aumento significativo de la concentración del TNF-α en el líquido sinovial de la lesión meniscal respecto a la del LCA ($p=0,02$), y de la lesión condral con relación a la meniscal ($p=0,004$) (figs. 2 y 3).

Las concentraciones de IL-6 se comportaron como las de la IL-10, que fueron mayores en la lesión del LCA respecto a la meniscal y la condral; sin resultar estas variaciones significativas ($p>0,05$) (fig. 4). Los niveles de IL-10 resultaron significativamente mayores en la lesión del LCA respecto al menisco ($p=0,046$), y respecto a la lesión condral ($p=0,047$) (fig. 5).

La expresión de TGF-β se comportó de manera similar a la IL-10; se detectó mayor cantidad de TGF-β en la afección ligamentosa, seguida de la meniscal ($p=0,02$), y de la condral ($p=0,004$) (fig. 6). La pequeña variación en la concentración de IGF-1 en las tres afecciones no fue significativa (fig. 7).

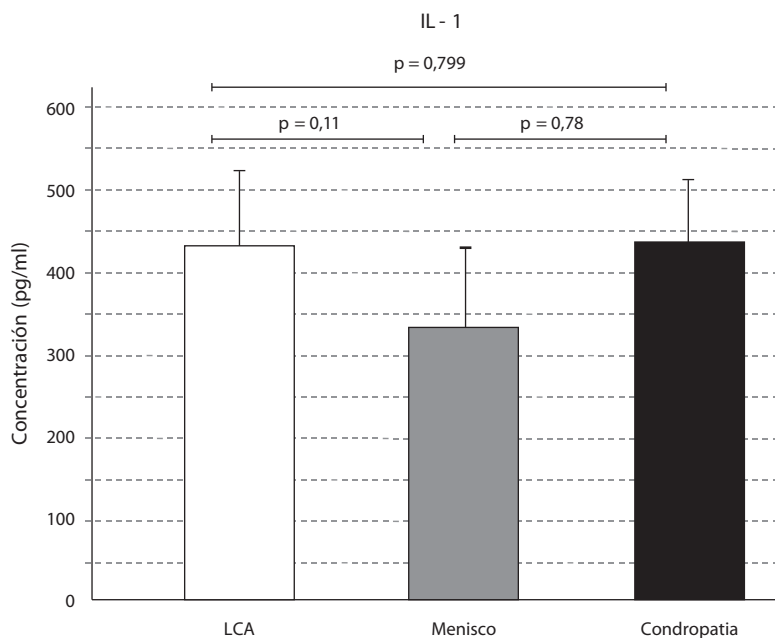


Figura 1 Nivel de IL-1 según el tipo de afección articular.

Por lo tanto, en la afección del LCA el microambiente del LS fue predominantemente anabólico e inflamatorio, con niveles elevados de IL1, IL6, significativos de TGF-β, IL-10 y significativamente disminuidos de TNF-α. En la afección condral y meniscal, predominó un ambiente catabólico, de degeneración; con elevación significativa del TNF-α y disminución significativa del TGF-β. Las diferencias fueron mayores en el caso de la lesión condral aislada.

Discusión

El análisis del líquido sinovial ha sido un procedimiento para el diagnóstico de las afecciones reumáticas. Ropes y Bauer⁷ puntualizaron las diferencias de apariencia y contenido celular del líquido sinovial patológico y lo relacionaron con diferentes enfermedades, distinguiendo las formas inflamatorias y no inflamatorias de la artritis reumatoide. Hollander et al.⁸ promulgaron el uso rutinario del

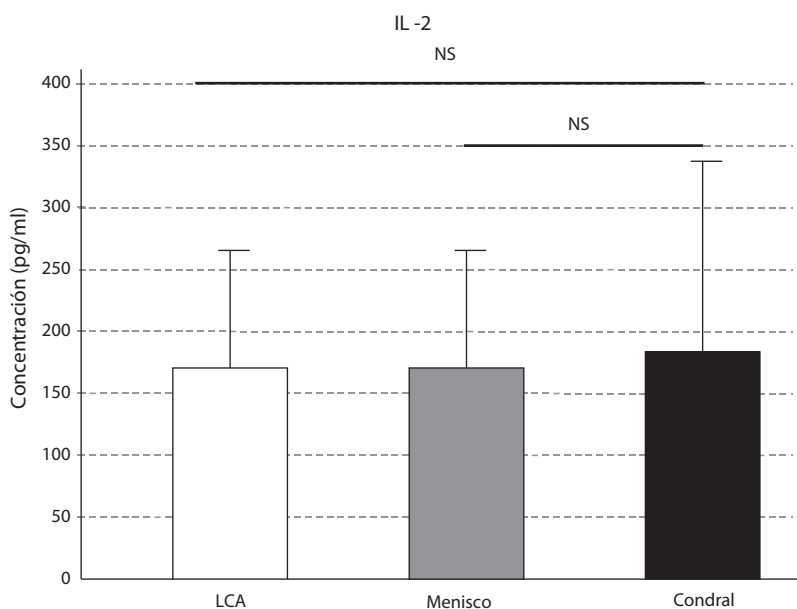


Figura 2 Nivel de IL-2 según el tipo de afección articular.

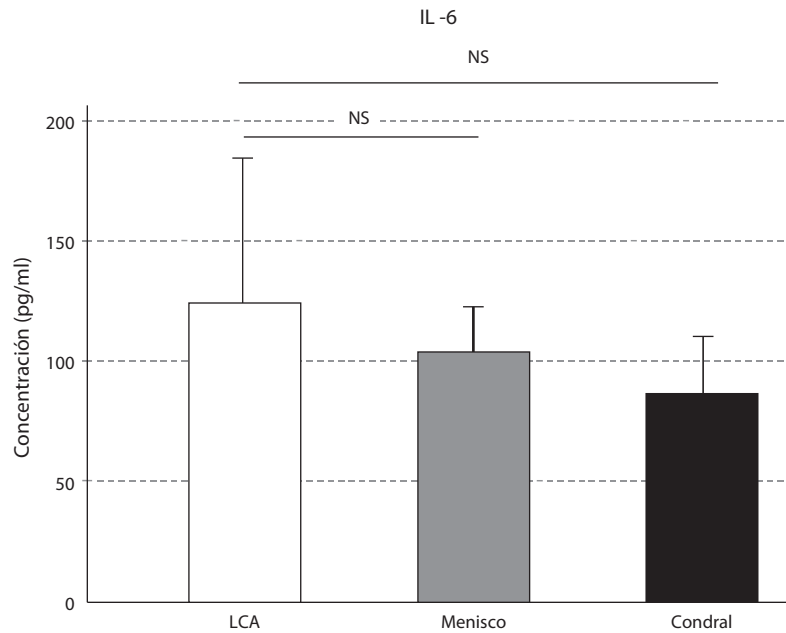


Figura 3 Nivel de TNF- α según el tipo de afección articular.

análisis del líquido sinovial como ayuda al diagnóstico, documentando en detalle los principales hallazgos del líquido en las diferentes formas de artritis e introduciendo el término «synovianalysis». Más tarde, Shmerling et al.⁹ clasificaron algunas enfermedades con el recuento total y diferencial de los leucocitos. Amiel et al.¹⁰ realizaron un estudio experimental en rodillas de conejos, utilizando un precursor de colágeno marcado radioactivamente (prolinatritiada) y encontraron que el flujo de nutrientes, a través del líquido sinovial, es necesario para los ligamentos y los meniscos, y que la cantidad de nutrientes secretados por la sinovial se correlaciona con la exposición que los ligamentos y meniscos tienen al líquido sinovial. Apoyados en la idea

que el ambiente mecánico afecta el desarrollo y maduración del tejido cartilaginoso en reparación y que las sustancias secretadas por los sinoviocitos en el líquido sinovial afectan al ambiente articular, incluido el cartílago; Vasara et al.¹¹ confirmaron la hipótesis que los niveles de marcadores catabólicos del líquido sinovial eran mayores en pacientes con lesiones cartilaginosas, que en pacientes con otro tipo de afección de rodilla no cartilaginosa.

Se ha demostrado que a pesar de la reparación de la biomecánica articular de la rodilla¹² no se evita la evolución hacia la degeneración articular de la rodilla. Por lo tanto, además de una causa mecánica influye la interacción de los factores anabólicos y catabólicos del líquido sinovial. Little

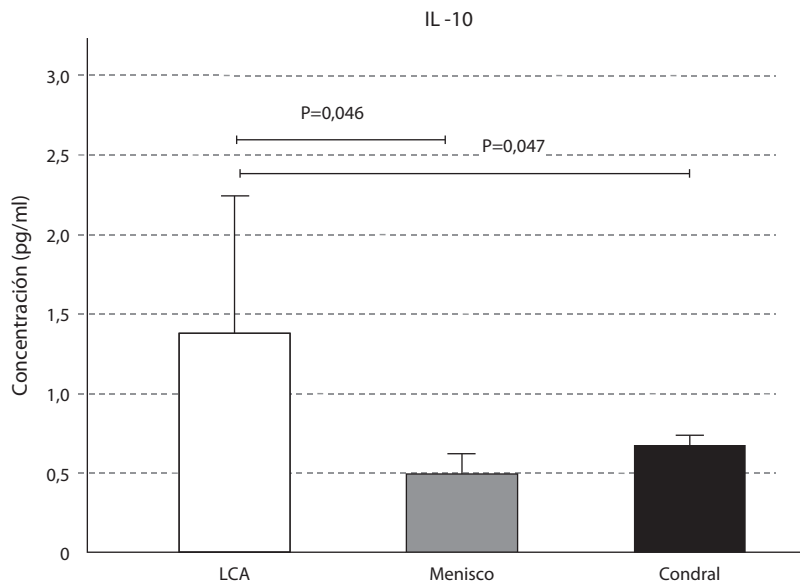


Figura 4 Nivel de IL-6 según el tipo de afección articular.

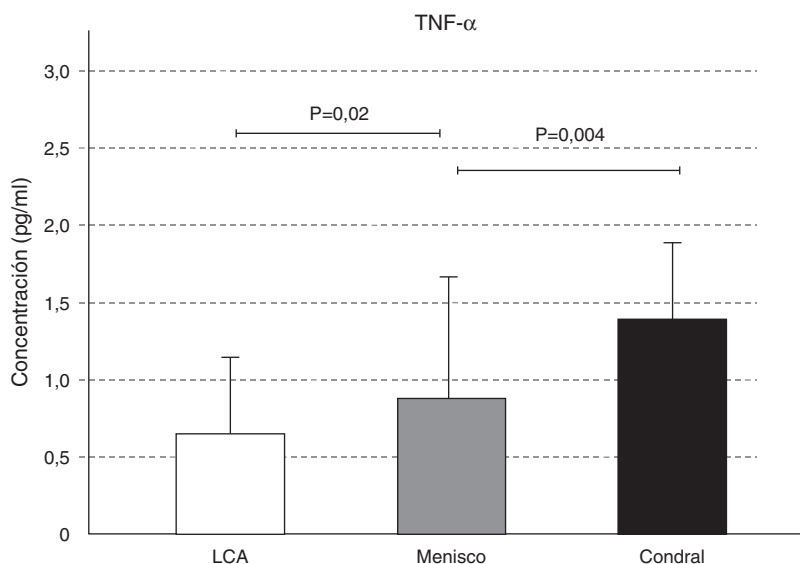


Figura 5 Nivel de IL-10 según el tipo de afección articular.

et al.¹³ señalaron que la iniciación de la degeneración focal del cartílago en la artrosis se debe a diferencias regionales en la respuesta a las citocinas catabólicas. Por su parte, Higuchi et al.¹⁴ sugirieron que debe existir un factor añadido a la alteración biomecánica responsable de los cambios artrósicos en la rodilla tras la lesión del LCA, siendo, posiblemente, la concentración de citocinas del líquido sinovial el factor más importante de la degradación del cartílago.

Como biomarcadores de la actividad metabólica de la articulación nos hemos centrado en la IGF-1 y la TGF-β, las interleucinas (IL1, IL2, IL6, IL10) y el TNF-α.

El IGF-I es el principal factor anabólico en el líquido sinovial¹⁵ que estimula la síntesis de proteoglicanos, colágeno II e integrinas, a la vez que inhibe la destrucción de la matriz extracelular. En nuestro trabajo los niveles de IGF-1 no difirieron significativamente según el tipo de

afección. Aumentaron ligeramente en la afección asociada a la lesión del cruzado anterior y la afección condral. En el estudio de Vasara et al.¹¹ los niveles de IGF-1 también estaban aumentados en el LS de rodillas con lesiones cartilaginosas, respecto al grupo control. Esta regulación al alza de la IGF-1 contribuye a la producción de matriz extracelular y en la remodelación de la misma.

Se ha comprobado que el TGF-β estimula la síntesis de proteoglicanos en cartílago normal, y en cultivo de cartílago artrósico humano¹⁶. El TGF-β tiene una fuerte acción antiinflamatoria, y está implicado en el desarrollo de fibrosis en los procesos de inflamación crónica. En el estudio, encontramos diferencias estadísticas respecto a los niveles de TGF-β según la afección, aumentando en la rotura del LCA, respecto a la del menisco y a la lesión condral aislada. Esto es debido a que en la rotura del LCA se afecta la

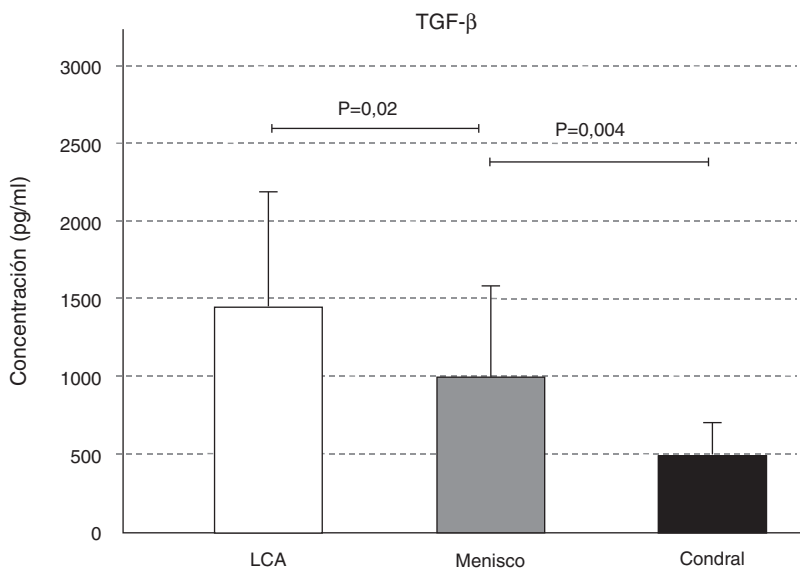


Figura 6 Nivel de TGF-β según el tipo de afección articular.

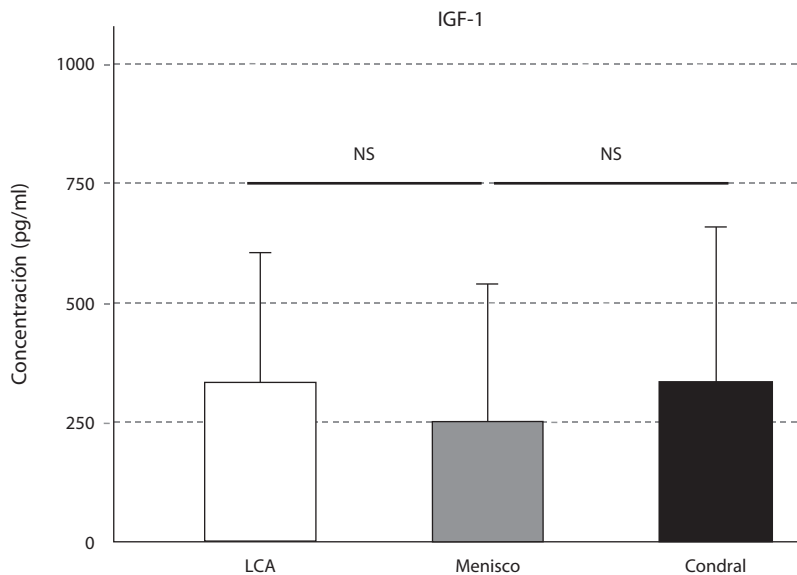


Figura 7 Nivel de IGF-1 según el tipo de afección articular.

vascularización del mismo, y en los casos en que se produce un arrancamiento también se altera el tejido óseo de la espina tibial, lo cual provoca un sangrado en la articulación. Este sangrado articular no ocurre en la rotura del menisco ni en la lesión condral superficial. En el hemartros viajan factores de crecimiento que responden al tipo de lesión y potencian su reparación.

Las interleucinas con acción catabólica más importante o relevante en el cartílago articular son la IL-1, IL-6 y el TNF- α ¹⁷. Igualmente analizamos la IL-10 porque en el contexto de la inflamación regula la respuesta del resto de las interleucinas.

La IL-1 es producida por los condrocitos y se relaciona con la destrucción del tejido cartilaginoso por lisis de la matriz, al acelerar la degradación de los proteoglicanos y disminuir los mecanismos de regeneración, inhibiendo la proliferación de los condrocitos y la síntesis de los proteoglicanos¹⁸. En nuestro estudio se confirmó la elevación de IL-1 en las tres patologías estudiadas, especialmente en la lesión del LCA y en la lesión condral. Como mediador de la inflamación sus niveles están elevados en el LS tras el daño articular. Así lo describe Irie et al.¹⁹, en su estudio, donde las concentraciones de IL-1 aumentaron en presencia de lesión meniscal y con rotura del LCA.

La sobreexpresión de factores catabólicos como IL-1 y TNF- α , parece influir en la etiopatogenia de la degeneración cartilaginosa²⁰. En general, en las articulaciones artrósicas aumentan los niveles de citocinas inflamatorias²¹. Este hecho también queda plasmado en el estudio, con el aumento de la IL-1 y el TNF- α en la afección de tipo condral.

La IL-2 es necesaria para el establecimiento de la memoria inmunitaria celular, así como para el reconocimiento de autoantígenos y antígenos foráneos. Hemos demostrado como los niveles de IL-2 y TNF- α siguen un patrón de fluctuación similar según el tipo de afección articular. La IL-6, junto con la IL-1 y el TNF- α son los responsables de regular la fase aguda de la respuesta inflamatoria.

En la afección del LCA, el ambiente del LS fue predominantemente anabólico e inflamatorio, con niveles elevados de IL1, IL6, y significativos de TGF- β ($p=0,02$ y $p=0,004$) e IL-10 ($p=0,046$ y $p=0,047$). Cuellar et al.²² demostraron que la elevación de las citocinas IL-1 β , IL-6, TNF- α y MCP-1 o proteína quimiotáctica del monocito tipo 1, tenía una correlación positiva y estadísticamente significativa respecto a los resultados de dolor agudo de rodilla y lesión meniscal, con una sensibilidad y especificidad del 100%; superando a la imagen de RNM y comparado con el patrón de referencia de los resultados intraoperatorios. Higuchi et al.¹⁴ demostraron que la concentración de IL-6 permanecía elevada en el líquido sinovial de la rodilla con lesión del LCA durante las 50 semanas tras la lesión. A partir de ese momento la concentración de IL-6 disminuía.

El factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) junto con la IL-1, son dos citocinas proinflamatorias que contribuyen a la disregulación de la función de los condrocitos y llevan a una degradación progresiva de la matriz cartilaginosa y pérdida de la función articular²³. Si bien el TNF- α estimula la producción de metaloproteinasas (MMP) y permite la degradación del cartílago, es lógico observar cómo sus mayores concentraciones se encontraron en la lesión condral seguido de la lesión meniscal ($p=0,004$) y por último, de la lesión del LCA ($p=0,02$).

La expresión de las citocinas y factores de crecimiento del LS en el contexto de la lesión del LCA traduce un ambiente inflamatorio, pero anticatabólico y proestimulante de los fibroblastos como, también, se ha señalado en la literatura^{19,24,25}. El contexto del LS de la lesión meniscal, rico en IL-2 y TNF- α , traduce un ambiente inflamatorio y degenerativo en la articulación y, por último, en el LS de la lesión condral, encontramos las mayores concentraciones de IL-1, IL-2 y TNF- α y los menores niveles de IL-6 y TGF- β . Esta situación traduce degeneración de los condrocitos, pérdida de las fibras de colágeno, sin un estímulo formador por parte de los fibroblastos. En la lesión condral los resultados

son similares a los de Marks et al.²⁶, donde observaron que el perfil de citocinas en el líquido sinovial de rodillas con lesión del LCA difería según el grado de lesión del cartílago. El aumento de la concentración de IL-1 β y de TNF- α se correlacionó significativamente con el grado de destrucción del cartílago y con el tiempo transcurrido desde la lesión inicial²⁶.

Por lo tanto, la elevación de las citocinas no es el único causante del daño articular; si no que además se ha demostrado, que éstas inhiben la síntesis de otros proteoglicanos, factores de crecimiento y del colágeno II²⁷. Además, la alteración en la regulación de la síntesis (anabólica) y la actividad de reabsorción (catabólica) en el líquido sinovial, provoca el deterioro de las propiedades funcionales y estructurales del cartílago y la pérdida neta de los componentes de la matriz cartilaginosa. De hecho, existe una evidencia creciente, que determinadas citocinas desempeñan una función en la inflamación articular y en la pérdida fisiopatológica del cartílago articular dentro de las articulaciones enfermas o dañadas²⁸.

Las limitaciones de este estudio son las propias de un ensayo experimental *in vitro*, en el que se ha realizado una selección de las muestras. Las técnicas *in vitro* permiten realizar una investigación cualitativa en condiciones controladas. La selección de las afecciones se realizó para que cada grupo de muestras fuera lo más homogéneo posible entre sí, y la ausencia de grupo control se descartó por la falta de obtención del consentimiento informado de los pacientes ante el hecho de realizar una artrocentesis en la rodilla sana contralateral. Respecto a la selección de las citocinas estudiadas, hemos tomado los biomarcadores que más atención han recibido en el contexto de la inflamación articular.

Ningún trabajo hasta ahora ha comparado los diferentes ambientes articulares en las afecciones más frecuentes de la rodilla. En este estudio hemos demostrado la hipótesis planteada, y pensamos que las citocinas inflamatorias pueden ser un factor de riesgo añadido en el desarrollo de la artrosis, y que además este factor de riesgo varía según el tipo de lesión articular.

Las futuras líneas de investigación pueden ir encaminadas a la utilización de factores de crecimiento que estimulen la formación de cartílago hialino, y al uso de la terapia génica como instrumento para neutralizar a los inhibidores que bloquean a las citocinas inflamatorias, como la IL-1ra, con el fin último de restaurar el balance biológico articular. La alteración homeostática del LS es un factor de riesgo añadido a la alteración biomecánica y funcional que sufre la rodilla cuando se alteran sus estructuras estabilizadoras y que se agrava con la evolución.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia: III.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes

incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento a Raúl Esparza e Isabel Zaperó por el procesamiento de las muestras.

Bibliografía

1. Sokoloff L. Elasticity of aging cartilage. *Fed Proc.* 1966;25:1089-95.
2. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987;30:914-8.
3. Ewing J. Arthroscopic treatment of degenerative meniscal lesions and early degenerative arthritis of the knee. Articular cartilage and knee joint function. En: Ewing JW, editor. *Basic science and arthroscopy.* New York: Raven Press; 1990. p. 137-45.
4. McDevitt C, Gilbertson E, Muir H. An experimental model of osteoarthritis; early morphological and biochemical changes. *J Bone Joint Surg (Br).* 1977;59B:2435.
5. Mow VC, Wang CC. Some bioengineering considerations for tissue engineering of articular cartilage. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;367 Suppl:S204-23.
6. Seyedin SM, Rosen DM. Matrix proteins of the skeleton. *Curr Opin Cell Biol.* 1990;2:914-9.
7. Ropes MW, Bauer W. *Synovial fluid changes in joint disease.* Cambridge MA: Harvard University Press; 1953.
8. Hollander JL, Reginato A, Torralba TP. Examination of synovial fluid as a diagnostic aid in arthritis. *Med Clin North Am.* 1966;50:1281-93.
9. Shmerling RH. Synovial fluid analysis. A critical reappraisal. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:503-12.
10. Amiel D, Toyoguchi T, Kobayashi K, Bowden K, Amiel ME, Healey RM. Longterm effect of sodium hyaluronate (Hyalgan) on osteoarthritis progression in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11:636-43.
11. Vasara AI, Konttinen YT, Peterson L, Lindahl A, Kiviranta I. Persisting high levels of synovial fluid markers after cartilage repair: a pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467:267-72.
12. Øiestad BE, Engebretsen L, Storheim K, Risberg MA. Knee osteoarthritis after anterior cruciate ligament injury: a systematic review. *Am J Sports Med.* 2009;37:1434-43.
13. Little CB, Flannery CR, Hughes CE, Goodship A, Caterson B. Cytokine induced metalloproteinase expression and activity does not correlate with focal susceptibility of articular cartilage to degeneration. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:162-70.
14. Higuchi H, Shirakura K, Kimura M, Terauchi M, Shinozaki T, Watanabe H, et al. Changes in biochemical parameters after anterior cruciate ligament injury. *Int Orthop.* 2006;30:43-7.
15. Tyler JA. Insulin-like growth factor 1 can decrease degradation and promote synthesis of proteoglycan in cartilage exposed to cytokines. *Biochem J.* 1989;260:543-8.

16. Trippel SB. Growth factor inhibition: potential role in the etio-pathogenesis of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2004;427 Suppl:547-52.
17. Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25:254-72.
18. Van der Kraan PM, Buma P, van Kuppevelt T, van den Berg WB. Interaction of chondrocytes, extracellular matrix and growth factors: relevance for articular cartilage tissue engineering. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10:631-7.
19. Irie K, Uchiyama E, Iwaso H. Intraarticular inflammatory cytokines in acute anterior cruciate ligament injured knee. *Knee.* 2003;10:93-6.
20. Dean DD, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Howell DS, Woessner Jr JF. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest.* 1989;84:678-85.
21. Kahle P, Saal JG, Schaudt K, Zacher J, Fritz P, Pawelec G. Determination of cytokines in synovial fluids: correlation with diagnosis and histomorphological characteristics of synovial tissue. *Ann Rheum Dis.* 1992;51:731-4.
22. Cuellar JM, Scuderi GJ, Cuellar VG, Golish SR, Yeomans DC. Diagnostic utility of cytokine biomarkers in the evaluation of acute knee pain. *J Bone Joint Surg (Am).* 2009;91-A:2313-20.
23. López-Armada MJ, Vaamonde-García C, Caramés B, Lires-Deán M, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. Evidence of inflammatory mechanisms in osteoarthritis. *Reumatol Clin.* 2007;3 Suppl 3:S23-7.
24. Cameron ML, Fu FH, Paessler HH, Schneider M, Evans CH. Synovial fluid cytokine concentrations as possible prognostic indicators in the ACL-deficient knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1994;2:38-44.
25. Cuellar VG, Cuellar JM, Golish SR, Yeomans DC, Scuderi GJ. Cytokine profiling in acute anterior cruciate ligament injury. *Arthroscopy.* 2010;26:1296-301.
26. Marks PH, Donaldson ML. Inflammatory cytokine profiles associated with chondral damage in the anterior cruciate ligament-deficient knee. *Arthroscopy.* 2005;21:1342-7.
27. Reginato AM, Sanz-Rodríguez C, Diaz A, Dharmavaram RM, Jiménez SA. Transcriptional modulation of cartilage-specific collagen gene expression by interferon gamma and tumour necrosis factor alpha in cultured human chondrocytes. *Biochem J.* 1993;294:761-9.
28. Poole AR. Imbalances of anabolism and catabolism of cartilage matrix components in osteoarthritis. En: Kuettner KE, Goldberg VM, editores. *Osteoarthritic Disorders.* Rosemont, IL: AAOS; 1995.