



Tesi doctoral

Facultat de Medicina. Departament de Medicina

Director: Prof. Evarist Feliu Frasedo (UAB)

Codirector: Prof. Lluís Berga Casafont (UPC)

Anàlisi reològica del líquid sinovial

Contribució del comportament reològic del líquid sinovial a la caracterització dels líquids mecànics i inflamatoris en diferents malalties reumàtiques

Xavier Tena Marsà

Badalona, març de 2009



*Als meus pares, Joan i Magda, per tot el que han fet per mi.
Malauradament el pare ha tancat els ulls a la llum uns mesos
abans de veure-la publicada.*

*A la Carme, per la seva estimació, consells, comprensió i
companyia durant tants anys.*

*A l'Eric –i la Marie- i al Gerard –i la Laia-, els nostres fills, pel
seu constant estímul per acabar-la.*

Índex

1.	Agraïments	5
2.	Pròleg	8
3.	Sumari	9
	3.1. Resum	9
	3.2. Resumen	11
	3.3. Abstract	13
4.	Introducció	15
	4.1. La perspectiva històrica.....	17
	4.2. La importància per a l'estudi dels reumatismes	23
	4.3. Limitacions de l'estudi microscòpic	24
	4.4. L'anàlisi automatitzada del líquid sinovial	28
5.	La viscositat sinovial	30
	5.1. L'àcid hialurònic i la prova del coàgul de mucina	31
	5.2. Algunes referències històriques	33
	5.3. La viscosuplementació	42
	5.4. Altres estudis.....	44
	5.5. Conceptes i bases teòriques de Reologia.....	45
	5.5.1. Tensió, deformació i velocitat de deformació ..	46
	5.5.2. Reograma.....	50
	5.6. Els diferents viscosímetres.....	53
6.	<i>Corpus</i> de la tesi.....	54
	6.1. Hipòtesi	54
	6.2. Objectius	55

6.3.	Material i mètodes	56
6.3.1.	Obtenció de les mostres	56
6.3.2.	Anàlisi citològica	56
6.3.3.	Anàlisi reològica	57
6.3.4.	Magnituds i fórmules	60
6.3.5.	Identificació de mostres i variables.....	61
6.3.6.	Definició de variables	62
6.3.7.	Variables addicionals.....	63
6.3.8.	Mètodes estadístics.....	64
6.4.	Resultats	65
6.4.1.	Anàlisi estadística univariable	65
6.4.2.	Anàlisi estadística bivariante	67
6.4.3.	Caracterització dels líquids.....	85
6.4.4.	Anàlisi particular: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis.....	87
6.5.	Conclusions.....	90
6.6.	Discussió	92
6.7.	Limitacions de l'estudi	98
6.8.	Perspectives.....	99
7.	Bibliografia	101
8.	Annexos	108
8.1.	Relació de taules.....	108
8.2.	Relació de figures.....	110

1. Agraïments

- Al doctor Jaume Rotés Querol, traspasat fa poc més d'un any, insigne mestre de reumatòlegs. Ell va despertar en mi l'interès per la Reumatologia i em va ensenyar, a l'Hospital Clínic i també a la seva consulta privada, els secrets de l'especialitat. D'ell vaig aprendre el tracte amb els malalts, la minuciositat de la història clínica i l'exploració física, la incertesa del diagnòstic, la prudència amb els fàrmacs i una gran humanitat. Amb aquesta dedicatòria *in memoriam*, vull deixar constància del meu sincer i profund agraïment.
- Al Professor Evarist Feliu Frasnado, bon amic, per haver-me instat a fer aquesta tesi, pel seu constant estímulo i recolzament fins acabar-la, per la seva comprensió en moments d'incertesa i defalliment, per la seva perseverant crítica i minuciositat i, sobre tot, per la seva bonhomia.
- Al Professor Lluís Berga, enginyer bioreòleg, com a impulsor de l'estudi del comportament reològic sinovial, per haver dissenyat els càlculs matemàtics, haver proporcionat el reòmetre per dur-la a terme i per la revisió dels resultats.
- A la Marisol Xandri, biòloga, per la seva inestimable i desinteressada col·laboració en el processament del líquid sinovial per a l'obtenció dels reogrames, per la seva predisposició en tot moment, pel seu interès en el progrés dels resultats, mentre compartíem els secrets amagats del processador de textos *Word*.

- A l'Anna Espinal, estadística de la Universitat Autònoma de Barcelona, per la seva col·laboració en el disseny, anàlisi i processament estadístic dels resultats, com també en l'elaboració dels gràfics i la revisió del text.
- Al doctor Alejandro Olivé, company reumatòleg, per la seva ajuda en l'obtenció de mostres de líquid sinovial, per l'estímul rebut per acabar-la, la seva comprensió, revisió crítica i per la correcció en anglès del resum.
- A les doctores Mariona Llatjós i Maria Jesús Martínez, del laboratori de citologia d'Anatomia Patològica, per la seva contribució a practicar els recomptes cel·lulars de les mostres de líquid sinovial.
- A la doctora Fuensanta Millá, hematòloga, per haver cedit l'espai físic del laboratori on s'ha fet aquesta tesi, com també per haver compartit junts l'esforç, la incertitud i la il·lusió per aconseguir el grau de doctor.
- A la resta de companys de Reumatologia de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Susana Holgado, Jerònima Cañellas i especialment a la doctora Lourdes Mateo, per la revisió crítica del text, com també a tots els antics i actuals metges residents, per la seva comprensió durant el temps d'elaboració de la tesi.
- Al doctor Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria, pediatre, amb qui hem compartit durant molts anys la consulta de reumatologia pediàtrica, tot enriquint-nos mútuament amb els coneixements de pediatria i reumatologia.

- A la doctora Ivonne Breysse, reumatòloga i bona amiga, per haver-me fet de mentora durant l'etapa com alumne intern a la sala del Dr. Vivancos de la Càtedra de Patologia General de l'Hospital Clínic de Barcelona.
- Al doctor Josep Muñoz Gómez, reumatòleg de l'Hospital Clínic, per haver-me ajudat i guiat durant la meva primera etapa de formació com a especialista en Reumatologia.
- Al doctor Amado Rodríguez Pérez, reumatòleg de *l'Hospital Nuestra Señora de Covadonga d'Oviedo* (actualment *Hospital Universitario Central de Asturias*), per haver contribuït a la meva formació durant els primers anys com a metge adjunt reumatòleg, mentre compartíem una dura etapa pionera de la reumatologia asturiana, com també per la seva infrangible amistat.
- Al meu fill Eric, enginyer, per haver-me ajudat a capir la complexitat de les fórmules relacionades amb la viscositat, tot fent més entenedors els càlculs matemàtics.
- A l'Antonio Vasconcellos, periodista, amb el qui hem compartit la il·lusió i l'esforç per tirar endavant la revista *Siete Días Médicos* durant més de vint anys, per la seva inestimable ajuda en l'edició d'aquesta tesi.

2. Pròleg

Diu un refrany català que “*cada cosa al seu temps*”. No és habitual que una tesi doctoral s’elabori i es presenti a la maduresa, quasi al final de l’etapa professional com a metge i reumatòleg de l’aspirant al títol de doctor. És ben cert; probablement hauria d’haver arribat abans -durant o just després del període de formació com a especialista-, però diverses circumstàncies familiars i professionals ho impediren.

No obstant això, el desig i la voluntat d’elaborar-la, el rosec de la consciència per una mancança al *currículum*, com també el pertinaç propòsit del director han donat finalment el seu fruit, plasmat a les següents pàgines.

Els membres del tribunal que valorin aquesta tesi, els revisors del tema, els investigadors interessats en la viscositat sinovial o qualsevol lector que s’hi endinsi hi trobarà un recull del passat, les dades del present, una minsa contribució científica fruit d’aquest treball i un esborrany del futur sobre la viscositat sinovial. I també, entre línies però intangible, una gran dosi d’il·lusió.

3. Sumari

3.1. Resum

Precedents: La viscositat del líquid sinovial és inherent al seu contingut en àcid hialurònic. En condicions patològiques s'altera la viscositat en funció del grau d'inflamació articular.

Hipòtesi: El comportament reològic del líquid sinovial pot contribuir a classificar un líquid com a inflamatori o mecànic, ser peculiar en alguna malaltia reumàtica i modificar-se amb l'evolució de la malaltia.

Objectius: Determinar les característiques reològiques del líquid sinovial en diferents malalties reumàtiques, especialment l'índex de comportament no newtonià n i veure la seva utilitat com a discriminador diagnòstic.

Material i mètodes: Anàlisi citològica estàndard de 41 mostres de líquid sinovial de 36 malalts (4 artritis idiopàtica juvenil, 4 artritis reumatoide, 4 artritis microcristal·lina, 9 espondiloartritis, 11 artrosi i 9 artritis indiferenciada). Obtenció del reograma per mitjà d'un viscosímetre de conus-plat, anàlisi dels paràmetres bàsics del reograma i correlació estadística amb el recompte leucocitari sinovial.

Resultats: La viscositat del líquid sinovial té un comportament no newtonià, de tipus pseudoplàstic i s'adiu a la llei de potència d'Ostwald. L'índex de comportament no newtonià n dels líquids inflamatoris es correlaciona amb el recompte leucocitari i és més alt (0,74) que el dels líquids mecànics (0,67). Un índex de comportament n superior a 0,69 classifica

correctament el 89% dels líquids d'espondiloartritis i el 75% dels líquids d'artritis reumatoide i d'artritis microcristal·lines, mentre que si és inferior a 0,69 classifica el 73% dels líquids artròsics però també el 75% d'artritis juvenil. La viscositat sinovial dels líquids d'artritis juvenil està més preservada en comparació amb líquids de similar grau d'inflamació. L'índex de comportament n varia d'acord al recompte leucocitari en diferents moments de l'evolució de l'espondiloartritis.

Conclusió: L'estudi reològic sinovial és útil per discriminar un líquid inflamatori d'un altre de tipus mecànic i pot contribuir a classificar diferents malalties reumàtiques.

3.2. Resumen

Precedentes: La viscosidad del líquido sinovial es inherente a su contenido en ácido hialurónico. En condiciones patológicas se altera en función del grado de inflamación articular.

Hipótesis: El comportamiento reológico del líquido sinovial puede contribuir a clasificarlo como inflamatorio o mecánico, ser peculiar en alguna enfermedad reumática y modificarse con su evolución.

Objetivos: Determinar las características reológicas del líquido sinovial en distintas enfermedades reumáticas, especialmente el índice de comportamiento no newtoniano n y ver su utilidad como discriminador diagnóstico.

Material y métodos: Análisis citológico estándar de 41 muestras de líquido sinovial procedente de 36 enfermos (4 artritis idiopática juvenil, 4 artritis reumatoide, 4 artritis microcristalina, 9 espondiloartritis, 11 artrosis i 9 artritis indiferenciada). Obtención del correspondiente reograma por medio de un viscosímetro de cono-plato, análisis de los parámetros básicos del reograma y correlación estadística con el recuento leucocitario sinovial.

Resultados: La viscosidad del líquido sinovial tiene un comportamiento no newtoniano de tipo pseudoplástico de acuerdo con la ley de potencia de Ostwald. El índice de comportamiento no newtoniano n de los líquidos inflamatorios se correlaciona con el recuento leucocitario y es más alto (0,74) que el de los líquidos mecánicos (0,67).

Un índice de comportamiento n superior a 0,69 clasifica correctamente el 89% de los líquidos de espondiloartritis y el 75% de los líquidos de artritis reumatoide y de artritis microcristalinas, mientras que si es inferior a 0,69 clasifica el 73% de los líquidos artrósicos pero también el 75% de artritis juvenil. La viscosidad sinovial de los líquidos de artritis juvenil está más preservada en comparación con líquidos de similar grado de inflamación. El índice de comportamiento n varía de acuerdo con el recuento leucocitario en diferentes momentos de evolución de la espondiloartritis.

Conclusión: *El estudio reológico sinovial es útil para discriminar un líquido inflamatorio de otro de tipo mecánico y puede contribuir a clasificar distintas enfermedades reumáticas.*

3.3. Abstract

Background: *The rheological behaviour of synovial fluid is due to its content in hyaluronic acid. In some diseases it is modified according to the degree of joint inflammation.*

Hypothesis: *Rheological features of synovial fluid can contribute to it being classified as inflammatory or non-inflammatory. It may be particular to some rheumatic diseases and be modified according to their evolution.*

Objectives: *To determine rheological characteristics of synovial fluid in several rheumatic diseases, particularly the non-Newtonian behaviour index (n). To determine how useful it is as a diagnostic differentiator.*

Methods: *Standard cytologic analyses and rheograms were simultaneously performed in 41 synovial fluids corresponding to 36 patients (4 juvenile idiopathic arthritis, 4 rheumatoid arthritis, 4 microcrystalline arthritis, 9 spondyloarthritis, 11 osteoarthritis and 9 undifferentiated arthritis). The rheograms were obtained using a cone-plate viscometer. Rheological parameters were analysed and statistical correlation with synovial leukocyte counts investigated.*

Results: *The viscosity of synovial fluid has a pseudoplastic non-Newtonian behaviour according to Ostwald's potency law. The non-Newtonian behaviour index (n) of inflammatory fluids is correlated with leukocyte count and is higher (0.74) than in non-inflammatory fluids (0.67). A non-Newtonian behaviour index (n) higher than 0.69 correctly classifies 89% of spondyloarthritis fluids and 75% of rheumatoid arthritis and*

microcrystalline fluids. Furthermore, a value lower than 0.69 correctly classifies 73% of osteoarthritic fluids but also 75% of juvenile arthritis. Synovial viscosity of juvenile arthritis fluids is more preserved compared with fluids with a similar degree of inflammation. The non-Newtonian behaviour index (n) changes according to leukocyte count at different times of spondyloarthritis evolution.

Conclusion: *Rheological synovial analysis is useful to distinguish an inflammatory from a non-inflammatory fluid and may contribute to the classification of different rheumatic diseases.*

4. Introducció

Rheumatismós (ρευματισμός) i *rhéos* (ρεός) són dos mots grecs que signifiquen flux o corrent.

Reumatisme prové de la paraula grega ρευματισμός i significa flux o corrent

Del primer se'n deriva el nom de reumatisme i Reumatologia, la branca de la Medicina que estudia les malalties reumàtiques. La raó d'aquesta analogia rau en que, segons la doctrina hipocràtica de l'equilibri dels quatre humors orgànics, les malalties reumàtiques i en concret l'artritis, s'originaven quan un d'aquests humors estava en desequilibri amb els altres i el seu excés en el cos humà buscava sortida a través de les articulacions¹.

La Reologia és la ciència que estudia la deformació i el flux de la matèria

La Reologia és la ciència que estudia la deformació i el flux de la matèria tot enllaçant la mecànica dels fluids amb l'elasticitat i establint l'associació entre les variables que hi intervenen: força, estat tensional, deformació, velocitat de deformació, temperatura i temps. Constitueix, per tant, un capítol de la física, per bé que ha trobat aplicacions en el camp de la biologia i de la medicina, particularment en relació amb el flux sanguini, la viscositat de la sang, l'hemodinàmica i la microcirculació (hemoreologia)².

El líquid sinovial és ric en àcid hialurònic

La sinòvia o líquid sinovial és un líquid viscos i lubrificant present a la cavitat articular. Prové d'un traspuat del plasma sanguini a través de la membrana sinovial; aquest

1. Portal Planeta Sedna. Los cuatro humores. La medicina hipocrática y los humores humanos [consultat el dia 30 de juliol de 2007]. Disponible a: <http://www.portalplanetasedna.com.ar/humores.htm>.

2. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Fundació Enciclopèdia Catalana. Barcelona, 1990.

traspuat s'enriqueix amb àcid hialurònic secretat per la pròpia membrana sinovial, la qual cosa el dota d'un aspecte mucinós i de viscositat elevada. Contribueix d'una banda a la nutrició del cartílag i, de l'altra, a la lubricació articular per tal de disminuir els efectes de la fricció entre les dues superfícies cartilaginoses que revesteixen les epífisis òssies articulars. En condicions normals té un color citrí, és clar, transparent i viscos, conté molt poques cèl·lules i no coagula.

*A les malalties
articulars
s'alteren les
propietats físi-
co-químiques i
biològiques del
líquid sinovial*

A les malalties articulars, siguin de naturalesa degenerativa, traumàtica, metabòlica, inflamatòria, infecciosa o tumoral, augmenta la seva quantitat i, sobre tot, s'alteren les seves propietats físico-químiques i biològiques. L'obtenció de líquid per mitjà d'una artrocentesi i la seva anàlisi contribueix al diagnòstic i al coneixement de les diferents causes d'artritis.

*En aquesta tesi
es retroben du-
es especialitats:
la Reumatologia
i la Reologia*

Aquesta tesi, dedicada a l'anàlisi reològica del líquid sinovial, és un punt de trobada de les dues especialitats, la Reumatologia i la Reologia, tot entroncant amb el seu origen semàntic.

4.1. La perspectiva històrica

L'existència de petites quantitats de líquid viscos a les articulacions mòbils (diartrosi) ja consta en textos antics d'Hipòcrates, Celsus i Galè³. Al segle V aC, el mateix Hipòcrates (Figura 1), fundador a la illa de Kos de la Mediterrània oriental d'una escola de Medicina, ja preconitzava practicar l'examen del contingut articular, encara que no hi hagués pus, per saber la naturalesa d'aquest humor (Figura 2).

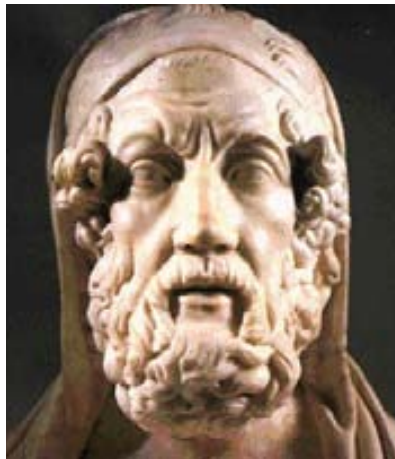


Figura 1. Escultura d'Hipòcrates de Kos, pare de la Medicina occidental (460-370 aC)



Figura 2. Retrat de l'alquimista i metge Paracels (1493-1541)

Paracels la denominà sinòvia per la similitud amb la clara d'ou (sin-ovum)

Galè al segle II dC també defensava l'examen del contingut articular, al que anomenava "flema blanca"⁴. Però fou Paracels -nom amb el que fou conegut *Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim*, metge i

3. Citat per Rodnan GP, Benedek TG. The early history of synovia (joint fluid). *Ann Intern Med.* 1966; 65 (4): 821-842.

4. Rodnan GP, Benedek TG. Hippocrates, Galen, and synovia. *Ann Internal Med.* 1972; 76 (5): 834-835.

alquimista suís, 1493-1541 (Figura 2) qui el va denominar així per la seva similitud amb la clara d'ou (*sin-ovum*)⁵ (Figura 3).

Una de les propietats físiques més peculiars del líquid sinovial és la seva viscositat, inherent al seu alt contingut en àcid hialurònic (Figura 4).



Figura 3. Líquid sinovial de tipus inflamatori, d'aspecte similar a la clara d'ou



Figura 4. Ombra produïda per una gota de líquid sinovial filant pel forat d'una agulla, degut a la qualitat de ser viscos

La viscositat és una de les propietats més característiques del líquid sinovial, inherent al seu contingut en àcid hialurònic

A l'altre costat de l'Atlàntic, un monjo franciscà contemporani de Paracels i missioner a Mèxic, *Bernardino de Sahagún* (Figura 5), va conèixer dels primitius indis asteques que parlaven només nàhuatl -un dialecte de la llengua nàhua, la llengua de la literatura asteca, anomenada també *asteca clàssic*⁶- les descripcions d'artrocentesis

5. Rodnan GP, Benedek TG. Synovial fluid in antiquity. Ann Rheum Dis. 1981; 40 (1): 103.

6. Gran Larousse Català; tom 7. Edicions 62. Barcelona 1992 pàg 3.441.

terapèutiques i també la naturalesa viscosa del líquid sinovial. D'aquestes artrocentesis n'hi ha constància escrita⁷. Aquests indis comparaven el líquid viscos articular al que s'obtenia de les fulles de *Cactus nopal* (*Opuntia sp*)⁸ (Figura 6).

Els indis asteques nàhuatl també practicaren artrocentesis i compararen el líquid articular al premsat de fulles de Cactus nopal



Figura 5. Fra Bernardino de Sahagún (1499-1590)



Figura 6. Fulla i flor de la planta *Cactus nopal*

Al llarg de la història de la Medicina, però, ha rebut altres denominacions, algunes de les quals han estat recollides per Rodnan⁵ i citades per Marson⁹: *Gliedwasser o Glutwasser, hidrartros, gluten (o album) articularum, icor, melitera o meliceria celsi, mucilago articularum o juncturarum, joint oil-water, colla o glutine, axungia* (greix en llatí) *articularis, liqueur articulaire o liqueur de Havers* i també la de *unguen articularis*.

7. Aceves-Ávila FJ, Delgadillo-Ruano MA, Ramos-Remus C, Gómez-Vargas A, Gutiérrez-Urena S. The first descriptions of therapeutic arthrocentesis: a historical note. *Rheumatology (Oxford)*. 2003; 32 (1): 180-183.

8. Alarcón-Segovia D. Descriptions of therapeutic arthrocentesis and of synovial fluid in a Nahuatl text from prehispanic Mexico. *Ann Rheum Dis*. 1980; 39 (3): 291-293.

9. Marson P. Il liquido sinoviale attraverso i secoli. *Reumatismo*. 2003; 55 (4): 270-283.

Al llarg de la història són nombroses les denominacions que ha rebut el líquid articular

El primer estudi químic sobre el líquid sinovial es deu a Jean-Louis Margueron, un farmacèutic de *l'Hôtel des Invalides*, de Paris, presentat sota el títol "*Examen chimique de la synovie*" a la reunió del 27 de juny de 1792 a l'Acadèmia de Ciències, i recollit posteriorment en un tractat per Antoine-Françoise Fourcroy publicat a l'any 1800 sota el títol "*Système des connaissances chimiques, et de leurs applications aux phénomènes de la nature et de l'art*", tal com ho menciona Marson en el seu article⁹. Literalment deia sobre els resultats de la seva anàlisi: "*288 parties de synovie contenaient 34 parties d'albumine dans un état particulier, 13 parties d'albumine ordinaire, 5 parties de muriate de soude, 2 parties de carbonate de soude, 1 à 2 parties de phosphate de chaux, et 232 parties o plus de trois quarts de son poids d'eau*".

"La història del sistema sinovial és més plena d'hipòtesis que descobriments".

El mateix François Xavier Bichat (1771-1802), anatomista i fisiòleg francès afirmà: «*Cap part de la fisiologia dels ossos abunda més en hipòtesi i menys en descobriments que la història del sistema sinovial*⁵».

La utilitat de l'anàlisi del líquid sinovial és similar a la de l'orina per a les malalties renals

L'anàlisi del líquid sinovial forma part de l'avaluació de qualsevol malalt amb artritis^{10, 11}. A l'any 1961, el Dr. Joseph L. Hollander, i col·laboradors l'anomenaren *sinovianàlisi*¹². La seva utilitat per al diagnòstic s'ha comparat a la informació obtinguda amb l'anàlisi de l'orina per a les malalties renals¹³,

10. Pascual E. El análisis del líquido sinovial. Med Clin (Barc). 1988; 90: 211-217.

11. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 493-498.

12. Hollander JL, Jessar Ra, McCarty DJ. Synovianalysis: An aid in arthritis diagnosis. Bull Rheum Dis. 1961; 12: 263-264.

13. Schumacher HR Jr. Synovial fluid analysis and synovial biopsy. A: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology, 3ª edició. Filadèlfia: WB Saunders; 1989. p. 637-649.

i assimilada a la pràctica d'una biòpsia líquida¹⁴. En aquesta mateixa època, el redescobriments de la presència de cristalls d'urat monosòdic en el líquid sinovial dels malalts amb atacs de gota¹⁵ i, més tard, de cristalls de pirofosfat de calci durant els atacs de pseudogota o condrocalcinosi¹⁶, li donà un gran impuls. En realitat, els cristalls d'urat ja foren identificats per un investigador suís, Freundweiler a l'any 1899, un fet completament oblidat¹⁷.

A la pràctica, la identificació de cristalls (Figura 7), com també de bacteris, representa la prova més simple, ràpida i patognomònica per al diagnòstic d'una artropatia microcristal·lina o infecciosa¹⁸.

Només la identificació de microcristalls o de gèrmens al líquid sinovial és patognomònica

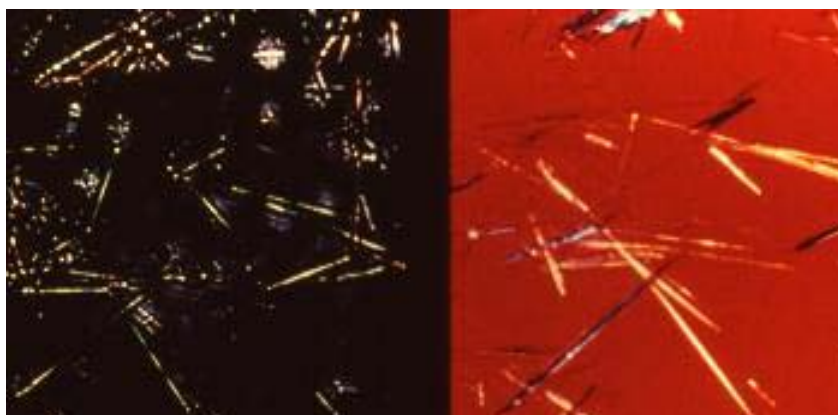


Figura 7. Cristalls d'urat amb birrefringència intensa vistos al microscopi de llum polaritzada (esquerre) i amb compensador (dreta)

14. McCarty DJ. Synovial fluid. A: McCarty DJ (editor). Arthritis and allied conditions. A: Textbook of Rheumatology. 11^a edició. Filadèlfia: Lea & Febiger; 1989. p. 69-90.

15. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. Ann Intern Med. 1961; 54: 452-460.

16. Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: The "pseudogout syndrome".II. Identification of crystals. Ann Intern Med. 1962; 56: 738-745.

17. Citat per Castillo-Ojugas A. Hitos històrics de la reumatologia. La reumatologia en el arte. A: Andreu JL, Barceló P, Figueroa M et al (editors). Manual de enfermedades reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Mosby-Doyma; 1996. p. 5-10.

18. Pascual E, Jovani V. Synovial fluid analysis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005; 19 (3): 371-386.

*Ropes i Bauer
establiren una
classificació del
líquid sinovial,
encara vigent*

Una dècada abans (1953), però, Ropes i Bauer establiren una classificació del líquid sinovial d'acord a les característiques físiques, però sobretot del recompte cel·lular, que encara avui és vigent¹⁹ (veure més endavant).

19. Ropes MW and Bauer W. Synovial fluid changes in joint disease. Cambridge: Harvard University Press, 1953.

4.2. La importància per a l'estudi dels reumatismes

El recompte cel·lular, la investigació de cristalls i l'estudi bacteriològic són les anàlisis que més contribueixen al diagnòstic

Del líquid sinovial se n'ha estudiat les propietats macroscòpiques i físiques, bioquímiques, estudi citològic, estudi microscòpic en fresc, anàlisi bacteriològica i immunològica. A la Taula 1 es detalla cadascuna d'aquestes determinacions. A la pràctica clínica, les que més han contribuït al diagnòstic són el recompte cel·lular, la investigació de cristalls i l'anàlisi bacteriològica.

Taula 1. Característiques i determinacions del líquid sinovial

Característiques macroscòpiques i físiques	Volum Color Transparència Formació del coàgul de mucina Viscositat
Determinacions bioquímiques	Proteïnes Glucosa Àcid làctic Lactatdeshidrogenasa Lípids Adenosinadesaminasa Nivells de fàrmacs Altres
Estudi citològic	Recompte cel·lular Recompte diferencial Altres cèl·lules
Estudi microscòpic en fresc	Mircrocristalls Urat Pirofosfat Hidroxiapatita Altres cristall Altres partícules
Anàlisi bacteriològica	Bacteris Micobacteris Altres
Anàlisi immunològica	Factor reumatoide Anticossos antinuclears Complement Immunoglobulines

4.3. Limitacions de l'estudi microscòpic

D'acord al contingut cel·lular, el líquid sinovial es classifica en: no inflamatori, inflamatori, sèptic i hemorràgic

Quant al recompte cel·lular, Ropes i Bauer¹⁹ classificaren el líquid sinovial en dues categories: no inflamatori i inflamatori, d'acord al nombre de cèl·lules. Posteriorment s'hi afegiren les categories sèptica i hemorràgica²⁰. Aquesta classificació avui encara és vigent. A la Taula 2 queden definits els grups d'acord a aquestes categories.

Taula 2. Categories de líquid sinovial segons Ropes i Bauer

	Normal	No inflamatori	Inflamatori	Sèptic
Volum (genoll)	<3,5 ml	>3,5 ml	>3,5 ml	>3,5 ml
Viscositat	Molt alta	Alta	Baixa	Variable
Color	Clar	Citrí	Citrí u opalí	Variable
Aspecte	Transparent	Transparent	Translúcid	Opac
Coàgul de mucina	Ferm	Ferm	Friable	Friable
Leucòcits/mm ³	200	200-2.000	2.000-100.000	>50.000
Polimorfonuclears	<25%	<25%	Sovint >50%	>75%
Cultiu	Negatiu	Negatiu	Negatiu	Positiu

La cel·lularitat del líquid sinovial només és orientativa per al diagnòstic

La importància d'aquesta classificació rau en que permet, a partir de la cel·lularitat del líquid sinovial, fer una orientació diagnòstica més acurada, especialment per distingir les artritis de causes mecàniques (per exemple l'artrosi) de les produïdes per malalties inflamatòries (per exemple l'artritis reumatoide).

A la Taula 3 s'especifiquen les malalties que cursen amb líquid sinovial de tipus no inflamatori, inflamatori, infecció i hemorràgic.

20. McCarty DJ. Synovial fluid. A: McCarty DJ (editor). Arthritis and allied conditions. 9^a edició. Filadèlfia: Lea & Febiger; 1979: p. 51-69.

Taula 3. Tipus de líquid sinovial en diferents malalties reumàtiques

Tipus de líquid	Malaltia
No inflamatori	Acromegàlia Artritis postraumàtica Artropatia de Charcot Artrosi Hemocromatosi Lupus eritematós sistèmic Malaltia de Gaucher Malaltia de Paget Mixedema Necrosi avascular Ocronosi Osteoartropatia hipertròfica Osteocondritis dissecant Osteocondromatosi
Inflamatori	Artritis idiopàtica juvenil Artritis infecciosa amb poca virulència bacteriana vírica fúngica micobacteriana Artritis microcristal·lines gota condrocalcinosi hidroxiapatita Artritis psoriàsica Artritis reumatoide Connectivopaties esclerodèrmia lupus eritematós sistèmic panarteritis nodosa polimiositis vasculitis Espondiloartropaties espondilitis anquilopoètica síndrome de Reiter artritis psoriàsica malaltia de Crohn colitis ulcerosa Febre reumàtica Leucèmies Malaltia de Lyme Polimiàlgia reumàtica Policondritis recidivant Sarcoidosi
Infecció	Infeccions bacterianes Artritis pseudosèptiques
Hemorràgic	Artropatia de Charcot Hemangioma Diàtesi hemorràgica hemofília malaltia de von Willebrand tractament anticoagulant Sinovitis vil·lo-nodular pigmentada Sinovioma maligne Traumatisme articular

La sistematització dels diferents tipus de líquid sinovial i la seva aplicació en la distinció de les diferents malalties reumàtiques va ser, i continua essent, un gran ajut per al diagnòstic. De fet, segons Hasselbacher²¹, “l'estudi del líquid sinovial representa la prova de laboratori més important en reumatologia clínica”.

Hi ha un gran solapament entre els recomptes cel·lulars a les diferents malalties i la distinció no és categòrica

Tot i així, el sistema de classificació és imperfecte per diferents raons. Una mateixa malaltia pot cursar amb líquids de diferent categoria (inflamatori o no inflamatori) depenent del moment de la seva evolució. De fet hi ha un solapament important i la distinció no és categòrica. En un estudi publicat al 1979 per Krey i cols.²², fins un 12,5% de malalts amb altres tipus d'artritis diferents de la infecciosa tenien recomptes cel·lulars de tipus infecciosos (leucòcits superiors a 50.000/mm³), com també fins un 30% de malalts amb artritis infecciosa tenien recomptes per sota d'aquesta xifra. La manca de sensibilitat d'un recompte cel·lular superior a 50.000 leucòcits per mm³ per al diagnòstic d'artritis sèptica ha estat corroborat en altres estudis²³.

Hi ha una gran discrepància de resultats entre diferents laboratoris

D'altra banda, s'ha constatat una elevada discrepància entre diferents laboratoris que han examinat parts alíquotes d'un mateix líquid sinovial^{21, 24} i massa sovint es constaten errors tècnics²¹.

21. Hasselbacher P. Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 637-642.

22. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leucocytosis. A study of extremes. *Am J Med.* 1979; 67: 436-442.

23. Mc Gillicuddy DC, Shah KH, Friedberg RP, Nathanson LA, Edlow JA. How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? *Am J Emerg Med.* 2007; 25 (7): 749-752.

24. Schumacher HR, Sieck MS, Rothfuss S et al. Reproducibility of synovial fluid analysis. A study among 4 laboratories. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 770-774.

També s'ha vist que els recomptes cel·lulars disminueixen amb el pas de les hores tot canviant la categoria de classificació del líquid, d'inflamatori a no inflamatori²⁵. Sorprenentment, alguns investigadors de l'àmbit ortopèdic i quirúrgic no troben que sigui tan útil l'anàlisi físico-química ni citològica²⁶.

L'anàlisi del líquid sinovial és una àrea fèrtil en investigació

L'anàlisi del líquid sinovial continua essent una àrea fèrtil en el camp de la investigació i, com a tal, encara és una font inexplorada per a l'estudi dels processos que intervenen en les malalties articulars²⁷.

25. Kerolus C, Clayburne G, Schumacher HR Jr. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? *Arthritis Rheum.* 1989; 32 (3): 271-278.

26. Older J, Rollinson P, Pike C. Cytological assessment of knee effusions. *Arthroscopy.* 1988; f4 (3): 174-178.

27. Freemont AJ. Role of cytological analysis of synovial fluid in diagnosis and research. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50: 120-123.

4.4. L'anàlisi automatitzada del líquid sinovial

*L'anàlisi automa-
titzada minimitza
les discrepàncies
dels recomptes
cel·lulars*

Per obviar aquesta dificultat i minimitzar les discrepàncies degudes a errors tècnics i de manipulació humana, s'han fet estudis per veure la fiabilitat i precisió de l'anàlisi automatitzada utilitzant els comptadors de cèl·lules sanguínies²⁸.

Un d'ells fou fet personalment utilitzant 96 mostres de líquid sinovial provinent de 89 malalts amb diferents reumatismes^{29, 30}. Ambdós recomptes, manual i automatitzat, es correlacionaven de forma lineal. (Figura 8).

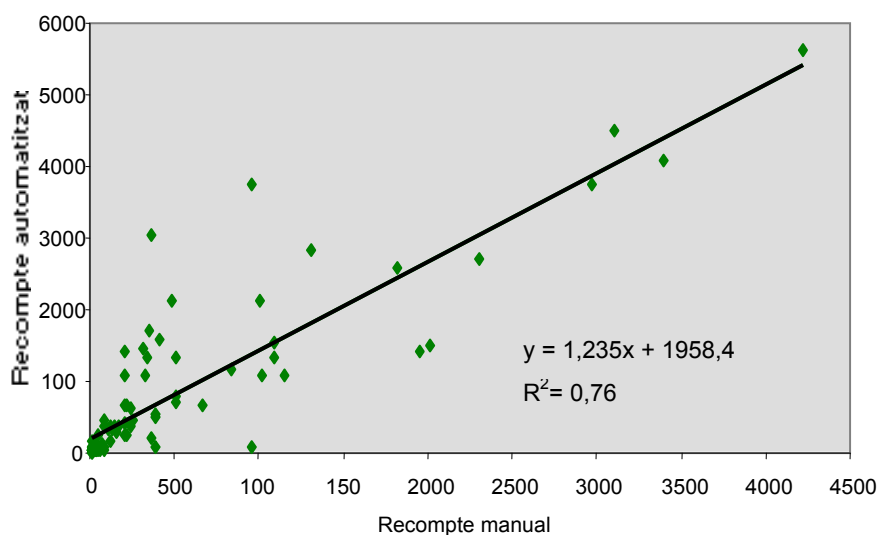


Figura 8. Correlació del recompte de leucòcits manual i automatitzat al líquid sinovial

28. Salinas M, Rosas J, Iborra J, Manero H, Pascual E. Comparison of manual and automated cell counts in EDTA preserved synovial fluids. Storage has little influence on the results. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56 (10): 622-626.

29. Tena X, Millá F, Llatjós M, Olivé A, Oriol A. Anàlisi automatizado del líquido sinovial [resum]. *Rev Esp Reumatol.* 1995; 22 (5): 177.

30. Holgado S, Olivé A, Casado E, Tena X, Llatjós M, Millá F, Oriol A. Automatic versus manual synovial fluid analysis [resum]. *Brit J Rheumatol.* 1998; 37 (supl 1): S 51.

El recompte cel·lular automatitzat del líquid sinovial és fiable però no es superposa al recompte manual

El recompte automatitzat permeté classificar correctament el 88,5% de les mostres de líquid sinovial classificat com a mecànic o inflamatori segons el recompte manual, però no discriminava adequadament el recompte leucocitari diferencial de polinuclears, limfòcits ni monòcits. En resum, el mètode és fiable però no es superposa al mètode manual, el qual tampoc és fiable.

Com es pot veure, doncs, hi ha una gran incertesa pel que fa al recompte cel·lular del líquid sinovial, tant si es fa servir el mètode manual com l'automatitzat doncs, d'una banda la tècnica no està plenament validada³¹ ni s'ha implantat a la pràctica clínica i, d'altra banda, ambdós mètodes, quan s'han utilitzat, poden proporcionar resultats erronis³².

Una propietat física (la viscositat) i no biològica (la cel·lularitat) podria contribuir a la classificació

Per tal de contribuir al coneixement en aquest camp i no utilitzar solament com a element de classificació una propietat biològica del líquid sinovial, com és el seu contingut en cèl·lules, sinó una propietat física, com és la viscositat, s'ha dut a terme aquest projecte d'investigació com a tesi doctoral.

Abans d'entrar en l'apartat de material y mètodes es fa una breu introducció sobre el concepte de viscositat sinovial i les bases teòriques de la Reologia.

31. Gatter RA, Schumacher HR. A practical handbook of joint fluid analysis (1^a edició). Cap 5: Total and differential white blood cell count. Filadèlfia: Lea & Febiger; 1991.

32. Reginato AJ. Manual para el estudio del líquido sinovial, bursal e identificación de cristales. Capítulo XIV: Examen citológico del líquido sinovial. Barcelona: Menarini; 1993.

5. La viscositat sinovial

Les primeres publicacions que fan referència a la viscositat sinovial daten de la dècada dels 50, quan comença l'interès per a l'estudi del líquid articular. Des del principi s'arribà a conèixer que aquesta propietat física depenia tant de la concentració d'àcid hialurònic com del seu grau de polimerització.

5.1. L'àcid hialurònic i la prova del coàgul de mucina

Els primers treballs s'enfocaren a determinar la concentració d'àcid hialurònic al líquid sinovial³³, o bé a comparar la seva viscositat amb la de concentracions arbitràries d'aquest àcid³⁴.

La prova del coàgul de mucina era un dels antics criteris diagnòstics de l'artritis reumatoide

Tradicionalment, un mètode indirecte per avaluar el contingut d'àcid hialurònic al líquid sinovial era la prova del *coàgul de mucina*¹⁹. Actualment ja no es practica i ha perdut tot l'interès clínic però té un significat històric doncs fou una prova inclosa com un dels antics criteris diagnòstics de 1958 de l'*American Rheumatism Association* (avui *American College of Rheumatology*) per a l'artritis reumatoide.

La prova consistia en afegir unes gotes de líquid sinovial en un tub que contenia àcid acètic al 5%; en contacte amb l'àcid, la mucina –un complex de proteïnes i àcid hialurònic polimeritzat- del líquid sinovial gelificava i formava un coàgul sòlid sense fragmentar. La inflamació sinovial provoca una dilució i fragmentació enzimàtica de la mucina, amb la qual cosa en resulta la formació de petits coàguls que fàcilment es fragmenten. La prova servia, doncs, per avaluar qualitativament el contingut de mucina, el qual es relaciona amb el grau de polimerització de l'àcid hialurònic.

33. Decker B, McGuckin WF, McKenzie BF, Slocumb CH. Concentration of hyaluronic acid in synovial fluid. *Clin Chem*. 1959; 5: 465-469.

34. Fletcher E, Jacobs JH, Markham RL. Viscosity studies on hyaluronic acid of synovial fluid in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Sci (Londres)*. 1955; 14 (4): 653-660.

La prova del coàgul de mucina reflectiria més l'activitat de la membrana sinovial que el contingut leucocitari

Més recentment, però, un treball de Hogan i cols.³⁵ publicat al 1985, no ha permès d'establir aquesta relació. Els autors van mirar de relacionar aquesta prova amb el recompte leucocitari en líquids sinovials de malalts amb artritis reumatoide, gota i condrocalcinosi i artrosi. Excepte per a l'artritis reumatoide, no van trobar-hi relació. D'acord als seus resultats, proposen que la prova del coàgul de mucina reflecteix més l'activitat de la membrana sinovial que el contingut leucocitari del líquid.

35. Hogan DB, Pritzker KP. Synovial fluid analysis. Another look at the mucin clot test. J Rheumatol. 1985; 12: 242-244.

5.2. Algunes referències històriques

A continuació esmento en ordre cronològic els principals estudis sobre viscositat sinovial i en faig un breu comentari. Només dos d'ells permeten fer una comparació amb els resultats de la present tesi i seran objecte d'una anàlisi més detallada en l'apartat de la discussió.

*Sundblad (1954)³⁶:
La viscositat intrínseca mesura el grau de polimerització de l'àcid hialurònic*

- Un dels estudis inicials fou publicat per Sundblad³⁶ a l'any 1954. L'autor analitzà el líquid sinovial de 50 malalts, la majoria dels quals patien artritis reumatoide, utilitzant un viscosímetre d'Ostwald de tipus capil·lar. Demostrà la utilitat de la determinació de la viscositat intrínseca com a mesura del grau de polimerització de l'àcid hialurònic, evitant d'aquesta manera determinar-ne la concentració.

*Johnston(1955)³⁷:
La viscositat relativa disminueix en líquids sinovials anòmals*

- A l'any següent (1955) Johnston³⁷ en publicà un altre en el que determinà en un nou tipus de viscosímetre microcapil·lar la viscositat de diversos líquids sinovials obtinguts *post mortem*, altres de malalts amb artritis reumatoide i una miscel·lània d'altres tipus d'artritis. Constatà una reducció de la viscositat relativa com una prova sensitiva de l'anomalia del fluid sinovial, com també la viabilitat d'aquest nou viscosímetre, el qual permet treballar amb quantitats ínfimes (0,3 ml) de líquid sinovial.

36. Sundblad L. Determination of anomalous viscosity in pathological joint fluids. Scand J Clin Lab Invest. 1954; 6 (4): 288-294.

37. Johnston JP. The viscosity of normal and pathological human synovial fluids. Biochem J. 1955; 59 (4): 633-637.

*Barnett (1958)³⁸:
La viscositat sinovial disminueix en augmentar la força de cisallament*

- Barnett³⁸, del *St Thomas Hospital* de Londres, publicà a l'any 1958 un estudi fet amb 6 líquids sinovials de procedència humana (*post mortem*) i també animal (babuins). El viscosímetre utilitzat fou un de tipus capil·lar modificat (Davies). La viscositat disminuïa quan la força de cisament aplicada augmentava.

*Stafford (1964)³⁹:
Cap relació de la viscositat amb la concentració de l'àcid hialurònic o l'activitat de l'artritis reumatoide*

- Stafford i cols³⁹ contribuïren posteriorment (1964) a establir la relació entre la viscositat –mesurada amb un viscosímetre de Cannon-Manning– i la concentració d'àcid hialurònic: la viscositat intrínseca i la concentració d'àcid hialurònic estaven disminuïdes en els casos d'artrosi, artritis traumàtica i artritis reumatoide, en comparació amb les obtingudes d'espècimens *post mortem* i de persones normals sense evidència de malalties articulars. Els autors no varen poder demostrar relació entre la viscositat o la concentració d'àcid hialurònic i l'estat clínic dels malalts amb artritis reumatoide.

Davies et al (1969)⁴⁰: La viscositat dels líquids d'artritis reumatoide es menor que la d'artrosi

- Davies i Palfrey⁴⁰, del *St. Thomas Hospital* de Londres, presentaren al 1969, a la reunió de la *Heberden Society*, els seus resultats sobre viscositat de líquid sinovial humà determinada amb un reòmetre de tipus conus-plat (reogoniòmetre de Wiessenberg). Els valors obtinguts en líquids sinovials humans eren menors que en líquid sinovial boví i, entre els malalts, la viscositat dels líquids corresponents a artritis reumatoide era inferior a la dels líquids artròsics.

38. Barnett CH. Measurement and interpretation of synovial fluid viscosities. *Ann Rheum Dis.* 1958; 17 (2): 229-233.

39. Stafford CT, Niedermeier W, Holley HL, Pigman W. Studies on the concentration and intrinsic viscosity of hyaluronic acid in synovial fluids of patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1964; 23: 152-157.

40. Davies DV, Palfrey AJ. Visco-elastic properties of some pathological human synovial fluids [resum]. *Ann Rheum Dis.* 1969, 28: 194.

Ferguson et al (1969)⁴¹: La viscositat del líquid sinovial reumatoide és més baixa i té un comportament més newtonià, comparada amb la de l'artrosi

- A la mateixa reunió, els investigadors de Glasgow, Ferguson i Boyle⁴¹, comunicaren també que els líquids sinovials de malalts amb artritis reumatoide tenien una viscositat més baixa, un comportament més newtonià i no eren elàstics, en comparació amb els líquids sinovials artròsics. Els seus experiments s'encaminaren a buscar la relació amb l'àcid hialurònic, bé sigui per canvis de concentració deguts a dilució, degradació del complex àcid hialurònic-proteïnes o bé per dissociació d'aquest complex.

Palfrey et al (1970)⁴²: La viscositat del líquid sinovial depèn de la força de cisallament aplicada, d'acord a la seva propietat no newtoniana

- Palfrey i Newton en un resum publicat al 1970 al Journal of Anatomy⁴² afirmaren que la viscositat del líquid sinovial depèn de la força de cisallament aplicada, és a dir, d'acord a la seva propietat no newtoniana. Fent experiments amb diferents líquids sinovials de procedència bovina i utilitzant un viscosímetre rotatori de conus-plat tipus Ferranti-Shirley (el mateix utilitzat en aquesta tesi), suggereixen que a altes velocitats de deformació –18.000 revolucions per minut- es produeix un canvi de l'arquitectura mol·lecular, canvi que és reversible durant 20-60 segons.

Reimann et al (1975)⁴³: La viscositat varia segons la força de cisallament (rpm) i la temperatura

- Reimann i cols⁴³ publicaren al 1975 un treball sobre viscositat sinovial bovina. L'aparell utilitzat fou diferent, un viscosímetre de McCutchen que utilitza un camp magnètic com a contraforça. La viscositat variava segons la força de cisallament (nombre de rpm) i la temperatura.

41. Ferguson J, Boyle JA. Rheology of synovial fluids: Behaviour in rheumatoid arthritis and some possible interpretations [resum]. Ann Rheum Dis. 1969, 28: 194.

42. Palfrey AJ, Newton M. The viscosity of synovial fluid at high shear rates [resum]. Proceedings of the Anatomical society of Great Britain and Ireland. J Anatomy. 1970; 106 (2): 404.

43. Reimann I, Stougaard J, Northeved A. Measurement of the viscosity of synovial fluid. Scand J Rheumatology. 1975; 4: 43-48.

Reimann et al (1976)⁴⁴: La viscositat sinovial es correlaciona amb el grau de sinovitis

- L'any següent (1976), el mateix autor⁴⁴ publicà un altre experiment fet en humans on demostrà que la viscositat del líquid sinovial de malalts amb artritis reumatoide o monoartritis era significativament diferent (molt baixa) de la de malalts amb lesions meniscals (molt alta), mentre que la de malalts amb artrosi era intermèdia. Trobà correlació entre les variacions de la viscositat i el grau de sinovitis valorada macroscòpicament.

Roques et al (1978)⁴⁵: L'índex de comportament i de consistència permeten diferenciar els líquids mecànics dels inflamatoris

- Roques i cols⁴⁵ publicaren a l'any 1978 un treball molt similar a l'experiment utilitzat en aquesta tesi i, dos anys més tard, els mateixos autors en publicaren un altre més ampliat⁴⁶. La conclusió fou que l'índex de comportament no newtonià i el de consistència guarden una correlació matemàtica inversa, independentment del tipus d'artropatia. El comportament d'aquests dos índexs permetia diferenciar els líquids mecànics dels inflamatoris. En l'apartat de la discussió se'n fa una anàlisi comparativa més detallada.

Ribitsch et al (1981)⁴⁷: Els paràmetres reològics de líquids normals i de diferents malalties varien

- A l'any 1981, un equip d'investigadors austríacs de la Universitat de Graz, encapçalats per Ribitsch⁴⁷ constataren diferències quant als paràmetres reològics de líquids sinovials procedents de persones sanes i de malalts amb malalties degeneratives i inflamatòries.

44. Reimann I. Pathological human synovial fluids. Viscosity and boundary lubricating properties. Clin Orthop Relat Res. 1976; 119: 237-241.

45. Roques CF, Bellet D, Boyer P, Ly DP, Fournié A, Ruffié R. Étude biorhéologique de liquides synoviaux pathologiques. Rev Rhum. 1978; 45 (6): 383-387.

46. Ly DP, Bellet D, Boyer P, Roques C. Rheological behaviour of synovial fluids. Biorheology. 1980; 17: 321-329.

47. Ribitsch V, Rainer F, Ribitsch G, Schurz J, Klein G. Biorheological contribution to the problem of rheumatic joint diseases. Z Rheumatol. 1981; 40 (5): 199-204.

Larkin i cols (1984)⁴⁸: La viscositat es correlaciona amb la prova del coàgul de mucina

- Un treball de Larkin JG i cols⁴⁸ publicat al 1984 determinà la viscositat de 10 mostres de líquid sinovial reumatoide amb un viscosímetre capil·lar semiautomàtic de Coulter-Harkness i mirà de correlacionar-la amb tres diferents mètodes de mesura de la viscositat, semiquantitatius i més grollers: a) la prova del filament que forma el líquid sinovial en fluir per una agulla; b) la prova del polze, basada en el fil que forma una petita quantitat de líquid sinovial col·locada entre dos dits en separar-ne els tous; i c) la prova del coàgul de mucina. Els valors de viscositat mesurats oscil·laven entre 3,032 i 21,527 cp i les correlacions de Spermann obtingudes foren de 0,821, 0,754 i 0,935, respectivament, per cadascun dels mètodes.

Rainer et al (1985)⁴⁹: La propietat viscoelàstica del líquid sinovial garanteix la lubricació i protegeix el cartílag

- L'equip d'investigadors austríacs encapçalat per Rainer⁴⁹ publicaren al 1985 un estudi sobre les propietats viscoelàstiques del líquid sinovial humà procedent de donants sans. Conclouen que aquesta propietat és necessària per a la formació d'una capa de líquid per garantir la lubricació i protegir el cartílag del fregament mecànic al que està sotmès.

Schurz et al (1987)⁵⁰: La viscositat sinovial discrimina els líquids sinovial inflamatoris dels mecànics

- Els mateixos investigadors austríacs⁵⁰ de la Universitat de Graz, ara encapçalats per Schurz, publicaren al 1987 un treball fet amb 200 mostres de líquid sinovial. Tant el viscosímetre utilitzat com també la fórmula aplicada per fer els càlculs (fórmula de Weissenberg-Rabinowitsch) eren diferents dels emprats en la present tesi, per la qual cosa no es poden fer comparacions. Dels resultats se'n desprèn que l'anàlisi

48. Larkin JG, Lowe GDO, Sturrock RD, Forbes CD. The correlation of clinical assessment of synovial fluid with its measured viscosity. Br J Rheumatol. 1984; 23: 195-197.

49. Rainer F, Ribitsch V, Viscoelastic properties of normal human synovia and their relation to biomechanics. Z Rheumatol. 1985; 44 (3): 114-119.

50. Schurz J, Ribitsch. Rheology of synovial fluid. Biorheology. 1987; 24 (4): 385-399.

permet discriminar per mitjà de la viscositat els líquids sinovials de tipus inflamatori dels mecànics i també dels normals obtinguts *post mortem*.

El líquid sinovial també té propietats tixotròpiques, és a dir, és viscoelàstic

- A més a més del comportament no newtonià, és a dir, que la viscositat sinovial aparent disminueix per acció de les forces de cisallament i es recupera gradualment quan cessa la força de deformació, també s'ha demostrat que pot tenir un comportament viscoelàstic o tixotròpic. La viscoelasticitat o tixotropia és la propietat que tenen certs sistemes col·loïdals d'esdevenir líquids en agitar-los i tornar a la consistència original en aturar l'agitació.

Safari et al (1990)⁵¹: El líquid sinovial normal és tixotròpic

- En un treball publicat a l'any 1990 per Safari M i cols.51, els autors demostraren clarament la propietat tixotròpica del líquid sinovial normal però no del líquid sinovial de malalts amb artritis reumatoide ni de lesions meniscals. Els paràmetres viscoelàstics foren determinats amb un reòmetre oscil·latori de tipus Bohlin.

Gomez et al (1993)⁵²: Confirmen la propietat viscoelàstica del líquid sinovial

- Al 1993, uns investigadors de la Universitat de Texas encapçalats per Gomez⁵² confirmaren les propietats viscoelàstiques del líquid sinovial. D'acord als resultats, depenen més del grau de polimerització de l'àcid hialurònic que de la seva concentració.

51. Safari M, Bjelle A, Gudmundsson M, Högfors C, Granhed H. Clinical assessment of rheumatic diseases using viscoelastic parameters for synovial fluid. *Biorheology*. 1990; 27: 659-674.

52. Gomez JE, Thurston GB. Comparisons of the oscillatory shear viscoelasticity and composition of pathological synovial fluids. *Biorheology*. 1993; 30: 409-427.

Praest et al (1997)⁵³: La viscositat dels líquids sinovials mecànics és superior a la dels inflamatoris

- Praest i cols⁵³, investigadors alemanys de la Universitat de Aachen, en un treball publicat al 1997, enfocat a determinar la utilitat de la mesura de la concentració d'àcid hialurònic en el líquid sinovial com a marcador de malaltia articular, també demostraren de forma indirecta que la viscositat -mesurada en un viscosímetre Couette-, dels líquids sinovials mecànics era superior (28,5 cp [límits 17,5-51,0]) a la dels líquids inflamatoris (12,5 cp [9-19]).

La viscosuplementació s'ha configurat a l'última dècada com a una opció terapèutica per a l'artrosi

En els últims 10 anys, a remolc de l'interès per la viscosuplementació com a opció terapèutica per a l'artrosi, han aparegut altres interessants treballs sobre viscositat sinovial^{54, 55, 56}. Es comenten amb detall al següent apartat dedicat a la viscosuplementació però també en queda constància a la Taula 4, on apareixen de forma resumida.

Fam et al⁵⁷: La viscositat i l'elasticitat del líquid sinovial estan disminuïdes en malalts amb artrosi i artritis reumatoide

- Fam H i cols⁵⁷ han publicat recentment una extensa revisió sobre aquest tema. Els autors remarquen que, d'acord als estudis fets, tant la viscositat com la elasticitat del líquid sinovial estan disminuïdes en malalts amb artrosi i artritis reumatoide, en comparació amb el líquid normal, degut tant a la disminució de la concentració d'àcid hialurònic com al seu grau de polimerització.

53. Praest BM, Greiling H, Kock R. Assay of synovial fluid parameters: hyaluronan concentration as a potential marker for joint diseases. Clin Chim Acta. 1997; 266: 117-118.

54. Grecomoro G, La Sala F, Farancavilla G. Rheologic changes in the synovial fluid of patients with gonarthrosis induced by intraarticular infiltration of hyaluronic acid. Int J Tissue React. 2001; 23 (2): 67-71.

55. Mazzucco D, McKinley G, Scott RD, Spector M. Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. J Orthop Res. 2002; 20: 1.157-1.163.

56. Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoy Y, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11: 252-259.

57. Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. Rheological properties of synovial fluids. Biorheology. 2007; 44: 59-74.

Taula 4. Principals treballs publicats sobre l'estudi de la viscositat sinovial

Any Revista	Autor^{ref.} (ciutat)	Nº mostres Procedència	Viscosímetre Tipus	Conclusions
1954 Scand J Clin Lab Invest	Sundlab ³⁶ (Estocolm)	50 humana	Ostwald capil·lar	Relaciona la viscositat intrínseca amb el contingut d'àcid hialurònic tot evitant la seva determinació
1955 Biochemical Journal	Johnston ³⁷ (Oxford)	18 humana	Couette microcapil·lar	La disminució de la viscositat és una prova sensible de l'anomalia del líquid sinovial
1958 Ann Rheum Dis	Barnett ³⁸ (Londres)	8 humana i de primats	Davies capil·lar	La viscositat varia segons la força de cisallament aplicada
1964 Ann Rheum Dis	Stafford ³⁹ (Birmingham, Alabama)	67 humana	Cannon-Mannig semi-micro	Viscositat alta en líquids sinovials normals obtinguts <i>post mortem</i> i de malalts de lupus. Viscositat baixa en altres malalties reumàtiques
1969 Ann Rheum Dis	Davies ⁴⁰ (Londres)	-- humana	Wiessenberg conus-plat	La viscositat dels líquids reumatoïdes és menor que la dels artròsics
1969 Ann Rheum Dis	Ferguson ⁴¹ (Glasgow)	-- humana	--	El líquid sinovial de l'artrosi té una viscositat més alta i és més elàstic que el de l'artritis reumatoïde
1970 J. Anatomy	Palfrey ⁴² (Londres)	-- bovina	Ferranti-Shirley conus-plat	Suggereix que quan la força de cisallament és elevada (a 18.000 rpm), hi ha un canvi reversible de l'arquitectura molecular
1975 Scan J Rheu	Reimann ⁴³ (Copenhaguen)	8 bovina	Mc Cutchen rotatori- magnètic	La viscositat es modifica segons el nombre de rpm i la temperatura
1976 Clin Orthop Rel Res	Reimann ⁴⁴ (Copenhaguen)	80 humana	Mc Cutchen rotatori- magnètic	La viscositat dels líquids reumatoïdes és més baixa que la dels artròsics i varia segons el grau de sinovitis
1978 Rev Rhum	Roques & Bellet ⁴⁵ (Toulouse)	34 humana	Ferranti-Shirley conus-plat	L'índex de comportament i el de consistència es correlacionen de forma matemàtica, independent del tipus d'artropatia. Els dos paràmetres permeten diferenciar els líquids mecànics dels inflamatoris
1980 Biorheology	Ly & Bellet ⁴⁶ (Toulouse)	108 humana	Shirley Ferranti conus-plat	L'índex de comportament i de consistència dels líquids mecànics són diferents dels líquids inflamatoris. Hi ha una correlació inversa entre ambdós índexos
1981 Z Rheumatol	Ribitsch ⁴⁷ (Graz)	73 humana i bovina	-- --	Diferents paràmetres reològics permeten diferenciar líquids sinovials de persones sanes, de malalties degeneratives i inflamatòries

Taula 4 (cont.). Principals treballs publicats sobre l'estudi de la viscositat sinovial

Any Revista	Autor^{ref.} (ciutat)	Nº mostres Procedència	Viscosímetre Tipus	Conclusions
1984 Br J Rheumatol	Larkin ⁴⁸ (Glasgow)	10 humana	Coulter-Harkness capil·lar	Demostra correlació entre la viscositat i la prova del coàgul de mucina
1985 Z Rheumatol	Rainer ⁴⁹ (Graz)	-- humana	-- --	La viscoelasticitat és necessària per a la formació d'una capa de líquid per garantir la lubricació
1987 Biorheology	Schurz ⁵⁰ (Graz)	>200 humana	Contraves rotatori	Els paràmetres reològics sinovials es deterioren a les malalties reumàtiques. La viscositat permet discriminar els líquids normals (<i>post mortem</i>), mecànics i inflamatoris
1990 Biorheology	Safari ⁵¹ (Göteborg)	47 humana	Bholin oscil·latori de flux capil·lar	Primera demostració de que el líquid sinovial és tixotròpic (propietat dels gels de passar de l'estat líquid al sòlid segons l'agitació o repòs). Els paràmetres viscoelàstics poden servir com ajuda diagnòstica
1993 Biorheology	Gomez ⁵² (San Antonio, Texas)	19 humana	Thurston de flux capil·lar (viscoelàstic)	Les propietats reològiques poden arribar a diferenciar entre líquids inflamatoris i mecànics i entre malalties i són més útils que la composició química La viscoelasticitat depèn més del grau de polimerització de hialuronat que de la concentració
1997 Clin Chim Acta	Praest ⁵³ (Aachen)	29 humana	Couette	La viscositat dels líquids mecànics és superior a la dels líquids inflamatoris. Es correlaciona molt més amb la concentració de hialuronat que amb el pes molecular
2001 Int J Tissue React	Grecomoro ⁵⁴ (Palermo)	30 humana	-- --	La injecció intraarticular d'àcid hialurònic normalitza els paràmetres de viscositat sinovial de líquids artròsics
2002 J Orthop Res	Mazzucco ⁵⁵ (Boston)	58 humana	Couette de doble cilindre	La viscositat dels líquids sinovials amb pròtesi és menor que abans d'implantar-la
2003 Osteoarthritis & Cartilage	Miyaguchi ⁵⁶ (Osaka)	19 humana	Rotatori	Els exercicis isomètrics del quàdriceps canvien els paràmetres bioquímics i augmenten la viscositat

5.3. La viscosuplementació

Els primers intents d'obtenir una solució sintètica de polímers com a substitut del líquid sinovial daten de fa 40 anys^{58, 59}. L'àcid hialurònic i les solucions de poliacrilamida són els lubricants artificials assajats⁶⁰.

Viscosuplementació és la injecció intraarticular d'àcid hialurònic, el compost que confereix la seva propietat viscosa

A les últimes dècades s'ha estès la pràctica del tractament amb injeccions intraarticulares d'àcid hialurònic, anomenat viscosuplementació⁶¹, alhora que s'ha avançat en el coneixement d'un important component de la lubricació articular, la lubricina, una glicoproteïna mucinosa secretada pels fibroblasts⁶², com un protector biològic dels "coixinets" humans⁶³. També s'està investigant la síntesi de líquids sinovials artificials i les seves propietats reològiques⁶⁴.

Grecomoro et al (2001)⁵⁴: La viscositat sinovial varia després de la injecció d'àcid hialurònic

A l'any 2001, uns investigadors italians de la Universitat de Palermo, encapçalats per Grecomoro⁵⁴ han constatat canvis de les propietats reològiques del líquid sinovial de malalts amb artrosi, després de la injecció intraarticular d'àcid hialurònic.

58. Nuki G, Ferguson J, Boyle JA, Boddy K. Rheological simulation of synovial fluid by a synthetic polymer solution. *Nature*. 1969; 224: 1.118-1.119.

59. Nuki G, Ferguson J, Boddy K, Pond M. Preliminary studies on the development of a synthetic polymer with flow characteristics of normal synovial fluid. *Ann Rheum Dis*. 1970; 29 (3): 339-341.

60. Rainer F, Ribitsch V, Ulreich A. Viscosity of synovial fluid and possible artificial lubricants. *Acta Med Austriaca*. 1980; 7 (3): 92-95.

61. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillière's Clin Rheumatol*. 1997; 11 (4): 769-794.

62. Jay GD, Britt DE, Cha CJ. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts. *J Rheumatol*. 2000; 27 (3): 594-600.

63. Simkin PA. Friction and lubrication in synovial joints. *J Rheumatol*. 2000; 27 (3): 567-568.

64. Casentini G, di Paola L, Marrelli L, Palma F. Rheological characterization of an artificial synovial fluid. *Int J Artif Org* 2005; 28 (7): 711-717.

Mazzucco et al (2002)⁵⁵: La viscositat dels líquids sinovials amb pròtesi és menor que abans d'implantar-la

Mazzucco i cols⁵⁵, investigadors de l'Institut de Tecnologia de Massachussetts demostraren al 2002 que el líquid sinovial obtingut de genolls intervinguts per a revisió de pròtesi tenien una viscositat menor que la dels líquids de genolls abans d'implantar la primera pròtesi.

Miyaguchi et al (2003)⁵⁶: Els exercicis isomètrics del quàdriceps fan augmentar la viscositat sinovial

Més recentment, a l'any 2003, Miyaguchi i cols⁵⁶, investigadors japonesos de la Universitat d'Osaka, van observar que després de 12 setmanes de practicar exercicis isomètrics de quàdriceps, la viscositat sinovial augmentava de $45,8 \pm 7,6$ a $59,8 \pm 8,6$ cp.

Jay et al⁶⁵: La lubricina contribueix a la lubricació

D'altra banda, està en fase d'estudi el paper de la lubricina –una proteïna que s'uneix a l'àcid hialurònic- com a factor que contribueix a la lubricació articular⁶⁵.

65. Jay GD, Torres JR, Warman ML, Laderer MC, Breuer KS. The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104 (15): 6.194-6.199.

5.4. Altres estudis

L'interès per la viscositat sinovial ha traspassat al camp de la veterinària

L'interès per la viscositat sinovial també ha traspassat al camp de la veterinària. Hi ha constància d'estudis de líquid sinovial en altres espècies: bestiar boví^{42, 43}, equí^{66, 67, 68} i camèlids⁶⁹.

Altres treballs també fan referència a l'estudi de la viscositat sinovial^{70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79}.

-
66. Korenek NL, Andrews FM, Maddux JM, Sanders WL, Faulk DL. Determination of total protein concentration and viscosity of synovial fluid from the tibiotarsal joints of horses. *Am J Vet Res.* 1992; 53 (5): 781-784.
67. Rejno S. Viscosity of equine synovial fluid. *Acta Vet Scand.* 1976; 17 (2): 169-177.
68. Lumsden JM, Caron JP, Steffe JF, Briggs JL, Arnoczky SP. Apparent viscosity of the synovial fluid from mid-carpal, tibiotarsal, and distal interphalangeal joints of horses. *Am J Vet Res.* 1996; 57 (6): 879-883.
69. Krishnamurthy D, Tyagi RP. Viscosity of normal bovine and camel synovial fluid. *Indian Vet J.* 1978; 55 (12): 986-988.
70. Bollet AJ. The intrinsic viscosity of synovial fluid hyaluronic acid. *J Lab Clin Med.* 1956. 48 (5): 721-728.
71. Kling DH, Levine MG. Rheologic studies on synovial fluid. *J Clin Invest.* 1956; 64 (1): 152-163.
72. Pigman W, Patton FM, Platt D. The effect of viscosity on the electrophoretic mobilities of the components of synovial fluids and blood serums. *Arch Biochem Biophys.* 1957; 69: 334-345.
73. Jebens EH, Monk-Jones ME. On the viscosity and pH of synovial fluid and the pH of blood. *J Bone Joint Surg Br.* 1959; 41-B(2): 388-400.
74. Pigman W, Hawkins W, Gramling E, Rizvi S, Holley HL. Factors affecting the viscosity of hyaluronic acid and synovial fluid. *Arch Biochem Biophys.* 1960; 89: 184-193.
75. Bloch B, Dintenfass L. Rheological study of human synovial fluid. *Aust N Z J Surg.* 1963; 33: 108-113.
76. Dintenfass L. Lubrication in synovial joints: A theoretical analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 1963. 45: 1.241-1.256.
77. Davies DV. Synovial fluid as a lubricant. *Fed Proc.* 1966; 25 (3): 1.069-1.076.
78. Palfrey AJ, Davies DV. Immediate viscosity of synovial fluid. *J Appl Physiol.* 1968; 25 (6): 672-678.
79. Hasselbacher P. Measuring synovial fluid viscosity with a white blood cell diluting pipette. A simple, rapid, and reproducible method. *Arthritis Rheum.* 1976; 19 (6): 1.358-1.362.

5.5. Conceptes i bases teòriques de Reologia

La Reologia és la ciència que estudia el flux i la deformació de la matèria

Reologia és la ciència que estudia el flux i la deformació de la matèria. A partir de 1948, Copley ho aplicà a la matèria viva i ideà el terme de Bioreologia. Des d'un bon principi es va mirar de quantificar les propietats reològiques de diferents fluids orgànics i relacionar-les amb aspectes fisiopatològics. Així s'han fet estudis amb sang, semen, esput, limfa i també líquid sinovial. De fet, un dels primers experiments hemorreològics fou aplicat pel fisiòleg Poiseuille (1799-1869) en estudiar la velocitat amb la que la sang fluïa per un tub capil·lar.

L'excel·lència dels mecanismes de lubricació de les articulacions sinovials encara és inexplicable

Molt relacionat amb la Reologia és la Tribologia, la ciència que estudia la fricció i els seus efectes sobre les estructures biològiques, especialment sobre les superfícies articulars de l'esquelet². Encara és inexplicable entre els enginyers i els qui es dediquen a aquesta ciència l'excel·lència dels mecanismes de lubricació de les articulacions sinovials. Es tracta d'un sistema de baixa fricció i poc desgast que facilita durant 70 anys o més, desenes de milions de moviments fets sota diferents càrregues⁸⁰.

Els conceptes bàsics de Reologia, a mode d'introducció, s'han extret del llibre d'Hemorreologia publicat per Berga i cols.⁸¹. Abans d'entrar en matèria, és convenient descriure uns experiments bàsics de física per entendre el concepte de viscositat.

80. Gardner DL. Structure and function of connective tissue and joints. A: Scott JT (editor). Copeman's Textbook of the rheumatic diseases (5ª edició). Edimburg: Churchill Livingstone; 1978. p. 78-124.

81. Berga LL, Vives JL, Feliu E, Woessner S, Rozman C. Hemorreologia. Bases teóricas y aplicaciones clínicas. Barcelona: Salvat; 1983.

5.5.1. Tensió, deformació i velocitat de deformació

La Figura 9 representa un assaig de tracció. Si a una barra cilíndrica de longitud L i secció S d'un material determinat se li aplica una força F en direcció perpendicular a la secció S , es diu que sobre la barra hi actua una *tensió normal* σ (*sigma*) i s'expressa com la força per unitat de secció segons la fórmula:

$$\sigma = \frac{F}{S}.$$

Els materials sòlids es deformen en aplicar una tensió

Per efecte d'aquesta tensió, la barra augmenta de longitud (ρL). La relació entre aquest increment i el valor inicial de la longitud es coneix com a deformació unitària ε i és un valor adimensional:

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L}$$

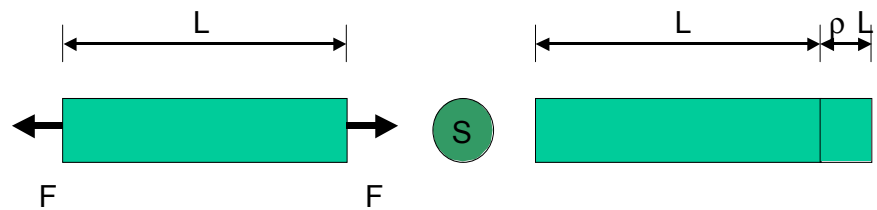


Figura 9. Assaig de tracció

Cada material té una relació entre la tensió i la deformació i en molts casos (materials elàstics) guarda una proporcionalitat directa:

$$\sigma = E \varepsilon$$

Aquesta constant de proporcionalitat E , diferent per a cada material se l'anomena *mòdul d'elasticitat*.

La relació entre la tensió i la deformació és una constant de proporcionalitat específica per a cada material (mòdul d'elasticitat)

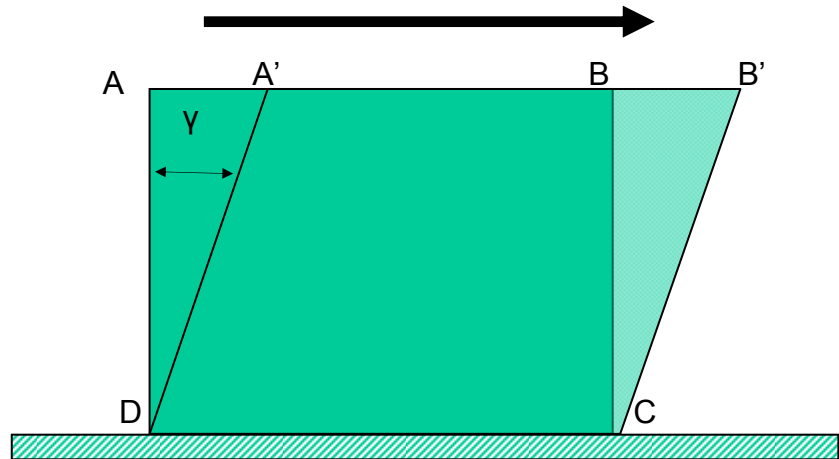


Figura 10. Assaig de cisallament d'un sòlid

El mateix assaig pot fer-se aplicant no una força perpendicular sinó tangencial, tal com es representa a la Figura 10.

El material, de dimensió ABCD, passa a tenir la dimensió A'B'CD i s'ha deformat un angle gamma (γ); aquesta deformació és finita en el cas dels sòlids.

La deformació dels líquids no és finita sinó contínua: canvia mentre dura l'aplicació de la força

Si s'aplica el mateix experiment en líquids –cal posar el líquid entre dues plaques, la inferior fixa i la superior és la que es desplaça–, el comportament és totalment diferent (Figura 11) donat que la deformació no és finita sinó que va canviant amb el temps que dura l'aplicació de la força.

L'element inicial ABCD passa per les fases A'B'CD i després A''B''CD i posteriorment A'''B'''CD i així successivament.

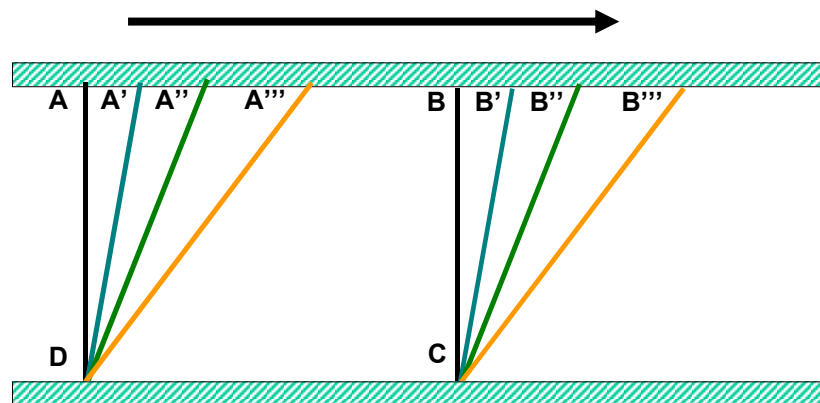


Figura 11. Assaig de cisallament d'un líquid

Aquest comportament és típic dels fluids i per analitzar-lo cal introduir la variable temps, amb la qual cosa apareix la *velocitat de deformació angular* ($\dot{\gamma}$ [1/s]), definida com la variació de la deformació angular amb el temps, d'acord a la fórmula:

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt}$$

la qual es mesura com un angle per unitat de temps (1/s)

La Figura 12 representa un diagrama de velocitats en el procés de deformació d'un fluid.

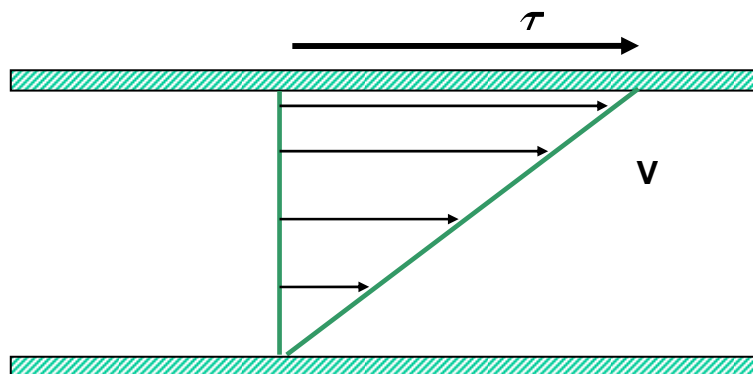


Figura 12. Diagrama de velocitats de deformació d'un fluid

L'aigua és un fluid newtonià: la relació entre la tensió de cisallament τ i la velocitat de deformació $\dot{\gamma}$ és constant

Així, en aplicar una força tangencial, els fluids pateixen una deformació contínua. És característica una relació entre la tensió de cisallament aplicada τ i la velocitat de deformació $\dot{\gamma}$. Quan aquesta relació té una proporcionalitat directa ($\tau = \eta \dot{\gamma}$) com passa a l'aigua, solucions aquoses i l'aire, es parla de fluids de tipus newtonià.

La viscositat (η) és la constant de proporcionalitat entre la tensió de cisallament τ i la velocitat de deformació $\dot{\gamma}$

La constant de proporcionalitat η rep el nom de viscositat, d'acord a la fórmula:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

i s'expressa en unitats poise (p), habitualment en la centèsima part, centipoise (cp) i té una dimensió de:

$$\frac{\text{dina} \times \text{seg}}{\text{cm}^2}$$

d'acord a la fórmula:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} = \frac{\text{tensió cisallament}}{\text{velocitat deformació}} = \frac{\text{dines/cm}^2}{1/\text{seg}} = \frac{\text{dines} \times \text{seg}}{\text{cm}^2} = 1 \text{ poise (p)}.$$

5.5.2. Reograma

Un reograma és la representació gràfica de la relació entre la tensió de cisallament (τ) i la velocitat de deformació angular ($\dot{\gamma}$), tal com es pot veure a la Figura 13.

La representació gràfica d'un fluid newtonià en un reograma correspon a una recta, el pendent de la qual representa la viscositat

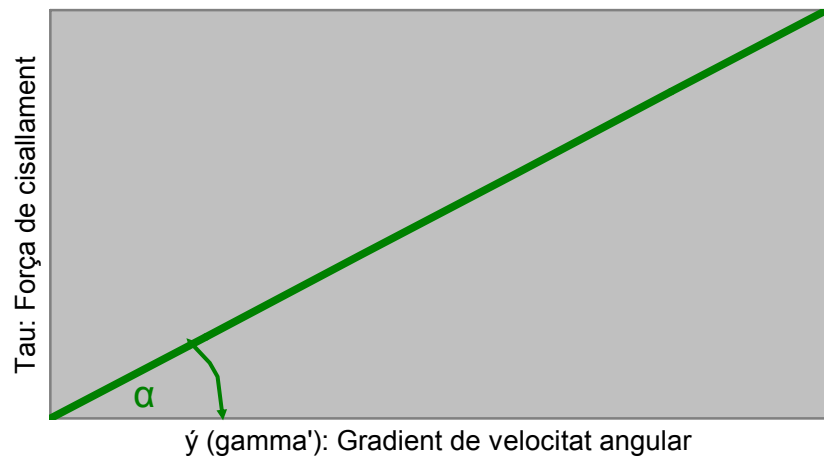


Figura 13. Reograma d'un fluid newtonià

Quan un líquid obeeix la llei de Newton –com el cas de l'aigua–, hi ha proporció entre la tensió aplicada (τ) i la velocitat de deformació ($\dot{\gamma}$). La constant que defineix aquesta proporció és la viscositat η .

En aquest cas $\tau = \eta \dot{\gamma}$ i el reograma és una línia recta; la viscositat (η) correspon al pendent de la recta:

$$\eta = \text{tangent } \alpha = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$$

Quan la relació entre la força de cisallament i la velocitat de deformació angular no és lineal es parla de fluids no newtonians. Entre aquests cal distingir els fluids plàstics, pseudoplàstics i dilatants, els reogrames dels quals es representen a la Figura 14. Cadascun d'ells obeeix a una equació matemàtica determinada.

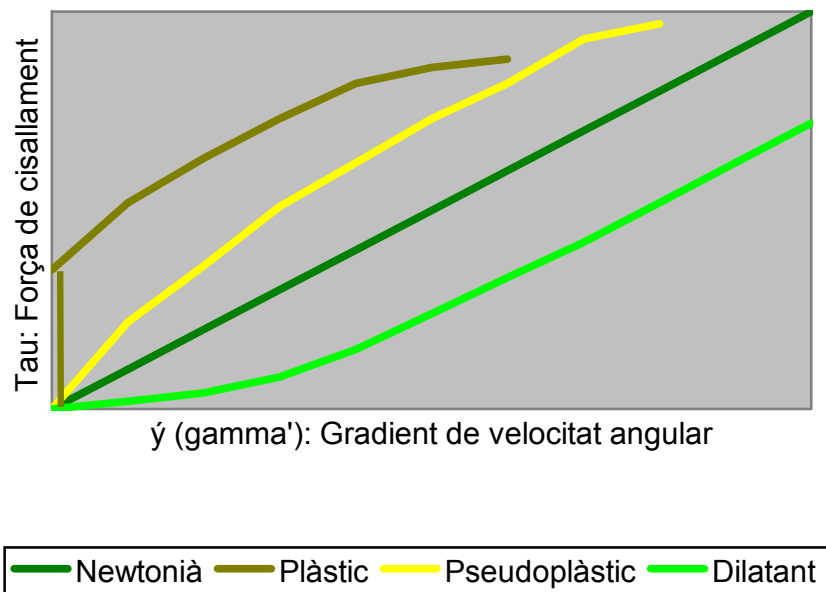


Figura 14. Representació dels fluids segons la viscositat

Els fluids no newtonians pseudoplàstics s'adiuen a la llei de potència d'Ostwald d'acord a la fórmula:
 $\tau = k \dot{\gamma}^n$
en la que n és l'índex de comportament no newtonià i k és l'índex de consistència

En el cas dels fluids no newtonians, com és el líquid sinovial, la viscositat varia amb la velocitat de deformació i per a una velocitat de deformació es defineix la *viscositat aparent*. En el cas dels fluids pseudoplàstics, la viscositat aparent disminueix amb la velocitat de deformació d'acord a un model anomenat *llei de potència d'Ostwald*, la qual s'adiu a la següent fórmula matemàtica:

$$\tau = k \dot{\gamma}^n$$

en la que *n* representa l'índex de comportament no newtonià del fluid i *k* l'índex de consistència.

Els fluids newtonians tenen un índex $n = 1$. Quan n té un valor entre 0 i 1, els líquids són pseudoplàstics (Figura 15); quan n és superior a 1, són dilatants.

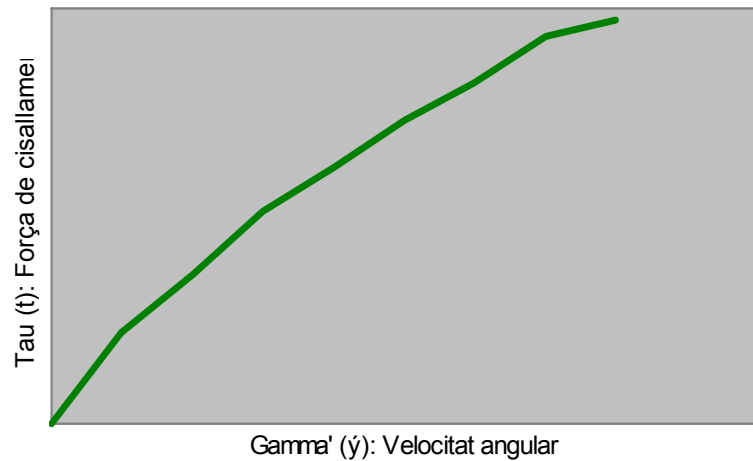


Figura 15. Reograma d'un fluid pseudoplàstic

La transformació de l'equació de la *lleï de potència d'Ostwald* en un sistema logarítmic obeeix a la fórmula:

$$\log \tau = \log k + n \log \dot{\gamma}$$

La representació en gràfica logarítmica de la *lleï de potència d'Ostwald* es pot veure a la Figura 16.

La representació gràfica logarítmica d'un fluid pseudoplàstic correspon a una recta

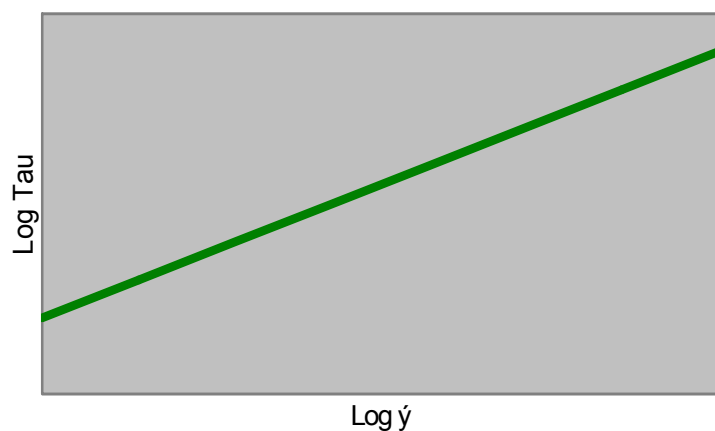


Figura 16. Reograma logarítmic d'un fluid pseudoplàstic

5.6. Els diferents viscosímetres

Els viscosímetres mesuren la viscositat a partir de la tensió de cisallament τ i la velocitat de deformació $\dot{\gamma}$

Per a l'anàlisi del comportament reològic de qualsevol fluid cal determinar la *tensió de cisallament* (τ) aplicada i la *velocitat de deformació* ($\dot{\gamma}$). La relació entre ambdues magnituds és la *viscositat aparent* (η_{ap}). Són instruments amb un sistema capaç de variar la velocitat de deformació i un altre que permet mesurar la tensió aplicada a cada velocitat. Cal que el dispositiu tingui un sistema que permeti mantenir la temperatura constant donada la variabilitat de la viscositat segons la temperatura. Es classifiquen en:

- **Capil·lars**, utilitzats normalment per a l'estudi dels fluids de tipus newtonià. El fluid es fa passar per un tub capil·lar. N'hi ha de diferents tipus com el d'Ostwald, Cannon, Fenske, Ficca, Hess i Harkness. Per al càlcul de la viscositat es fa servir la llei de Poiseuille.

- **Rotatoris**: una part mòbil gira entorn d'un eix. Es subdivideixen en:

- **De cilindres coaxials**: el líquid a estudiar es disposa entre dos cilindres; el més extern és mòbil i el més intern és fix i actua com a eix.

- **De conus-plat**. El plat és fix i el conus és l'element mòbil; entre ambdós es disposa el líquid per analitzar. N'hi ha de diferents tipus: microviscosímetre de Wells-Brookfield, Haakke, Contrave i Ferranti, idoni per a l'estudi a altes velocitats de deformació.

Per al treball d'aquesta tesi s'ha utilitzat un viscosímetre Ferranti rotatori de tipus conus-plat

Per al treball d'aquesta tesi s'ha utilitzat un viscosímetre Ferranti de tipus conus-plat.

6. Corpus de la tesi

6.1. Hipòtesi

Hipòtesi:

- 1. El comportament reològic pot contribuir a classificar el líquid sinovial*
- 2. El patró bio-reològic pot ser peculiar en diferents malalties reumàtiques*
- 3. La viscositat canvia en diferents moments de l'evolució de la malaltia*

La viscositat del líquid sinovial en condicions fisiològiques és una qualitat inherent al contingut en àcid hialurònic i al grau de polimerització de les seves molècules. Clàssicament el grau d'inflamació sinovial s'ha determinat pel contingut de leucòcits al líquid sinovial. A les malalties articulars s'alteren les propietats físiques del líquid sinovial, especialment disminueix la viscositat en funció del grau d'inflamació articular. D'acord a aquestes premisses es poden establir les següents hipòtesis de treball:

1. La determinació del comportament reològic del líquid sinovial pot contribuir a classificar-lo com de naturalesa mecànica o inflamatòria.
2. El patró bioreològic del líquid sinovial pot ser peculiar en diferents malalties reumàtiques
3. La viscositat sinovial canvia en diferents moments de l'evolució de la malaltia.

6.2. Objectius

Objectius:

1. Determinar les característiques reològiques del líquid sinovial en diferents malalties reumàtiques

2. Analitzar la correlació de l'índex de comportament viscos n i l'índex de consistència κ amb el recompte leucocitari

3. Veure la utilitat de l'índex de comportament n com a discriminador diagnòstic

4. Comparar l'índex de comportament n en tres malalties inflamatòries

5. Determinar la congruència de valors seriatos de n en l'evolució de l'espondiloartritis

Per tal de poder confirmar aquesta hipòtesi s'ha elaborat aquesta tesi doctoral amb els següent objectius:

1. Determinar les característiques reològiques del líquid sinovial de malalts amb diferents malalties reumàtiques (artritis idiopàtica juvenil, artritis reumatoide, malalties microcristal·lines –gota i condrocalcinosi-, espondiloartritis, artrosi i artritis indiferenciades) per mirar de definir un patró bioreològic.

2. Analitzar si el paràmetre principal n (índex de comportament viscos del fluid) i el paràmetre secundari κ (índex de consistència del fluid) de la corba reològica estan correlacionats amb la xifra de leucòcits, el principal determinant de la característica inflamatòria o mecànica del líquid sinovial.

3. Veure la utilitat del paràmetre principal n com a discriminador diagnòstic per distingir els líquids inflamatoris dels mecànics.

4. Comparar detalladament el valor del paràmetre n en tres malalties inflamatòries escollides: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis.

5. Determinar la congruència dels valors seriatos obtinguts de dos malalts amb espondiloartritis en diferents moments d'evolució de la malaltia.

6.3. Material i mètodes

6.3.1. Obtenció de les mostres

*Material:
41 mostres de lí-
quid sinovial de
36 malalts amb
diferents malalti-
es reumàtiques*

Per artrocentesi convencional s'obtingueren 41 mostres de líquid sinovial del genoll de 36 malalts amb diferents malalties reumàtiques, inflamatòries i no inflamatòries, atesos a la Secció de Reumatologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona.

6.3.2. Anàlisi citològica

*Mètode:
anàlisi citològi-
ca estàndard
en una càmera
de Fusch-
Rosenthal*

Una mostra alíquota de cada líquid, a la que s'hi afegia una gota d'heparina com anticoagulant, fou processada seguint el protocol estàndard del laboratori d'Anatomia Patològica; per al recompte cel·lular absolut manual s'utilitzà una càmera de Fusch-Rosenthal de 0,2 mm de profunditat; per al recompte leucocitari diferencial, després de centrifugar el líquid a 1.500 rpm durant 8 minuts, s'efectuaven dues extensions fixades en alcohol de 96° i tenyides amb la tinció de Papanicolau.

6.3.3. Anàlisi reològica

Anàlisi reològica amb un viscosímetre de Ferranti-Shirley

Una segona mostra alíquota del mateix líquid era processada per a l'anàlisi de la viscositat en un reòmetre Ferranti-Shirley de tipus conus-plat (Figura 17).



Figura 17. Viscosímetre de Ferranti-Shirley de conus-plat

Després de posar una petita quantitat de líquid sinovial entre el conus i el plat, aquest començava a girar fins a 1.000 rpm i després es parava

La temperatura de l'experiment es mantenia a 37°C mercès a un circuit hidràulic termostàtic; el conus de l'aparell és mòbil i l'angle ϵ format entre la generatriu del conus i el plat és molt petit ($0,3^\circ < \epsilon < 0,4^\circ$). Una petita quantitat de líquid es col·locava entre el conus i el plat mirant de que no quedés cap bombolla d'aire. A continuació es posava en marxa l'aparell i el conus començava a girar progressivament fins assolir les 1.000 revolucions per minut, per després disminuir la velocitat angular fins que es parava, de tal manera que permetia mesurar la *tensió de cisallament* i la *velocitat de deformació*.

Per mitjà de transductors, els corresponents senyals es registren en un sistema de coordenades

El parell de forces aplicat sobre el conus i la seva velocitat es transmetia per mitjà de transductors i els seus senyals eren registrats en un sistema de coordenades cartesianes que permetia obtenir un traçat, el reograma.

A la Figura 18 es pot veure un reograma corresponent a un líquid de tipus inflamatori i la Figura 19 es representa el reograma d'un líquid de tipus inflamatori.



Figura 18. Reograma d'un líquid sinovial de tipus inflamatori

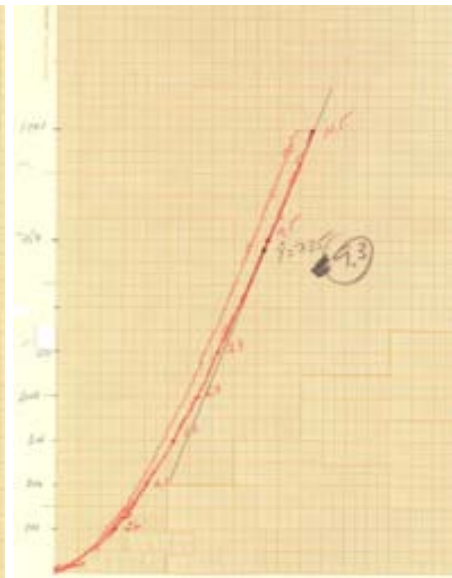


Figura 19. Reograma d'un líquid sinovial de tipus mecànic

L'anàlisi paramètrica dels dos traçats hauria de permetre distingir un líquid mecànic d'un altre inflamatori

La diferència rau en la part inicial (basal) del traçat a partir de les coordenades 0; en el primer cas (líquid inflamatori) és quasi rectilíni mentre que en el segon cas (líquid mecànic) descriu una lleu curvatura. L'anàlisi paramètrica dels dos traçats els caracteritza i permet distingir els dos tipus de líquid.

El líquid sinovial és pseudoplàstic: la viscositat disminueix amb la velocitat de deformació

Segons els coneixements de física (veure apartat 5.5.2), és conegut que el comportament reològic del líquid sinovial és de tipus no newtonià, és a dir, la seva viscositat disminueix amb la velocitat de deformació (tipus pseudoplàstic), d'acord a la llei de potència d'Ostwald.

$$\tau = k \dot{\gamma}^n$$

El reograma es defineix per dos paràmetres: l'índex de comportament (n) i l'índex de consistència (κ)

Per cada reograma obtingut, una estimació lineal per ajustament de mínims quadrats calculava la línia recta que millor s'ajustava a les dades i abocava a l'obtenció dels dos valors esmentats: n (índex de comportament no newtonià) i κ (índex de consistència), el primer dels quals és indicatiu del comportament no newtonià del líquid sinovial.

6.3.4. Magnituds i fórmules

Els símbols i magnituds utilitzats en aquest estudi amb el viscosímetre de conus-plat Ferranti-Shirley són els següents:

- Ω (*omega*): revolucions per minut.
- τ (*tau*): tensió de cisallament (dines/cm²).
- $\dot{\gamma}$ (*gamma*): velocitat de deformació angular (1/seg).
- A: valor lineal en cm de l'abscissa.
- L: magnitud lineal calculada.
- η_{ap} (*eta_{ap}*): Viscositat aparent.
- μ_t (viscositat aparent tangencial final).

I les fórmules que les relacionen són les següents:

- $\tau = K \dot{\gamma}^n$ (Llei de comportament de fluids pseudoplàstics).
- $\log \tau = \log K + n \log \dot{\gamma}$ (fórmula log. de l'anterior).
- $\eta_{ap} = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \times 100$ cp (centipoises) (viscositat aparent)
- $\mu_t = \frac{\tau^{(1000)} - \tau^{(750)}}{16.304 - 12.228}$ (viscositat aparent tangencial)
- $\dot{\gamma} = 16,34 \times \Omega$
- $L = \frac{A \times 100}{32}$
- $\tau = 22,61 \times L \times r_{(x1)}$

6.3.5. Identificació de mostres i variables

Cada líquid sinovial s'ha identificat amb les dades clíniques i de laboratori fonamentals (diagnòstic i recompte leucocitari), com també amb les coordenades del reograma a 100, 200, 300, 400, 500, 750 i 1.000 rpm

Cada líquid sinovial s'ha identificat amb el nom del malalt, número d'història clínica i data de recollida de la mostra, com també l'edat, sexe, diagnòstic, recomptes absoluts de leucòcits, polinuclears, limfòcits i monòcits, i presència o absència de microcristalls.

Del traçat ascendent de cada corba obtinguda s'ha determinat 7 punts corresponents als valors d'abscissa dels punts d'ordenada a 100, 200, 300, 400, 500, 750 i 1.000 rpm, com també les coordenades del punt tangencial on la corba inicial es transformava en una recta. Els valors s'han anotat en un full de càlcul Excel i s'ha procedit a fer els càlculs matemàtics esmentats.

6.3.6. Definició de variables

Característiques del malalt

- Edat
- Sexe

Característiques del líquid sinovial

- Leucòcits
- Polinuclears
- Limfòcits
- Monòcits
- Diagnòstic:
 1. Artritis idiopàtica juvenil (AIJ)
 2. Artritis reumatoide (AR)
 3. Artritis microcristal·lina (CRT)
 4. Espondiloartritis (EA)
 5. Artrosi (OSI)
 6. Artritis indiferenciada (IND)

- Sis diferents tipus d'artritis:*
1. *Idiopàtica juvenil*
 2. *Reumatoide*
 3. *Microcristal·lina*
 4. *Espondiloartritis*
 5. *Artrosi*
 6. *Indiferenciada*

Característiques de la corba de viscositat definida pel líquid sinovial

- n (índex de comportament no newtonià del fluid)
- κ (índex de consistència del fluid)
- \acute{y} (punt d'inici de la recta al reograma)
- η_t (viscositat tangencial)

6.3.7. Variables addicionals

Altres variables definides son:

- *Leu 2000*: indicador del nombre de leucòcits per diferenciar els líquids mecànics dels inflamatoris; aquesta variable pren el valor 1 si el líquid té menys de 2.000 leucòcits per mm^3 (líquid mecànic) que l'indicat al nom de la variable.
- *Mec 68*: indicador que el paràmetre n és menor que 0,6888 (per aproximació: $\approx 0,69$).

6.3.8. Mètodes estadístics

El recompte leucocitari s'ha relacionat amb la resta de variables

Per a totes les variables d'interès, en primer lloc s'han calculat els estadístics descriptius. Per a les variables quantitatives s'ha calculat la mitjana, el percentil 25 (valor per sota del qual hi ha el 25% dels individus), mediana (valor per sota del qual hi ha el 50% dels individus), percentil 75 (valor per sota del qual hi ha el 75% dels individus), mínim, màxim i desviació estàndard. Per a les variables qualitatives es mostra la taula de freqüències per a totes les categories.

Pel que fa a l'anàlisi estadística, s'ha utilitzat tècniques no paramètriques per a la comparació de grups, càlcul de coeficients de correlació per quantificar el grau d'associació lineal entre variable quantitatives i anàlisi de sensibilitat i especificitat mitjançant corbes ROC de discriminació diagnòstica.

Anàlisi estadística descriptiva uni i bifactorial relacionant el recompte leucocitari amb la resta

Quant als resultats, en primer lloc es presenta l'estadística descriptiva de variables úniques i després l'anàlisi de dues variables, ja que bàsicament l'interès rau en la relació de la variable "recompte de leucòcits" amb la resta. Per tots els resultats s'han inclòs els corresponents gràfics per a fer més entenedors els resultats obtinguts.

Les anàlisis s'han fet amb el programari estadístic SPSS 13.0 i les decisions s'han pres amb un nivell de significació del 5%.

6.4. Resultats

6.4.1. Anàlisi estadística univariable

En aquest apartat es presenten tots els estadístics descriptius de les variables que s'usen en les anàlisis posteriors. A la Taula 5 es representen les variables demogràfiques de l'edat, sexe, diagnòstic i tipus de líquid (inflamatori o mecànic) en funció del recompte leucocitari (menor o major de 2.000/mm³, respectivament).

Taula 5. Variables demogràfiques: edat, sexe, diagnòstic i tipus de líquid

Edat	Estadístic	Anys	Diagnòstic	Nombre	%
	Mitjana	50,6	Artritis idiopàtica juvenil (AIJ)	4	9,8%
	Percentil 25	46	Artritis reumatoide (AR)	4	9,8%
	Mediana	55	Artritis microcristal·lines (CRT)	4	9,8%
	Percentil 75	60	Espondiloartritis (EA)	9	22%
	Mínima	8	Artrosi (OSI)	11	26,8%
	Màxima	84	Artritis indiferenciada (IND)	9	22,0%
	Desviació típica	19,4	Total	41	100,0%

Sexe	Nombre	%
Home	18	43,9%
Dona	23	56,1%
Total	41	100,0%

Tipus de líquid (leu 2000)	Nombre	%
Inflamatori	23	56,1%
Mecànic	18	43,9%
Total	41	100,0%

La Taula 6 resumeix les variables leucocitàries que inclouen els recomptes absoluts de leucòcits, polinuclears, limfòcits i monòcits. Per a les variables del recompte diferencial hi ha un total de 16 valors que manquen, degut a que el laboratori d'anatomia patològica no proporcionava els recomptes diferencials dels líquids mecànics (poc cel·lulars).

Taula 6. Variables leucocitàries. Recomptes absoluts de leucòcits, polinuclears, limfòcits i monòcits

Estadístic	Leu/mm³	Pol/mm³	Lim/mm³	Mon/mm³
Mitjana	5314,6	5056,1	899,1	1180,0
Percentil 25	240,0	1286,0	141,0	644,0
Mediana	3280,0	3552,0	835,0	1000,0
Percentil 75	6480,0	6589,0	1229,0	1728,0
Mínima	80,0	504,0	18,0	192,0
Màxima	28480,0	22446,0	3686,0	3100,0
Desviació típica	7080,3	5387,5	881,2	766,9

*Paràmetres fonamentals del reograma analitzats:
n (índex de comportament no newtonià)
i κ (índex de consistència)*

A la Taula 7 queden representades les variables corresponents als paràmetres fonamentals del reograma:

- n (índex de comportament no newtonià del fluid)
- κ (índex de consistència del fluid)

Taula 7. Variables dels paràmetres fonamentals del reograma: n (índex de comportament no newtonià) i κ (índex de consistència)

Índex de comportament (n) i de consistència (κ)	n	κ
Mitjana	0,710	0,780
Percentil 25	0,666	0,305
Mediana	0,701	0,571
Percentil 75	0,750	1,151
Mínima	0,562	0,076
Màxima	0,878	3,592
Desviació típica	0,074	0,682

6.4.2. Anàlisi estadística bivariàble

En aquest apartat s'expressen els resultats demogràfics en taules i gràfics de caixa que permeten relacionar les variables del fitxer de dues en dues.

- **Edat i sexe**

L'edat mitjana de la submostra de dones i homes (Taula 8 i Figura 20) no és diferent però el 25% de les dones més joves tenen una edat molt més baixa que la resta (els valors allunyats per aquesta submostra corresponen al diagnòstic d'artritis idiopàtica juvenil).

Taula 8. Variables edat i sexe

Estadístic	Home	Dona
Mitjana	52,4	49,2
Percentil 25	45,0	47,0
Mediana	55,5	52,0
Percentil 75	60,0	61,0
Mínima	21,0	8,0
Màxima	84,0	83
Desviació típica	15,1	22,4
N vàlida	18	23

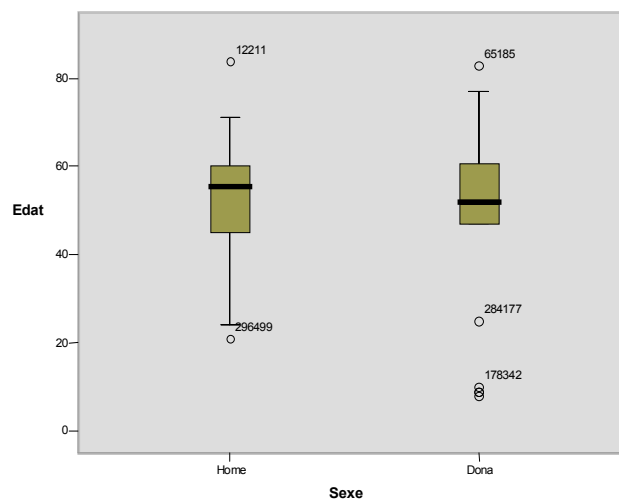


Figura 20. Variables edat i sexe

• Edat i diagnòstic

La Figura 21 fa referència a les variables edat i diagnòstics segons diferents tipus d'artritis: idiopàtica juvenil (AIJ), reumatoide (AR), microcristal·lina (CRT), espondiloartritis (EA), artrosi (OSI) i indiferenciada (IND).

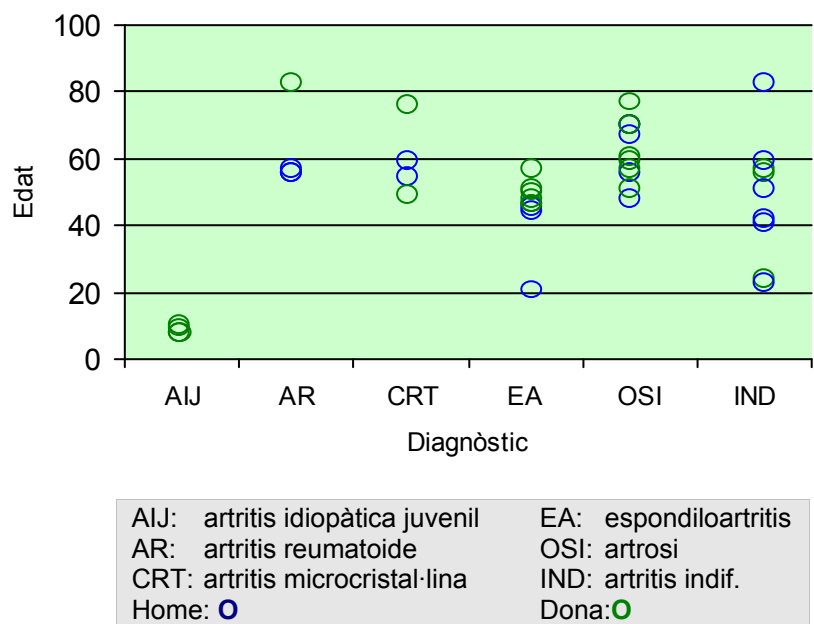


Figura 21. Variables edat i diagnòstic

En aquest gràfic s'observa que les edats més grans corresponen a malalts amb artritis reumatoide (AR), microcristal·lina (CRT) i artrosi (OSI) –com cal esperar per l'epidemiologia-. Les edats més joves corresponen a nens amb artritis idiopàtica juvenil (AIJ). La major dispersió d'edat correspon al diagnòstic d'artritis indiferenciada (IND), un caaix de sastre on s'inclouen aquelles artritis pendents d'un diagnòstic més precís.

- Nombre de leucòcits i diagnòstic

La Taula 9 i la Figura 22 representen el nombre de leucòcits per mm^3 segons els diferents diagnòstics.

Taula 9. Variables leucòcits i diagnòstic agrupat en 6 categories

	Mitjana	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mín.	Màx.	Desv. est.	N vàlid
AIJ	4122,5	3175,0	4215,0	5070,0	2400,0	5660,0	1352,5	4
AR	4380,0	2960,0	4560,0	5800,0	1920,0	6480,0	1928,1	4
CRT	10240,0	3200,0	8840,0	17280,0	240,0	23040,0	9697,5	4
EA	12800,0	7040,0	8640,0	18240,0	1840,0	28480,0	9252,2	9
OSI	46,3	80,0	240,0	240,0	80,0	880,0	225,1	11
IND	2780,0	320,0	2560,0	3500,0	80,0	9280,0	2963,3	9

AIJ (artritis idiopàtica juvenil), AR (artritis reumatoide), CRT (artritis microcristal·lina), EA (espondiloartritis), OSI (artrosi) i IND (artritis indiferenciada).

Hi ha una gran dispersió dels recomptes leucocitaris dels líquids sinovials de malalts amb artritis microcristal·lina (CRT) i espondiloartritis (EA)

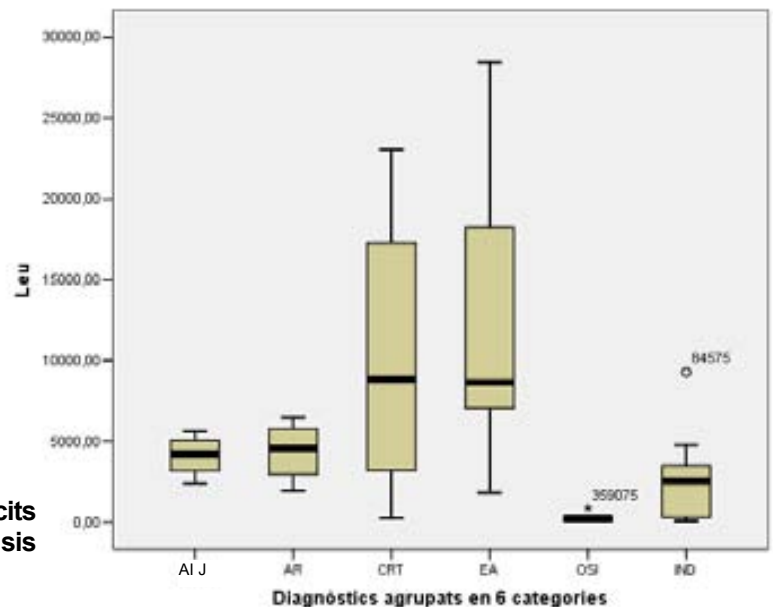


Figura 22. Variables leucòcits i diagnòstic agrupats en sis categories

Per definició, els líquids sinovials de malalts amb artrosi (OSI) tenen un recompte inferior als 2.000 leucòcits per mm^3 , per la qual cosa la seva representació en el diagrama de caixes és ínfima. La mitjana aritmètica dels recomptes de líquids de malalts amb artritis idiopàtica juvenil (AIJ) i artritis reumatoide (AR) és molt similar i molt inferior a la dels recomptes de líquids corresponents a malalties microcristal·lines (CRT) i espondiloartritis (EA), la dispersió dels quals és major, com també una mediana significativament més alta.

A la Taula 10 hi figura l'estadístic de contrast de medianes per la prova de Kruskal-Wallis.

Taula 10. Prova de Kruskal-Wallis. Estadístic de contrast de medianes de la xifra de leucòcits

<i>Estadístics de contrast</i>	<i>Leu</i>
Khi quadrat	25,96
Graus de llibertat	5
Significació assintòtica	0,00

- **Viscositat aparent**

La viscositat aparent disminueix en augmentar la velocitat de deformació (rpm) i és major en els líquids mecànics i menor en els líquids inflamatoris

El líquid sinovial és de tipus pseudoplàstic i el seu comportament reològic disminueix amb la velocitat de deformació ($\dot{\gamma}$). A la Figura 23 es representa la viscositat aparent (η_{ap}) dels líquids mecànics i inflamatoris per cada valor de velocitat de deformació, des de les 100 rpm (1.630,4 $1/\text{seg}$) fins a les 1.000 rpm (16.304 $1/\text{seg}$). Com es pot observar, el traçat de les corbes és divergent per als valors baixos (100-200 rpm) i quasi convergeixen en arribar a les 1.000 rpm. Els valors promig de la viscositat aparent dels líquids inflamatoris és inferior a la dels mecànics.

Aquest comportament pseudoplàstic s'ha modelat d'acord a la *lleï de potència d'Ostwald* (veure apartat 5.5.2), la qual s'adiu a la següent fórmula matemàtica o a la seva expressió logarítmica:

$$\tau = k \dot{\gamma}^n \quad \log \tau = \log k + n \log \dot{\gamma}$$

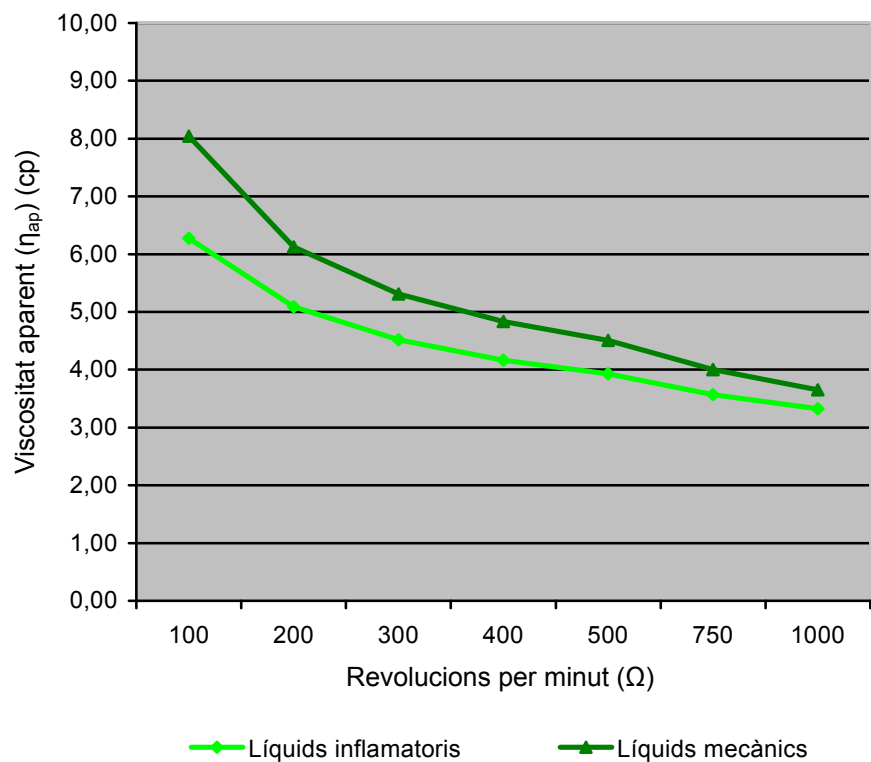


Figura 23. Viscositat aparent dels líquids mecànics i inflamatoris a diferents velocitats de deformació

La representació gràfica d'aquesta correlació obtinguda en l'estudi per cadascun dels líquids analitzats queda representada a la Figura 24, en la que $\log \tau$ és a l'eix d'ordenades i $\log \dot{\gamma}$ a l'eix d'abscisses.

Per a cada líquid sinovial s'ha trobat una correlació lineal entre el log de la tensió de cisallament ($\log \tau$) i el log de la velocitat de deformació ($\log \dot{\gamma}$)

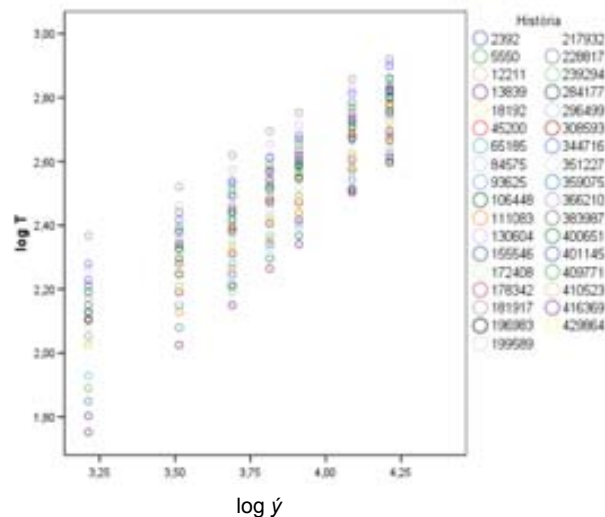


Figura 24. Representació gràfica de la relació entre el $\log \tau$ i $\log \dot{\gamma}$ per cada líquid sinovial

La correlació de Pearson de cadascun dels líquids sinovials analitzats ha oscil·lat entre un valor mínim de 0,987 i un valor màxim de 1; de tots ells la correlació és significativa bilateral per a un nivell de $p < 0,01$.

Pel que fa als resultats del model conjunt per a tots els líquids, és a la Taula 11. Com es pot observar, el *pendent mitjà* (estimador) per a tots els líquids és de 0,69 amb un interval de confiança del 95% [0,65-0,74].

Taula 11. Correlació $\log \tau$ i $\log \dot{\gamma}$ dels líquids sinovials analitzats

Efecte	Estimador	Error estàndard	DF	Valor t	Pr > t	Alfa	Inf	Sup
Intercepció	-0,18	0,08	34	-2,24	0,0320	0,05	-0,35	-0,01
log G	0,69	0,02	209	31,70	<0,0001	0,05	0,65	0,74

- **Índex de comportament (n) i diagnòstic**

La Taula 12 i la Figura 25 expressen els resultats de la relació entre el paràmetre n (*índex de comportament*) i el diagnòstic.

Taula 12. Índex de comportament (n) i diagnòstic

		Mitjana	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mín.	Màx.	Desv. est.	N vàlid
n	AIJ	0,668	0,643	0,660	0,692	0,643	0,708	0,031	4
	AR	0,716	0,680	0,719	0,751	0,672	0,752	0,042	4
	CRT	0,717	0,669	0,702	0,765	0,644	0,820	0,074	4
	EA	0,780	0,737	0,796	0,814	0,682	0,864	0,064	9
	OSI	0,681	0,641	0,679	0,703	0,615	0,774	0,047	11
	IND	0,690	0,609	0,715	0,722	0,562	0,878	0,098	9

L'índex de comportament n és més alt ($>0,7$) als líquids sinovials de malalties inflamatòries, excepte a l'artritis idiopàtica juvenil

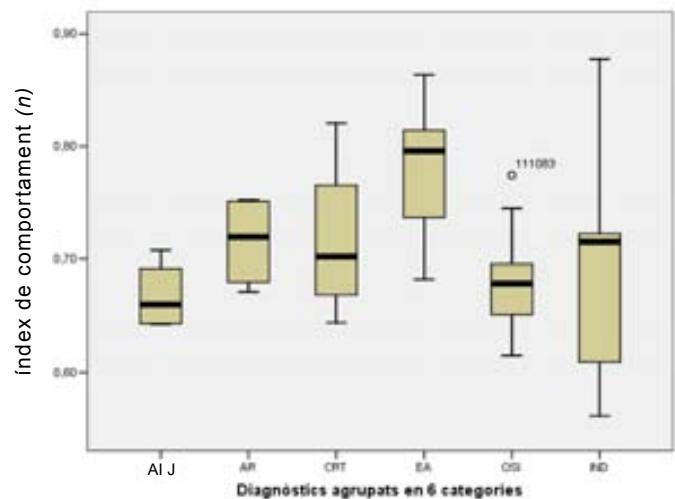


Figura 25. Índex de comportament (n) i diagnòstic

En terme mig, els valors de n són més alts ($>0,7$) als líquid sinovials corresponents a malalties inflamatòries (artritis reumatoide, microcristal·lines i espondiloartritis), excepte a l'artritis idiopàtica juvenil ($n=0,668$). En canvi, el valor de n als líquids artròsics és inferior a 0,7, com també ho és a les artritis indiferenciades. Aquest grup té una ampla dispersió de valors degut a que s'hi han inclòs líquids de diferents malalties encara no diagnosticades.

- Índex de consistència (k) i diagnòstic

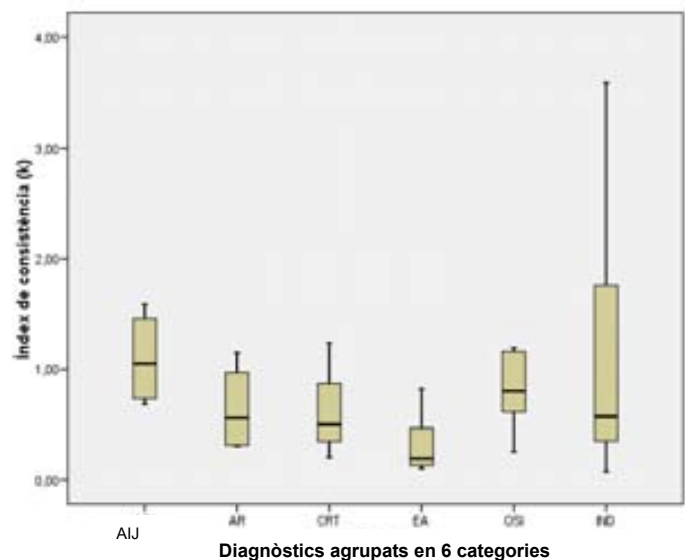
La Taula 13 i la Figura 26 expressen els resultats de la relació entre el paràmetre k (*índex de consistència*) i el diagnòstic.

Taula 13. Índex de consistència k i diagnòstic

		Mitjana	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínim	Màxim	Desviació estàndard	N vàlid
k	AIJ	1,093	0,759	1,051	1,385	0,683	1,589	0,432	4
	AR	0,643	0,322	0,558	0,879	0,305	1,151	0,405	4
	CRT	0,611	0,423	0,498	0,686	0,206	1,242	0,443	4
	EA	0,319	0,133	0,196	0,468	0,103	0,821	0,249	9
	OSI	0,837	0,612	0,801	1,163	0,255	1,197	0,330	11
	IND	1,170	0,353	0,571	1,759	0,076	3,592	1,197	9

L'índex de consistència k és més baix als líquids sinovials de malalties inflamatòries excepte a l'artritis idiopàtica juvenil

Figura 26. Índex de consistència k i diagnòstic



Tal com es pot observar, els valors de l'índex de consistència k , en terme mig, són més baixos als líquids sinovials corresponents a malalties inflamatòries excepte a l'artritis idiopàtica juvenil. En canvi, el valor de k als líquids artròtics, a les artritis indiferenciades i a l'artritis idiopàtica juvenil és més alt.

En altres paraules, l'índex de consistència k guarda una correlació inversa amb l'índex de comportament n , tant per als líquids inflamatoris com per als de tipus mecànic, tal com es pot veure a la Figura 27.

Hi ha una correlació inversa entre l'índex de comportament n i l'índex de consistència k

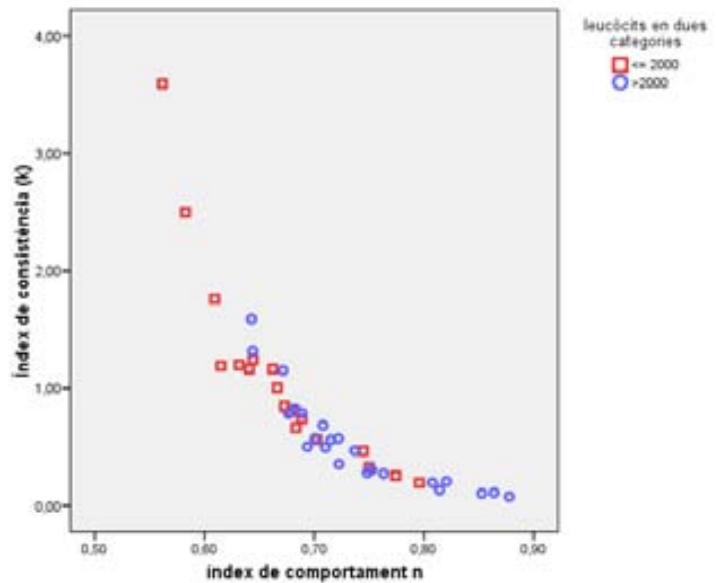


Figura 27. Correlació entre l'índex de comportament (n) i l'índex de consistència (k) dels líquids inflamatoris ($leu > 2000$) i no inflamatoris ($leu < 2000$)

- **Recomptes cel·lulars**

Els recomptes de leucòcits, polinuclears, limfòcits i monòcits (variables *Leu*, *Pol*, *Lim* i *Mon*) estan relacionats de forma diferent. L'associació lineal més intensa és entre *Leu* i *Pol* (coeficient de correlació: $r = 0,991$) mentre que l'associació lineal entre *Leu* i *Lim* o entre *Leu* i *Mon* ho és menys.

La Figura 28 representa la primera relació i la Figura 29, la segona.

Hi ha una correlació lineal entre el recompte leucocitari i el de polinuclears però no amb els recomptes limfocitari ni de monòcits

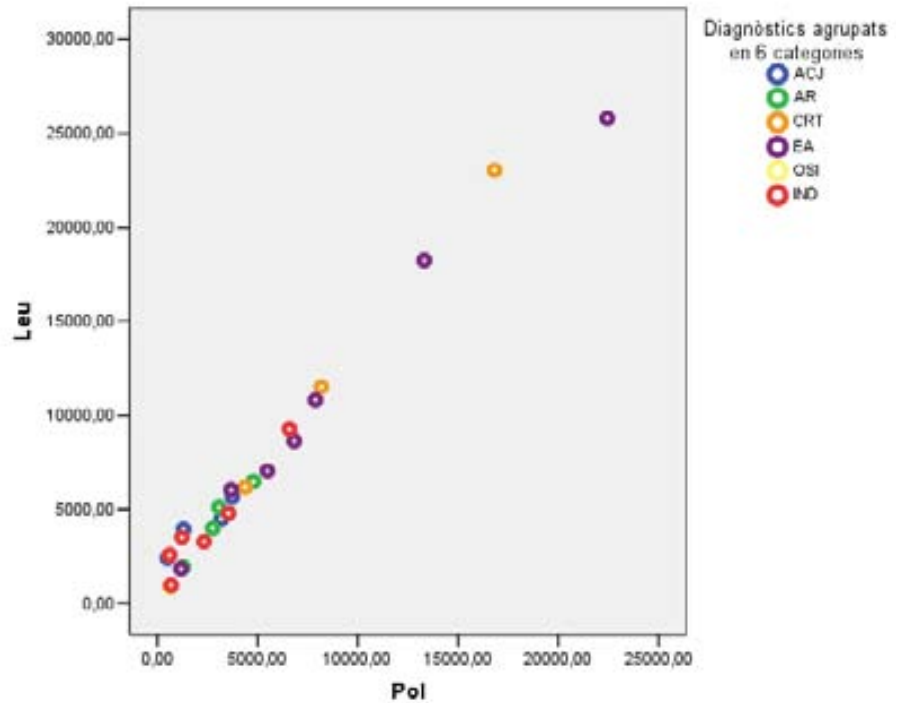


Figura 28. Correlació entre leucòcits i polinuclears

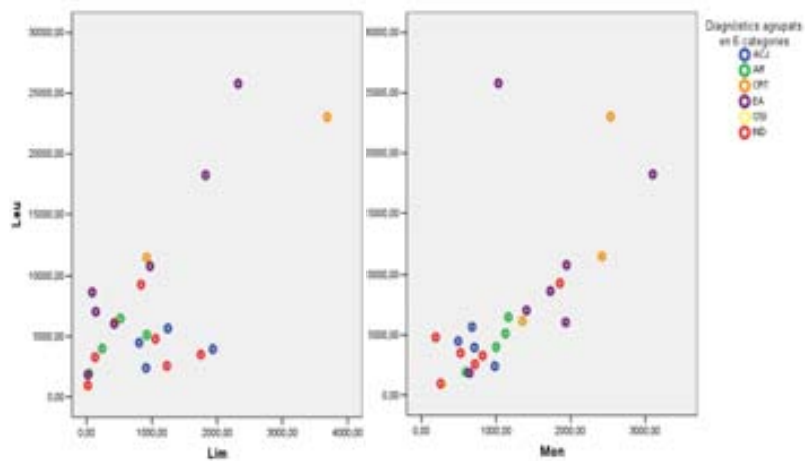


Figura 29. Correlació entre leucòcits i limfòcits (esquerre) i monòcits (dreta)

• **Paràmetres de la corba: índex de comportament (n) i índex de consistència (k) i leucòcits**

L'associació lineal entre el recompte leucocitari (*variable Leu*) i l'índex de comportament (n) i l'índex de consistència (κ) es representa a la Figura 30, on ja s'intueixen els signes oposats de les dues associacions.

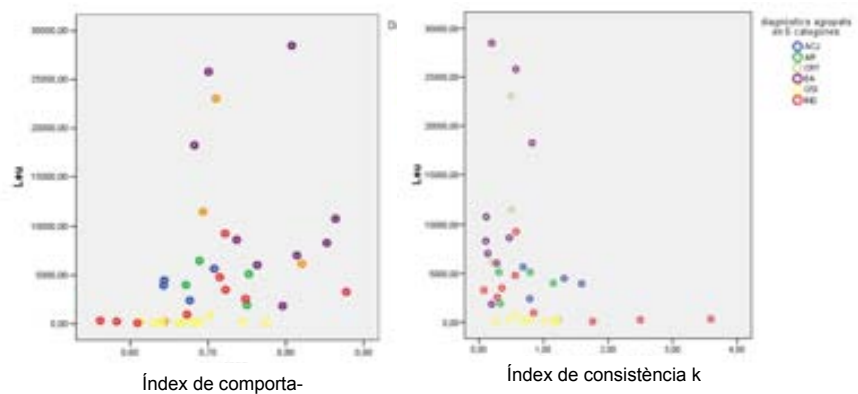


Figura 30. Associació entre leucòcits i l'índex de comportament n (esquerre) i de consistència κ (dreta)

Els recomptes leucocitaris baixos tendeixen a agrupar-se amb valors baixos de l'índex de comportament n

Com es pot veure a la gràfica de l'esquerre, els valors baixos de leucòcits (líquids mecànics) tendeixen a agrupar-se amb els valors baixos de n (índex de comportament), mentre que les xifres altes de leucòcits (líquids inflamatoris) tendeixen a agrupar-se amb valors més alts de n , tot i que hi ha una gran dispersió.

Dit d'una altra manera, com més alt és l'índex de comportament n més newtonià és el líquid, mentre que com més baix és, el líquid és més pseudoplàstic.

Pel que fa a l'índex de consistència κ , l'agrupació entre les variables és inversa.

El càlcul estadístic dels coeficients de correlació entre aquestes variables és a la Taula 14.

Taula 14. Coeficients de correlació entre leucòcits i índex de comportament (n) i de consistència (κ)

			<i>Leu</i>	<i>n</i>	<i>K</i>
Rho de Spearman	Leu	Coeficient de correlació	1,00	0,514**	-0,477**
		Grau de significació (bilateral)		0,001	0,002
		N	41	41	41
	<i>n</i>	Coeficient de correlació	0,514**	1,000	-0,983**
		Grau de significació (bilateral)	0,001		0,000
		N	41	41	41
	<i>K</i>	Coeficient de correlació	-0,477**	-0,983**	1,000**
		Grau de significació (bilateral)	0,002	0,000	
		N	41	41	41

**Correlació significativa: 0,01 (bilateral)

Hi ha una correlació positiva entre el recompte leucocitari i l'índex de comportament n

D'acord als resultats obtinguts, cal remarcar l'associació positiva entre el nombre de leucòcits i el valor de l'índex de comportament n (coeficient de correlació Rho de Spearman = 0,514 amb un grau de significació de 0,001 bilateral). I també una correlació (negativa) amb l'índex de consistència κ (Rho de Spearman = $-0,477$; grau de significació 0,002).

- **Índex de comportament n i tipus de líquid**

D'acord a la classificació de Ropes i Bauer¹⁹, es considera un líquid sinovial inflamatori quan el recompte leucocitari és superior a $2.000/\text{mm}^3$, mentre que els líquids amb recomptes de leucòcits inferiors a $2.000/\text{mm}^3$ es consideren de tipus mecànic. Aquesta distinció no deixa de ser arbitrària, com ho és el propi recompte cel·lular fet manualment, però és el que s'utilitza en la pràctica clínica com a referència.

Per aquest estudi, la variable nombre de leucòcits *Leu* s'ha transformat en l'indicador *leu 2000*, el qual pren el valor 0 quan el nombre de leucòcits és superior a $2.000/\text{mm}^3$, per definir un líquid de tipus inflamatori, mentre que el valor 1 denota un nombre de leucòcits inferior a $2.000/\text{mm}^3$ per indicar que el líquid es de tipus mecànic. A la Figura 31 es representa aquesta relació.

L'índex de comportament n dels líquids inflamatoris té un valor promig superior (0,74) al dels líquids mecànics (0,67)

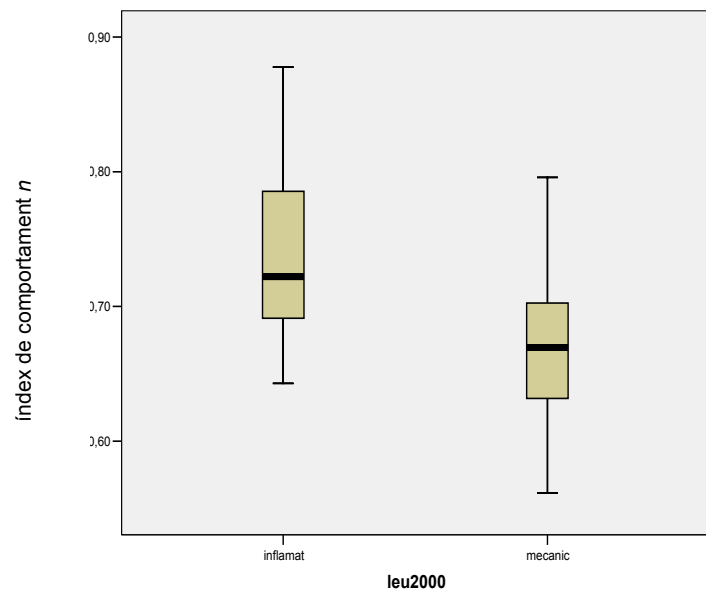


Figura 31. Índex de comportament n i tipus de líquid

A la Taula 15 hi figura el detall de les corresponents dades.

Taula 15. Índex de comportament n i tipus de líquid

n	Sexe	Leu 2000	
		inflamatori	mecànic
	Mitjana	0,740	0,672
	Percentil 25	0,689	0,632
	Mediana	0,722	0,670
	Percentil 75	0,808	0,703
	Mínima	0,643	0,562
	Màxima	0,878	0,796
	Desviació típica	0,069	0,064
	N vàlid	23	18

Per la superposició de valors obtinguda, l'índex de comportament n no és un discriminador ideal

L'índex de comportament n dels líquids inflamatoris té un valor promig superior (0,74) al dels líquids mecànics (0,67), però hi ha una clara superposició dels valors, la qual cosa no permet utilitzar el valor n com un discriminador ideal. A partir d'aquesta taula es pot fer una primera caracterització dels pacients en funció del valor del paràmetre n i el nombre de leucòcits (Taula 16).

Taula 16. Caracterització dels líquids segons l'índex de comportament n

Paràmetre n	líquids mecànics leu < 2.000/mm ³		líquids inflamatoris leu > 20.000/mm ³	
	% correctes	% incorrectes	% correctes	% incorrectes
Min_infl=0,64	35	75	100	0
P75_mec=0,70	75	25	70	30
Max_mec=0,79	100	0	20	80

Un valor de $n < 0,64$ classifica correctament el 35% dels líquids sinovials mecànics, mentre que $n > 0,79$ ho fa en el 20% dels líquids inflamatoris

D'acord amb aquests resultats, un valor de n inferior a 0,64 (valor mínim dels líquids inflamatoris) classifica correctament el 35% dels líquids sinovials mecànics, com també un valor superior a 0,79 (valor màxim dels líquids mecànics) classifica correctament el 20% dels líquids inflamatoris. Una altra manera de representar-ho és amb un diagrama de freqüències (Figura 32), on es pot veure la superposició de les corbes.

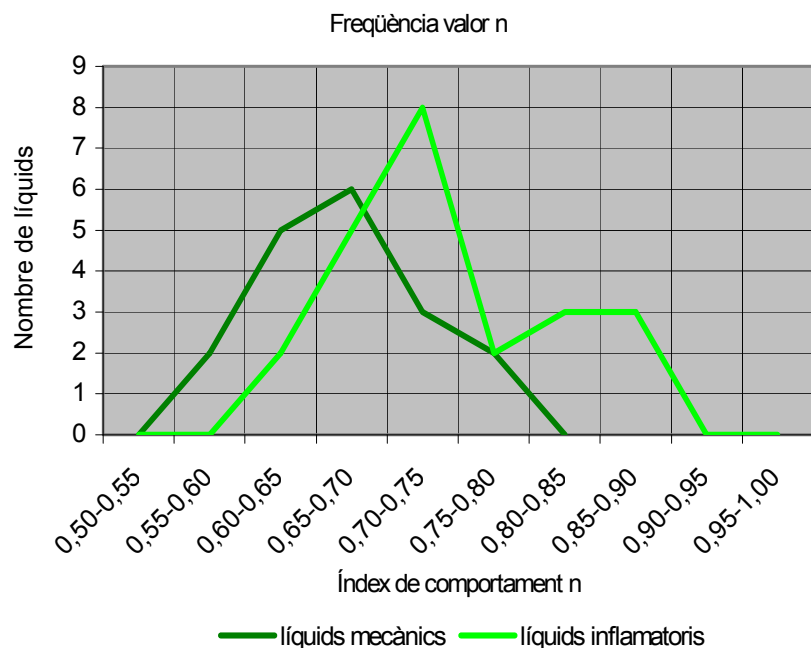


Figura 32. Diagrama de freqüències del paràmetre n corresponent als líquids mecànics o inflamatoris

Un cop vist que l'índex de comportament n no discrimina de forma perfecta els líquids mecànics dels inflamatoris, cal elaborar un model predictiu discriminadori basat en la sensibilitat i especificitat d'aquest paràmetre utilitzant una corba ROC (*receiver operating characteristic*), anomenada més pròpiament *corba de discriminació diagnòstica*⁸².

82. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143: 29-36.

En el present estudi s'obtenen les coordenades d'aquesta corba (Figura 33) segons el valors del paràmetre n per a la variable d'estat *leu 2000* indicadora del nombre de leucòcits, superior o inferior a $2.000/\text{mm}^3$ (líquid inflamatori o mecànic, respectivament).

La corba de discriminació diagnòstica permet valorar la utilitat de l'índex de comportament n com a discriminador

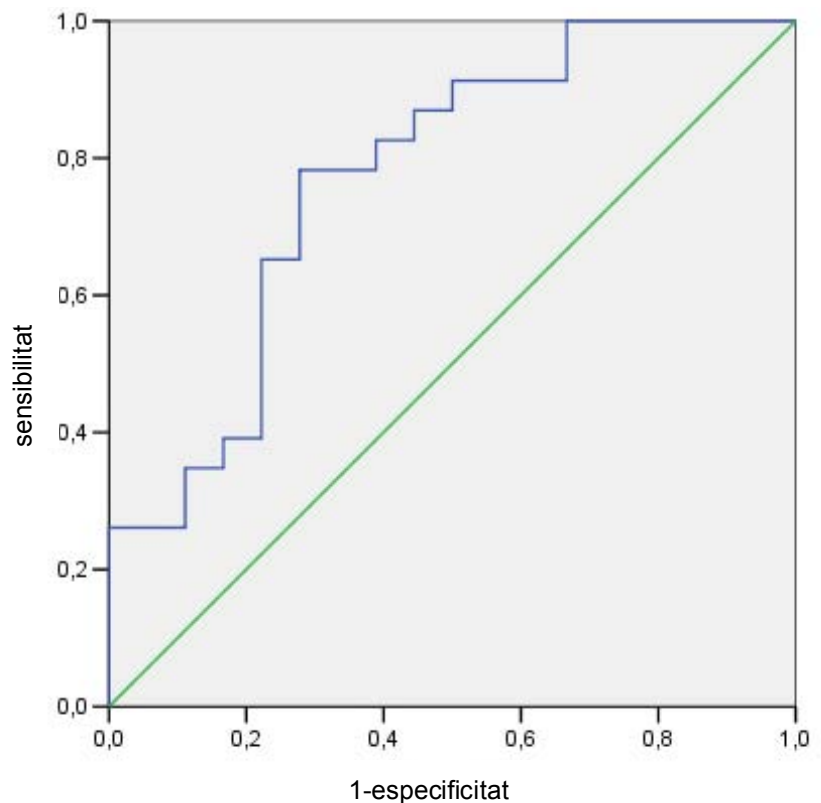


Figura 33. Corba de discriminació diagnòstica del paràmetre n

A la Taula 17 de la següent pàgina hi figuren les coordenades de la corba.

Taula 17. Valor de les coordenades de la corba ROC per a l'índex de comportament n

Coordenades de la corba		
Positiu si és \geq^*	Sensibilitat	1-Especificitat
0,0000	1,000	1,000
0,5721	1,000	0,944
0,5959	1,000	0,889
0,6121	1,000	0,833
0,6233	1,000	0,778
0,6362	1,000	0,722
0,6418	1,000	0,667
0,6433	0,957	0,667
0,6440	0,913	0,667
0,6532	0,913	0,611
0,6642	0,913	0,556
0,6689	0,913	0,500
0,6722	0,870	0,500
0,6747	0,870	0,444
0,6777	0,826	0,444
0,6806	0,826	0,389
0,6829	0,783	0,389
0,6860	0,783	0,333
0,6888	0,783	0,278
0,6912	0,739	0,278
0,6971	0,696	0,278
0,7016	0,652	0,278
0,7052	0,652	0,222
0,7090	0,609	0,222
0,7126	0,565	0,222
0,7185	0,522	0,222
0,7222	0,478	0,222
0,7296	0,435	0,222
0,7408	0,391	0,222
0,7464	0,391	0,167
0,7490	0,348	0,167
0,7511	0,348	0,111
0,7578	0,304	0,111
0,7687	0,261	0,111
0,7850	0,261	0,056
0,8017	0,261	0,000
0,8109	0,217	0,000
0,8173	0,174	0,000
0,8365	0,130	0,000
0,8582	0,087	0,000
0,8707	0,043	0,000
1,0000	0,000	0,000

* El menor valor de tall és el valor de contrast observat mínim menys 1, mentre que el major valor de tall és el valor de contrast observat màxim més 1. Tots els demés valors de tall són la mitjana de dos valors de contrast observats ordenats i consecutius

Coordenades de la corba ROC per a la variable resposta $leu\ 2000$

La interpretació d'aquestes coordenades és la següent:

La primera columna són els possibles valors del paràmetre $m\ 1000$.

Sensibilitat = Probabilitat de que es classifiqui un líquid com a inflamatori condicionada a que realment ho sigui quan l'índex de comportament n sigui \geq al valor indicat a la primera columna.

1-Especificitat = Probabilitat que es classifiqui un líquid com a inflamatori condicionada a que realment **no** ho sigui quan l'índex de comportament n sigui \geq al valor indicat a la primera columna.

A la Taula 18 hi figura l'estadístic de contrast de l'àrea sota la corba, el valor de la qual és de 0,773.

Taula 18. Estadístic de contrast de l'àrea sota la corba

Paràmetre <i>n</i>			Assimptòtic Interval de confiança del 95%	
Àrea	Error estàndard ^a	Sig. asimptòtica ^b	Límit inferior	Límit superior
0,773	0,075	0,003	0,625	0,921

^a Sota l'assumpció no paramètrica
^b Hipòtesi nul·la: àrea real = 0,5

*L'àrea sota la corba ROC és una mesura de precisió de la prova de l'índex de comportament *n* com a discriminador*

L'àrea sota la corba ROC és una mesura de la precisió de la prova⁸³. Com més allunyada de la diagonal del quadrat i més propera de l'angle superior esquerre sigui la corba, més precisió tindria la prova, és a dir, una millor classificació. Un valor d'1 representaria una prova discriminatòria perfecta i un valor de 0,5 una prova totalment nul·la. Tradicionalment s'ha acordat la següent valoració semiquantitativa dels valors de l'àrea sota la corba⁸⁴:

- 0,5-0,7: baixa exactitud
- 0,7-0,9: útil per alguns propòsits
- >0,9: elevada exactitud

*L'índex de comportament *n* podria ser útil com a discriminador entre líquids mecànics o inflamatoris*

D'acord a aquests resultats (àrea sota la corba de 0,773 i límit inferior de l'interval de confiança >0,5), l'índex de comportament del reograma expressat pel paràmetre *n* podria ser útil per discriminar un líquid inflamatori d'un altre mecànic, segons el patró establert per a tal classificació, és a dir el recompte cel·lular efectuat manualment.

83. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. Med Clin (Barc). 1995; 104: 661-670.

84. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. Science. 1988; 240 (4.857): 1.285-1293.

6.4.3. Caracterització dels líquids

A partir de les coordenades de la corba ROC, es pot considerar per a la variable *leu 2000*, un punt de tall (valor del paràmetre *n*) que permeti classificar els líquids com a inflamatoris o mecànics amb una determinada probabilitat d'encert (Taula 19).

Taula 19. Classificació segons l'índex de comportament *n*

	<i>n</i>	% líq mecànics	% líq inflamatoris
leu 2000	0,69	72	78

A partir d'aquest valor (0,69), es pot definir una taula de contingència segons la categoria diagnòstica. A la Taula 20 es pot veure la relació entre el diagnòstic i l'índex de comportament *n* dividit segons el valor de 0,69.

Taula 20. Taula de contingència per un valor *n* = 0,69 i diagnòstic

			<i>n</i> >0,69	<i>n</i> <0,69	Total
Diagnòstics	AIJ	N	1	3	4
		% de diagnòstics	25%	75,0%	100,0%
	AR	N	3	1	4
		% dediagnòstics	75,0%	25%	100,0%
	CRT	N	3	1	4
		% de diagnòstics	75,0%	25%1	100,0%
	EA	N	8	1	9
		% de diagnòstics	88,9%	11,1%	100%
	OSI	N	3	8	11
		% de diagnòstics	27,3%	72,7%	100,0%
	IND	N	5	4	9
		% de diagnòstics	55,6%	44,4%	100,0%
Total		N	23	18	41
		% de diagnòstics	56,1%	43,9%	100,0%

De l'anàlisi de la taula se'n desprèn que 8 de 9 líquids sinovials d'espondiloartritis tenen un índex de comportament *n* superior a 0,69, com també passa en 3 de 4 líquids sinovials d'artritis reumatoide i d'artritis microcristal·lina.

D'altra banda, 3 de 4 líquids sinovials d'artritis juvenil tenen un índex de comportament n inferior a 0,69, com també passa en 8 d'11 líquids sinovials artròsics.

Un índex de comportament $n > 0,69$ classifica correctament el 88,9% d'espondiloartritis, el 75% d'artritis reumatoide i el 75% d'artritis microcristal·lines

En altres termes, un índex de comportament n superior a 0,69 classifica correctament el 88,9% dels líquids sinovials de malalts amb espondiloartritis, el 75% dels líquids d'artritis reumatoide, el 75% dels d'artritis microcristal·lina però només el 25% dels líquids d'artritis idiopàtica juvenil. D'altra banda, un valor de n inferior a 0,69 classifica correctament el 75% dels líquids amb artritis idiopàtica juvenil i el 73% dels líquids de malalts amb artrosi. Els líquids corresponents a artritis indiferenciada (IND) queden repartits entre un valor de n superior a 0,69 (57%) o inferior (43%) tal com es pot veure a la Figura 34.

Un índex de comportament $n < 0,69$ classifica correctament el 75% d'artritis juvenil i el 73% d'artrosi

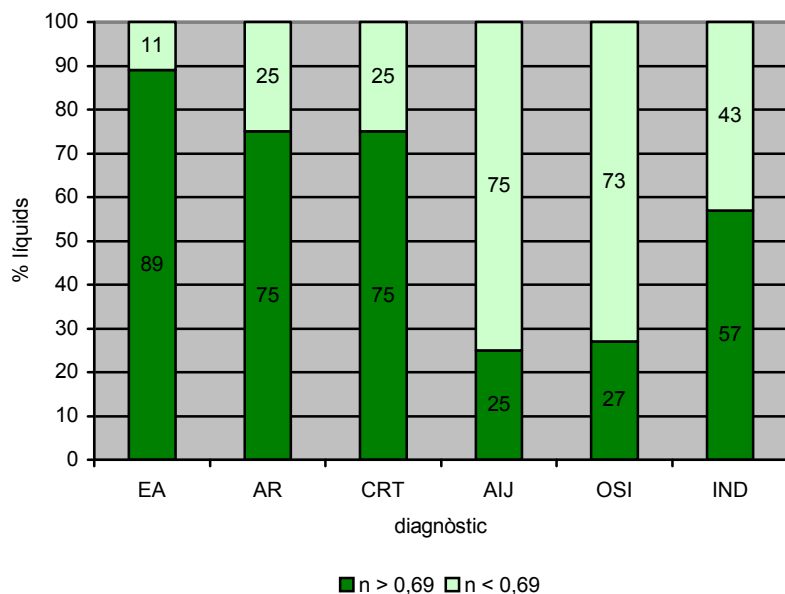


Figura 34. Caracterització dels líquids segons el paràmetre n

6.4.4. Anàlisi particular: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis.

Als dos diagrames de caixa de la Figura 35 es representa la distribució dels leucòcits (esquerre) i del valor de l'índex de comportament n (dreta) per a l'artritis idiopàtica juvenil, l'artritis reumatoide i l'espondiloartritis, mentre que a la Taula 21 se'n detallen els estadístics descriptius.

Taula 21. Comparació de la xifra de leucòcits i paràmetre n en tres malalties: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis

		Mitjana	Percentil 25	Mediana	Percentil 75	Mínim	Màxim	Desv. est.	N
Leucòcits	AIJ	4122	3175	4215	5070	2400	5660	1352	4
	AR	4380	2960	4560	5800	1920	6480	1928	4
	EA	12800	7040	8640	18240	1840	28480	9252	9
n	AIJ	0,66	0,64	0,66	0,69	0,64	0,70	0,03	4
	AR	0,71	0,68	0,71	0,75	0,67	0,75	0,04	4
	EA	0,78	0,73	0,79	0,81	0,81	0,86	0,06	9

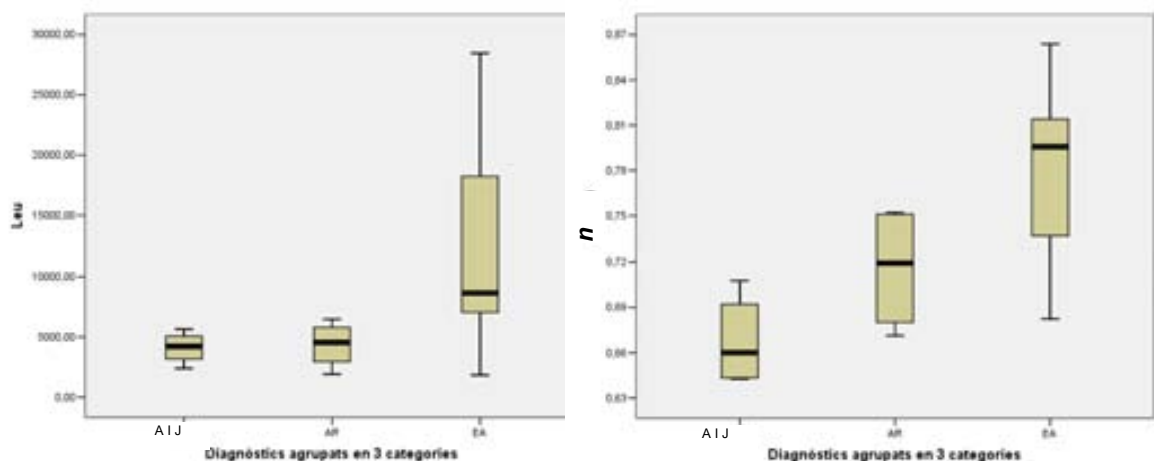


Figura 35. Distribució de leucòcits (esquerre) i paràmetre n (dreta) de tres malalties: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis

D'acord a aquesta anàlisi, les xifres de leucòcits del líquid sinovial de dues malalties articulars inflamatòries cròniques, l'artritis idiopàtica juvenil (AIJ) i l'artritis reumatoide (AR), tenen una xifra de leucòcits similar, però són diferents dels líquids de malalts amb espondiloartritis (EA): el resultat del test de Kruskal-Wallis té un valor estadístic de 6,8 i un valor de $p = 0,03$).

Amb una cel·lularitat similar, l'índex de comportament n de l'artritis juvenil és més baix que el de l'artritis reumatoide (viscositat més preservada)

En canvi, l'índex de comportament η dels líquids amb artritis reumatoide és superior al dels líquids d'artritis juvenil. Dit d'una altra manera, a igualtat de cel·lularitat, la viscositat dels líquids sinovials d'artritis juvenil està més preservada que la de del líquids reumatoides. Aquestes diferències, però, tot i que al gràfic semblen més aparents, tampoc són significatives entre l'artritis idiopàtica juvenil i l'artritis reumatoide ni entre aquesta última i l'espondiloartritis.

L'única diferència significativa s'estableix entre l'artritis idiopàtica juvenil i l'espondiloartritis segons el test de Kruskal-Wallis (valor estadístic de 7,8; valor de $p = 0,02$).

- **Correlació intra malalt**

D'alguns malalts s'ha obtingut líquid sinovial en més d'una ocasió. A continuació es fa una anàlisi detallada del recompte leucocitari i de l'índex de comportament n de dos malalts amb espondiloartritis.

En determinacions seriadades de líquids de malalts amb espondiloartritis s'ha obtingut una bona correlació entre el recompte leucocitari i l'índex de comportament n

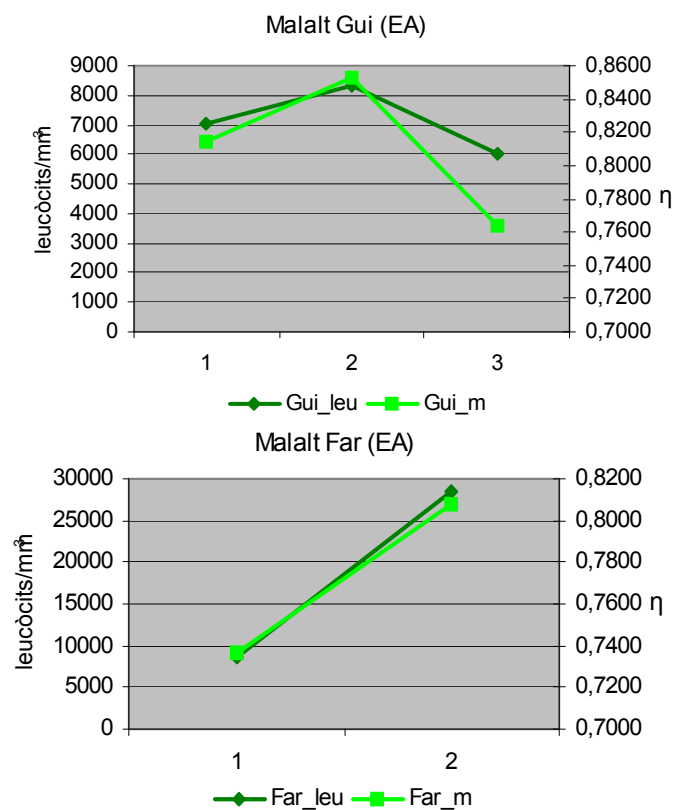


Figura 36. Correlació intra-malalt entre leucòcits i l'índex de comportament n de dos malalts amb espondiloartritis

Tal com es pot veure a la Figura 36 la xifra de leucòcits es representa a l'eix d'ordenades mentre que el valor del paràmetre n es representa a l'eix secundari d'ordenades. Es pot observar una correlació quasi perfecta en les tres determinacions del malalt Gui i perfecta en el cas del malalt Far. En tots dos casos es tractava d'una espondiloartropatia.

6.5. Conclusions

1. *La viscositat sinovial disminueix amb la velocitat de deformació i la tensió de cisallament*

2. *El líquid sinovial s'adiu a la llei de potència d'Ostwald $\tau = k \dot{\gamma}^n$ i el paràmetre que defineix les característiques reològiques és l'índex de comportament n*

3. *L'índex de comportament n es correlaciona amb el nombre de leucòcits*

4. *L'índex de comportament n dels líquids inflamatoris és més alt (0,74) que el dels líquids mecànics (0,67)*

5. *Un índex de comportament $n > 0,69$ classifica el 89% dels líquids d'espondiloartritis i el 75% dels reumatoïdes i microcristal·lines*

1. El líquid sinovial té un comportament no newtonià de tipus pseudoplàstic, és a dir la viscositat aparent disminueix amb la velocitat de deformació i la tensió de cisallament aplicada.

2. El comportament reològic del líquid sinovial es pot modelar d'acord a la llei de la potència d'Ostwald:

$$\tau = k \dot{\gamma}^n$$

I els resultats obtinguts demostren que s'adapta perfectament a aquesta llei, la qual permet definir el comportament reològic per mitjà de dos paràmetres: a) índex de comportament no newtonià n ; i b) índex de consistència κ , el primer dels quals (n), és el principal per definir les característiques reològiques.

3. Hi ha una relació positiva entre el nombre de leucòcits i l'índex de comportament n (coeficient de correlació de Spearman = 0,514; grau de significació bilateral = 0,001), i negativa amb l'índex de consistència (-0,477; 0,002).

4. El reograma d'un líquid sinovial inflamatori és diferent al d'un líquid de tipus mecànic. El valor mitjà de l'índex de comportament n dels líquids inflamatoris és més alt (0,74) que el dels líquids mecànics (0,67) però la distribució dels valors en diferents malalties es superposa.

5. Un índex de comportament n superior a 0,69 classifica correctament el 89% dels líquids sinovials de malalts amb espondiloartritis, el 75% dels malalts amb artritis reumatoïde i el 75% d'artritis microcristal·lines.

6. Un valor de $n < 0,69$ classifica el 73% dels líquids artròsics però també el 75% d'artritis juvenil

7. L'índex de comportament n és útil per discriminar un líquid inflamatori d'un altre mecànic

8. A l'artritis juvenil, la viscositat està més preservada comparat amb líquids reumatoïdes de similar grau d'inflamació

9. A l'espondiloartritis, l'índex de comportament n varia en diferents moments d'evolució de la malaltia

10. L'estudi reològic del líquid sinovial contribueix a classificar les diverses malalties reumàtiques

6. Un índex de comportament n inferior a 0,69 classifica correctament el 73% del líquids sinovials de malalts amb artrosi però també el 75% de malalts amb artritis idiopàtica juvenil.

7. L'índex de comportament n és útil (àrea sota la corba ROC = 0,773) per discriminar un líquid inflamatori d'un altre de tipus mecànic, definits segons el nombre de leucòcits superior o inferior a 2.000/mm³, respectivament.

8. Per a un grau d'inflamació similar (d'acord al recompte leucocitari), l'índex de comportament n dels líquids d'artritis juvenil és més baix (però no estadísticament significatiu) que el dels líquids d'artritis reumatoïde. És a dir, a l'artritis juvenil la viscositat està més preservada que a l'artritis reumatoïde.

9. A l'espondiloartritis, l'índex de comportament n varia de forma congruent amb la xifra de leucòcits en diferents moments d'evolució de la malaltia.

10. L'estudi reològic del líquid sinovial permet conèixer el comportament del fluid i aporta una dada complementària per a la caracterització dels líquids mecànics i inflamatoris, alhora que contribueix a classificar les diverses malalties reumàtiques.

6.6. Discussió

Tal com ha quedat palès en aquesta tesi, el líquid sinovial té un comportament no newtonià de tipus pseudoplàstic, la seva viscositat aparent disminueix amb la força de cisallament aplicada, s'adiu a la llei de potència d'Ostwald i les seves característiques reològiques queden definides per l'índex de comportament n . Aquest índex es correlaciona amb el contingut de leucòcits del líquid sinovial i és útil per distingir un líquid de tipus inflamatori (valor més alt) d'un de tipus no inflamatori (valor més baix).

D'altra banda, l'índex de comportament n es modifica de forma congruent amb la xifra de leucòcits en diferents moments de l'evolució d'una espondiloartropatia i té característiques peculiars en els malalts amb artritis idiopàtica juvenil.

Hi hi ha una gran variabilitat dels paràmetres reològics sinovials degut a la diferent metodologia emprada

Consultats els treballs publicats sobre viscositat sinovial, hi ha una gran discrepància i variabilitat quant als resultats dels paràmetres reològics obtinguts. Això s'explica pels diferents tipus d'aparells utilitzats com també per la metodologia emprada. Per obviar en el futur aquest dificultat s'està treballant en l'elaboració d'un consens per definir els estàndards tècnics per mesurar la viscositat, com a mínim en el camp hemoreològic^{85, 86}.

85. Hardeman MR. Proposals for standardization in red cell rheology. *Biorheology*. 1995; 32 (2-3):108.

86. Hardeman MR. Xth European Conference on Clinical Hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1998; 18: 319-321.

Només dos treballs de la literatura són comparables al d'aquesta tesi i els resultats són similars

De fet, només hi ha dos treballs d'uns investigadors de Tolosa de Llenguadoc, comparables, en utilitzar el mateix reòmetre i en aplicar càlculs similars per a l'obtenció dels paràmetres reològics. El primer, signat per Roques i cols⁴⁵ fou publicat a l'any 1978 a la Revue du Rhumatisme a mode de resultats preliminars sobre 34 mostres de líquid sinovial. El segon, signat per Ly i cols⁴⁶, fou publicat dos anys més tard (1980) a la revista Biorheology i abasta l'estudi de 108 mostres de líquid sinovial procedents de 59 malalts.

Al primer estudi⁴⁵, els líquids sinovials foren agrupats en quatre categories: artrosi, artritis reumatoide, reumatismes inflamatoris diversos i artritis reumatoide post-sinoviortesi. Només dos grups de malalts (artritis reumatoide i artrosi) serien comparables amb els d'aquesta tesi. A la Taula 22 i a la Taula 23 es comparen els valors de l'índex de comportament n del treball de Roques amb els de la present tesi, per a l'artritis reumatoide i l'artrosi, respectivament.

Taula 22. Índex de comportament n per a l'artritis reumatoide al treball de Roques i la present tesi

<i>Artritis reumatoide</i>	<i>N</i>	<i>n</i>		
		<i>Mitjana</i>	<i>Mínim</i>	<i>Màxim</i>
Tesi	4	0,716	0,672	0,752
Roques et al⁴⁵	11	0,863	0,755	1,09

Taula 23. Índex de comportament n per a l'artrosi al treball de Roques i la present tesi

<i>Artrosi</i>	<i>N</i>	<i>n</i>		
		<i>Mitjana</i>	<i>Mínim</i>	<i>Màxim</i>
Tesi	11	0,681	0,615	0,774
Roques et al⁴⁵	6	0,677	0,588	0,756

Com es pot observar, la mitjana de l'índex de comportament n és superior a 0,7 en ambdós estudis en el cas de l'artritis reumatoide i inferior a 0,7 en el cas de l'artrosi.

Segons Roques i cols⁴⁵, els líquids d'artritis reumatoide (inflamatoris) tenen un índex de comportament n elevat ($>0,7$), mentre que els d'artrosi (no inflamatori) el tenen baix ($<0,7$)

Segons aquests investigadors, els líquids d'artritis reumatoide (inflamatoris) es caracteritzen per un índex de comportament n elevat (superior a 0,7) i un índex de consistència κ baix (inferior a 0,3), és a dir, tendeixen a tenir característiques newtonianes. En contraposició, els líquids artròsics (mecànics o no inflamatoris) es caracteritzen per un índex de comportament n baix (inferior a 0,7) i un índex de consistència κ elevat (superior a 0,3), propi dels líquids no newtonians, és a dir pseudoplàstics.

Observaren també un canvi (disminució) de l'índex de comportament reològic després de practicar una sinoviortesi, en 5 de 7 malalts, congruent amb una disminució del recompte cel·lular. En la present tesi, s'ha vist també un fet similar en comprovar com, en dos malalts amb espondiloartritis, el recompte cel·lular sinovial i el valor de l'índex de comportament n es modificaven de forma paral·lela en diferents moments de l'evolució de la malaltia.

En un segon estudi, els matexos investigadors (Ly i cols⁴⁶), corroboren els resultats del primer

Al segon dels estudis publicat pel mateix grup d'investigadors⁴⁶ –de fet es tracta d'una ampliació de l'anterior⁴⁵– els autors estudiaren 108 mostres de líquid sinovial provinent de 59 malalts. El dos patrons diferents de la corba reomètrica obtinguda per als líquids de tipus mecànic com també inflamatoris es superposen als obtinguts a la present tesi.

En aquest darrer treball, després d'analitzar els valors de n i κ per a 16 líquids mecànics (definites per una xifra de leucòcits $< 1.000/\text{mm}^3$), 25 líquids inflamatoris ($> 3.000/\text{mm}^3$) i 8 líquids intermedis ($1.000-3.000/\text{mm}^3$), corroboren els resultats obtinguts a l'anterior treball, és a dir: a) els líquids inflamatoris tenen un índex de comportament n proper a la unitat ($>0,85$) i un índex de consistència κ baix ($<0,01$); b) els líquids mecànics tenen un índex de comportament n baix ($<0,75$) i un índex de consistència κ alt ($>0,03$); i c) els líquids intermedis ($1.000-3.000/\text{mm}^3$) tenen valors de n entre 0,75 i 0,85 i valors de κ entre 0,01 i 0,03).

La representació gràfica en una recta de regressió dels valors reomètrics obtinguts, els permeté individualitzar els tres models definits. Per a un nombre de casos (aproximadament un 10%) trobaren discrepàncies quant als resultats citològics i reomètrics; excepte per a un cas, no hi trobaren cap explicació.

El cas dels nens amb artritis juvenil és peculiar: per un grau d'inflamació similar (comparat amb l'artritis reumatoide), la viscositat està relativament preservada

Un fet peculiar digne de ser remarcat és el cas del líquid sinovial de nens amb artritis idiopàtica juvenil. L'índex de comportament d'aquests líquids sinovials no augmenta tant en relació a la xifra de leucòcits, com ho fa a l'artritis reumatoide de l'adult. En altres paraules, per un grau d'inflamació similar –d'acord al recompte leucocitari sinovial–, la viscositat del líquid sinovial dels nens amb artritis juvenil està relativament preservada. Tot i així, les diferències no són estadísticament significatives, probablement degut al petit nombre de casos.

A la literatura no hi ha referències sobre estudis de viscositat de líquid sinovial en nens. Aquest comportament peculiar caldria relacionar-lo amb el contingut d'àcid hialurònic,

determinació que no es practicà a les mostres de líquid sinovial utilitzades en aquesta tesi. D'altra banda, quasi no hi ha treballs indicatius del contingut d'àcid hialurònic al líquid sinovial de nens i s'assumeix el valor de la concentració en adults⁸⁷.

*L'àcid hialurònic
d'articulacions
normals
disminueix en
funció de l'edat*

Nakayama y cols⁸⁸ demostraren una disminució del contingut d'àcid hialurònic en líquid sinovial d'articulacions normals, tant en homes com en dones en funció de l'edat. Seria lògic pensar que la concentració d'àcid hialurònic en líquid sinovial de nens fos més alta i, de forma congruent, tingués la viscositat més preservada.

*L'àcid hialurònic
sinovial de nens
amb artritis juve-
nil és menor que
a les articulaci-
ons normals*

Spelling i cols⁸⁹ investigaren el contingut de glicosaminoglicans –entre ells l'àcid hialurònic- de nens amb artritis juvenil i, comparat amb el líquid sinovial normal obtingut *post-mortem*, constataren una disminució significativa. Com diuen els autors a la discussió dels seus resultats, i d'acord a la literatura, aquest fet és similar a l'artritis reumatoide de l'adult, independentment de l'edat dels malalts. Tot i que està subjecte a especulació, manquen estudis comparatius en ambdues malalties.

87. Petty RE, Cassidy JT. Structure and function. A: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editors). Textbook of Pediatric Rheumatology, 5^a edició, Filadèlfia: Elsevier Saunders; 2005: p. 9-18.

88. Nakayama Y, Narita T, Mori A, Uesaka S, Miyazaki K, Ito H. The effects of age and sex on chondroitin sulfates in normal synovial fluid. *Arthritis Rheum.* 2002; 46 (8): 2.105-2.108.

89. Spelling PF, Heise N, Toledo OM. Glycosaminoglycans in the synovial fluids of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9 (2): 195-199.

Witter i cols⁹⁰ estudiaren la detecció immunològica i la caracterització de productes de degradació de proteoglicans del cartílag de 7 diferents líquids sinovials de malalts (dos d'ells amb artritis juvenil). El fragment unit a l'àcid hialurònic fou el més petit i el més comú.

D'altra banda, Punzi i cols⁹¹ compararen el contingut total de proteïnes al líquid sinovial entre malalts amb artritis juvenil i artritis reumatoide i no trobaren diferències significatives, però sí quant al contingut de β -2 microglobulina, més elevat a l'artritis reumatoide de l'adult que a l'artritis juvenil.

En un altre sentit, les propietats visco-elàstiques de la sang d'adults i la dels nens son similars⁹², i independents de l'edat i del sexe⁹³, però no és així en el cas dels neonats^{94, 95}.

90. Witter J, Roughley PJ, Webber C, Roberts N, Keystone E, Poole AR. The immunologic detection and characterization of cartilage proteoglycan degradation products in synovial fluids of patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30 (5): 519-529.

91. Punzi L, Ramonda R, Glorioso S, Schiavon F, Mariuz S, Gambari PF. Predictive value of synovial fluid analysis in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 522-524.

92. Long JA, Undar A, Manning KB, Deutsch S. Viscoelasticity of pediatric blood and its implications for the testing of a pulsatile pediatric blood pump. *ASAIO J*. 2005; 51 (5): 563-566.

93. Kässer U, Kroemer H, Altröck G, Heimburg P. Reference ranges of viscoelasticity of human blood. *Biorheology*. 1988; 25 (5): 727-741.

94. Rampling MW, Whittingstall P, Martin G, Bignall S, Rivers RP, Lissauer TJ et al. A comparison of the rheologic properties of neonatal and adult blood. *Pediatric Research*. 1989; 25 (5): 457-460.

95. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Contributions of red cells and plasma to blood viscosity in preterm and full-term infants and adults. *Pediatrics*. 1984; 74 (1): 45-51.

6.7. Limitacions de l'estudi

Limitacions de l'estudi:

a) incertesa de la definició de líquid inflamatori o no inflamatori

b) petit nombre de mostres analitzades

c) un de cada 4-5 líquids sinovials correspon a una artritis indeterminada

Una de les limitacions de l'estudi rau en la incertesa quant a la definició de líquid mecànic o inflamatori basat en un recompte manual del nombre de leucòcits. Com ja s'ha esmentat, aquest tipus de recompte és molt variable en funció del laboratori i del tècnic qui el fa, com tampoc està exempt d'errors de processament o de lectura. Especialment són poc fiables els recomptes cel·lulars baixos.

Una altra és el petit nombre de mostres de líquid sinovial estudiat, com també haver-les dividit en grups d'acord al diagnòstic i, encara més, quan el grup d'artritis indiferenciada representava el 22% del total de les mostres.

Tot i aquestes limitacions, els resultats obtinguts en aquesta tesi corroboren els d'altres investigadors en reologia sinovial^{45,46}. En resum, queda demostrat el comportament pseudoplàstic del líquid sinovial de tipus mecànic (no inflamatori), com també el comportament de tipus més newtonià del líquid sinovial de tipus inflamatori. L'estudi d'una característica física del líquid sinovial, el seu comportament reològic, contribueix al procés diagnòstic en classificar-lo com a mecànic o inflamatori.

6.8. Perspectives

El disseny de microreòmetres i l'obtenció de valors estàndards per a cada tipus de líquid sinovial podrà contribuir a utilitzar la viscositat sinovial com a mètode diagnòstic complementari

Aquesta tesi s'ha enfocat a estudiar les característiques reològiques del líquid sinovial com a tècnica per al diagnòstic i com a complement del recompte cel·lular per distingir un líquid mecànic d'un altre inflamatori. El reòmetre utilitzat (de Ferranti-Shirley) es un model pesant amb poca aplicabilitat a la pràctica clínica diària. El disseny de reòmetres més lleugers (microreòmetres) i, sobre tot, la homogeneïtzació de la tècnica de mesura i l'obtenció dels valors estàndards per al líquid sinovial normal, no inflamatori, inflamatori i infeccions, com també els valors en diferents malalties, podrà contribuir a utilitzar la viscositat sinovial com un mètode diagnòstic complementari per a les malalties reumàtiques.

D'altra banda, conèixer més a fons el comportament reològic del líquid sinovial, pot contribuir a entendre els complicats i encara incompresos mecanismes de lubricació articular⁹⁶. Segons Swann (citada per Oates⁹⁶), en el cas de la lubricació d'articulacions sinovials caldria pensar en un espectre continu d'interaccions entre diferents teixits, cèl·lules i molècules; cadascuna d'elles contribuiria en diferents graus i moments del procés.

Tot i que la viscosuplementació (injecció intraarticular d'àcid hialurònic) s'ha establert com un dels tractaments efectius per a l'artrosi d'articulacions de càrrega en els últims

96. Oates KMN, Krause WE, Jones RL, Colby RH. Rheopexy of synovial fluid and protein aggregation. J R Soc Interface. 2006; 3: 167-174.

trenta anys^{97, 98, 99}, basat sobre tot en les seves propietats viscoelàstiques, els mecanismes d'acció responsables dels efectes beneficiosos descrits encara no estan ben comprensos¹⁰⁰. La investigació en aquest camp, com també la preparació i obtenció d'un líquid sinovial artificial⁶⁴ contribuiran en el futur a millorar el coneixement sobre les seves propietats reològiques, com també dels mecanismes implicats en la lubricació articular.

97. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2): CD005321.

98. Van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2008; 128 (8): 815-823.

99. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee?. *Knee.* 2001; 8 (2): 93-101.

100. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002; 32 (1): 10-37.

7. Bibliografia

1. Portal Planeta Sedna. Los cuatro humores. La medicina hipocrática y los humores humanos [consultat el dia 30 de juliol de 2007]. Disponible a: <http://www.portalplanetasedna.com.ar/humores.htm>.
2. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Fundació Enciclopèdia Catalana. Barcelona, 1990.
3. Citat per Rodnan GP, Benedek TG. The early history of synovia (joint fluid). *Ann Intern Med.* 1966; 65 (4): 821-842.
4. Rodnan GP, Benedek TG. Hippocrates, Galen, and synovia. *Ann Internal Med.* 1972; 76 (5): 834-835.
5. Rodnan GP, Benedek TG. Synovial fluid in antiquity. *Ann Rheum Dis.* 1981; 40 (1): 103.
6. Gran Larousse Català; tom 7. Edicions 62. Barcelona 1992 pàg 3.441.
7. Aceves-Ávila FJ, Delgadillo-Ruano MA, Ramos-Remus C, Gómez-Vargas A, Gutiérrez-Urena S. The first descriptions of therapeutic arthrocentesis: a historical note. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 32 (1): 180-183.
8. Alarcón-Segovia D. Descriptions of therapeutic arthrocentesis and of synovial fluid in a Nahuatl text from prehispanic Mexico. *Ann Rheum Dis.* 1980; 39 (3): 291-293.
9. Marson P. Il liquido sinoviale attraverso i secoli. *Reumatismo.* 2003; 55 (4): 270-283.
10. Pascual E. El análisis del líquido sinovial. *Med Clin (Barc).* 1988; 90: 211-217.
11. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61: 493-498.
12. Hollander JL, Jessar Ra, McCarty DJ. Synovianalysis: An aid in arthritis diagnosis. *Bull Rheum Dis.* 1961; 12: 263-264.
13. Schumacher HR Jr. Synovial fluid analysis and synovial biopsy. A: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*, 3ª edició. Filadèlfia: WB Saunders; 1989. p. 637-649.
14. McCarty DJ. Synovial fluid. A: McCarty DJ (editor). *Arthritis and allied conditions. A: Textbook of Rheumatology.* 11ª edició. Filadèlfia: Lea & Febiger; 1989. p. 69-90.
15. McCarty DJ, Hollander JL. Identification of urate crystals in gouty synovial fluid. *Ann Intern Med.* 1961; 54: 452-460.

16. Kohn NN, Hughes RE, McCarty DJ Jr, Faires JS. The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients: The "pseudogout syndrome".II. Identification of crystals. *Ann Intern Med.* 1962; 56: 738-745.
17. Citat per Castillo-Ojugas A. Hitos històrics de la reumatología. La reumatología en el arte. A: Andreu JL, Barceló P, Figueroa M et al (editors). *Manual de enfermedades reumáticas.* Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Mosby-Doyma; 1996. p. 5-10.
18. Pascual E, Jovani V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19 (3): 371-386.
19. Ropes MW and Bauer W. *Synovial fluid changes in joint disease.* Cambridge: Harvard University Press, 1953.
20. McCarty DJ. Synovial fluid. A: McCarty DJ (editor). *Arthritis and allied conditions.* 9ª edició. Filadèlfia: Lea & Febiger; 1979. p. 51-69.
21. Hasselbacher P. Variation in synovial fluid analysis by hospital laboratories. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 637-642.
22. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leucocytosis. A study of extremes. *Am J Med.* 1979; 67: 436-442.
23. Mc Gillicuddy DC, Shah KH, Friedberg RP, Nathanson LA, Edlow JA. How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? *Am J Emerg Med.* 2007; 25 (7): 749-752.
24. Schumacher HR, Sieck MS, Rothfuss S et al. Reproducibility of synovial fluid analysis. A study among 4 laboratories. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 770-774.
25. Kerolus C, Clayburne G, Schumacher HR Jr. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? *Arthritis Rheum.* 1989; 32 (3): 2271-278.
26. Older J, Rollinson P, Pike C. Cytological assessment of knee effusions. *Arthroscopy.* 1988; f4 (3): 174-178.
27. Freemont AJ. Role of cytological analysis of synovial fluid in diagnosis and research. *Ann Rheum Dis.* 1991; 50: 120-123.
28. Salinas M, Rosas J, Iborra J, Manero H, Pascual E. Comparison of manual and automated cell counts in EDTA preserved synovial fluids. Storage has little influence on the results. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56 (10): 622-626.
29. Tena X, Millá F, Llatjós M, Olivé A, Oriol A. Análisis automatizado del líquido sinovial [resum]. *Rev Esp Reumatol.* 1995; 22 (5): 177.
30. Holgado S, Olivé A, Casado E, Tena X, Llatjós M, Millá F, Oriol A. Automatic versus manual synovial fluid analysis [resum]. *Brit J Rheumatol.* 1998; 37 (supl 1): S 51.
31. Gatter RA, Schumacher HR. *A practical handbook of joint fluid analysis (1ª edició).* Cap 5: Total and differential white blood cell count. Filadèlfia: Lea & Febiger; 1991.

32. Reginato AJ. Manual para el estudio del líquido sinovial, bursal e identificación de cristales. Capítulo XIV: Examen citológico del líquido sinovial. Barcelona: Menarini; 1993.
33. Decker B, McGuckin WF, McKenzie BF, Slocumb CH. Concentration of hyaluronic acid in synovial fluid. *Clin Chem.* 1959; 5: 465-469.
34. Fletcher E, Jacobs JH, Markham RL. Viscosity studies on hyaluronic acid of synovial fluid in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Sci (Londres).* 1955; 14 (4): 653-660.
35. Hogan DB, Pritzker KP. Synovial fluid analysis. Another look at the mucin clot test. *J Rheumatol.* 1985; 12: 242-244.
36. Sundblad L. Determination of anomalous viscosity in pathological joint fluids. *Scand J Clin Lab Invest.* 1954; 6 (4): 288-294.
37. Johnston JP. The viscosity of normal and pathological human synovial fluids. *Biochem J.* 1955; 59 (4): 633-637.
38. Barnett CH. Measurement and interpretation of synovial fluid viscosities. *Ann Rheum Dis.* 1958; 17 (2): 229-233.
39. Stafford CT, Niedermeier W, Holley HL, Pigman W. Studies on the concentration and intrinsic viscosity of hyaluronic acid in synovial fluids of patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 1964; 23: 152-157.
40. Davies DV, Palfrey AJ. Visco-elastic properties of some pathological human synovial fluids [resum]. *Ann Rheum Dis.* 1969, 28: 194.
41. Ferguson J, Boyle JA. Rheology of synovial fluids: Behaviour in rheumatoid arthritis and some possible interpretations [resum]. *Ann Rheum Dis.* 1969, 28: 194.
42. Palfrey AJ, Newton M. The viscosity of synovial fluid at high shear rates [resum]. *Proceedings of the Anatomical society of Great Britain and Ireland. J Anatomy.* 1970; 106 (2): 404.
43. Reimann I, Stougaard J, Northeved A. Measurement of the viscosity of synovial fluid. *Scand J Rheumatology.* 1975; 4: 43-48.
44. Reimann I. Pathological human synovial fluids. Viscosity and boundary lubricating properties. *Clin Orthop Relat Res.* 1976; 119: 237-241.
45. Roques CF, Bellet D, Boyer P, Ly DP, Fournié A, Ruffié R. Étude biorhéologique de liquides synoviaux pathologiques. *Rev Rhum.* 1978; 45 (6): 383-387.
46. Ly DP, Bellet D, Boyer P, Roques C. Rheological behaviour of synovial fluids. *Biorheology.* 1980; 17: 321-329.
47. Ribitsch V, Rainer F, Ribitsch G, Schurz J, Klein G. Biorheological contribution to the problem of rheumatic joint diseases. *Z Rheumatol.* 1981; 40 (5): 199-204.

48. Larkin JG, Lowe GDO, Sturrock RD, Forbes CD. The correlation of clinical assessment of synovial fluid with its measured viscosity. *Br J Rheumatol.* 1984; 23: 195-197.
49. Rainer F, Ribitsch V, Viscoelastic properties of normal human synovia and their relation to biomechanics. *Z Rheumatol.* 1985; 44 (3): 114-119.
50. Schurz J, Ribitsch. Rheology of synovial fluid. *Biorheology.* 1987; 24 (4): 385-399.
51. Safari M, Bjelle A, Gudmundsson M, Högfors C, Granhed H. Clinical assessment of rheumatic diseases using viscoelastic parameters for synovial fluid. *Biorheology.* 1990; 27: 659-674.
52. Gomez JE, Thurston GB. Comparisons of the oscillatory shear viscoelasticity and composition of pathological synovial fluids. *Biorheology.* 1993; 30: 409-427.
53. Praest BM, Greiling H, Kock R. Assay of synovial fluid parameters: hyaluronan concentration as a potential marker for joint diseases. *Clin Chim Acta.* 1997; 266: 117-118.
54. Grecomoro G, La Sala F, Farancavilla G. Rheologic changes in the synovial fluid of patients with gonarthritis induced by intraarticular infiltration of hyaluronic acid. *Int J Tissue React.* 2001; 23 (2): 67-71.
55. Mazzucco D, McKinley G, Scott RD, Spector M. Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. *J Orthop Res.* 2002; 20: 1.157-1.163.
56. Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoy Y, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003; 11: 252-259.
57. Fam H, Bryant JT, Kontopoulou M. Rheological properties of synovial fluids. *Biorheology.* 2007; 44: 59-74.
58. Nuki G, Ferguson J, Boyle JA, Boddy K. Rheological simulation of synovial fluid by a synthetic polymer solution. *Nature.* 1969; 224: 1.118-1.119.
59. Nuki G, Ferguson J, Boddy K, Pond M. Preliminary studies on the development of a synthetic polymer with flow characteristics of normal synovial fluid. *Ann Rheum Dis.* 1970; 29 (3): 339-341.
60. Rainer F, Ribitsch V, Ulreich A. Viscosity of synovial fluid and possible artificial lubricants. *Acta Med Austriaca.* 1980; 7 (3): 92-95.
61. Kirwan JR, Rankin E. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Baillière's Clin Rheumatol.* 1997; 11 (4): 769-794.
62. Jay GD, Britt DE, Cha CJ. Lubricin is a product of megakaryocyte stimulating factor gene expression by human synovial fibroblasts. *J Rheumatol.* 2000; 27 (3): 594-600.
63. Simkin PA. Friction and lubrication in synovial joints. *J Rheumatol.* 2000; 27 (3): 567-568.

64. Casentini G, di Paola L, Marrelli L, Palma F. Rheological characterization of an artificial synovial fluid. *Int J Artif Org* 2005; 28 (7): 711-717.
65. Jay GD, Torres JR, Warman ML, Laderer MC, Breuer KS. The role of lubricin in the mechanical behavior of synovial fluid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (15): 6.194-6.199.
66. Korenek NL, Andrews FM, Maddux JM, Sanders WL, Faulk DL. Determination of total protein concentration and viscosity of synovial fluid from the tibiotarsal joints of horses. *Am J Vet Res*. 1992; 53 (5): 781-784.
67. Rejno S. Viscosity of equine synovial fluid. *Acta Vet Scand*. 1976; 17 (2): 169-177.
68. Lumsden JM, Caron JP, Steffe JF, Briggs JL, Arnoczky SP. Apparent viscosity of the synovial fluid from mid-carpal, tibiotarsal, and distal interphalangeal joints of horses. *Am J Vet Res*. 1996; 57 (6): 879-883.
69. Krishnamurthy D, Tyagi RP. Viscosity of normal bovine and camel synovial fluid. *Indian Vet J*. 1978; 55 (12): 986-988.
70. Bollet AJ. The intrinsic viscosity of synovial fluid hyaluronic acid. *J Lab Clin Med*. 1956. 48 (5): 721-728.
71. Kling DH, Levine MG. Rheologic studies on synovial fluid. *J Clin Invest*. 1956; 64 (1): 152-163.
72. Pigman W, Patton FM, Platt D. The effect of viscosity on the electrophoretic mobilities of the components of synovial fluids and blood serums. *Arch Biochem Biophys*. 1957; 69: 334-345.
73. Jebens EH, Monk-Jones ME. On the viscosity and pH of synovial fluid and the pH of blood. *J Bone Joint Surg Br*. 1959; 41-B(2): 388-400.
74. Pigman W, Hawkins W, Gramling E, Rizvi S, Holley HL. Factors affecting the viscosity of hyaluronic acid and synovial fluid. *Arch Biochem Biophys*. 1960; 89: 184-193.
75. Bloch B, Dintenfass L. Rheological study of human synovial fluid. *Aust N Z J Surg*. 1963; 33: 108-113.
76. Dintenfass L. Lubrication in synovial joints: A theoretical analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 1963. 45: 1.241-1.256.
77. Davies DV. Synovial fluid as a lubricant. *Fed Proc*. 1966; 25 (3): 1.069-1.076.
78. Palfrey AJ, Davies DV. Immediate viscosity of synovial fluid. *J Appl Physiol*. 1968; 25 (6): 672-678.
79. Hasselbacher P. Measuring synovial fluid viscosity with a white blood cell diluting pipette. A simple, rapid, and reproducible method. *Arthritis Rheum*. 1976; 19 (6): 1.358-1.362.
80. Gardner DL. Structure and function of connective tissue and joints. A: Scott JT (editor). *Copeman's Textbook of the rheumatic diseases* (5^a edición). Edimburg: Churchill Livingstone; 1978. p. 78-124.

81. Berga LL, Vives JL, Feliu E, Woessner S, Rozman C. Hemorreología. Bases teóricas y aplicaciones clínicas. Barcelona: Salvat; 1983.
82. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143: 29-36.
83. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)*. 1995; 104: 661-670.
84. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988; 240 (4.857): 1.285-1293.
85. Hardeman MR. Proposals for standardization in red cell rheology. *Biorheology*. 1995; 32 (2-3):108.
86. Hardeman MR. Xth European Conference on Clinical Hemorheology. *Clin Hemorheol Microcirc*. 1998; 18: 319-321.
87. Petty RE, Cassidy JT. Structure and function. A: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (editors). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5^a edición, Filadelfia: Elsevier Saunders; 2005: p. 9-18.
88. Nakayama Y, Narita T, Mori A, Uesaka S, Miyazaki K, Ito H. The effects of age and sex on chondroitin sulfates in normal synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2002; 46 (8): 2.105-2.108.
89. Spelling PF, Heise N, Toledo OM. Glycosaminoglycans in the synovial fluids of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9 (2): 195-199.
90. Witter J, Roughley PJ, Webber C, Roberts N, Keystone E, Poole AR. The immunologic detection and characterization of cartilage proteoglycan degradation products in synovial fluids of patients with arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30 (5): 519-529.
91. Punzi L, Ramonda R, Glorioso S, Schiavon F, Mariuz S, Gambari PF. Predictive value of synovial fluid analysis in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1992; 51: 522-524.
92. Long JA, Undar A, Manning KB, Deutsch S. Viscoelasticity of pediatric blood and its implications for the testing of a pulsatile pediatric blood pump. *ASAIO J*. 2005; 51 (5): 563-566.
93. Kässer U, Kroemer H, Altröck G, Heimburg P. Reference ranges of viscoelasticity of human blood. *Biorheology*. 1988; 25 (5): 727-741.
94. Rampling MW, Whittingstall P, Martin G, Bignall S, Rivers RP, Lissauer TJ et al. A comparison of the rheologic properties of neonatal and adult blood. *Pediatric Research*. 1989; 25 (5): 457-460.
95. Linderkamp O, Versmold HT, Riegel KP, Betke K. Contributions of red cells and plasma to blood viscosity in preterm and full-term infants and adults. *Pediatrics*. 1984; 74 (1): 45-51.

96. Oates KMN, Krause WE, Jones RL, Colby RH. Rheopexy of synovial fluid and protein aggregation. *J R Soc Interface*. 2006; 3: 167-174.
97. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD005321.
98. Van den Bekerom MP, Lamme B, Sermon A, Mulier M. What is the evidence for viscosupplementation in the treatment of patients with hip osteoarthritis? Systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128 (8): 815-823.
99. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee?. *Knee*. 2001; 8 (2): 93-101.
100. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002; 32 (1): 10-37.

8. Annexos

8.1. Relació de taules

Taula 1. Característiques i determinacions del líquid sinovial.	23
Taula 2. Categories de líquid sinovial segons Ropes i Bauer.	24
Taula 3. Tipus de líquid sinovial en diferents malalties reumàtiques.	25
Taula 4. Principals treballs publicats sobre l'estudi de la viscositat sinovial..	40
Taula 5. Variables demogràfiques: edat, sexe, diagnòstic i tipus de líquid. ..	65
Taula 6. Variables leucocitàries. Recomptes absoluts de leucòcits, polinuclears, limfòcits i monòcits.....	66
Taula 7. Variables dels paràmetres fonamentals del reograma: n (índex de comportament no newtonià) i κ (índex de consistència).	66
Taula 8. Variables edat i sexe	67
Taula 9. Variables leucòcits i diagnòstic agrupat en 6 categories.....	69
Taula 10. Prova de Kruskal-Wallis. Estadístic de contrast de medianes de la xifra de leucòcits.	70
Taula 11. Correlació $\log \tau$ i $\log \dot{\gamma}$ dels líquids sinovials analitzats.	72
Taula 12. Índex de comportament (n) i diagnòstic.	73
Taula 13. Índex de consistència k i diagnòstic.	74
Taula 14. Coeficients de correlació entre leucòcits i índex de comportament (n) i de consistència (κ).	78
Taula 15. Índex de comportament n i tipus de líquid.....	80
Taula 16. Caracterització dels líquids segons l'índex de comportament n ..	80
Taula 17. Valor de les coordenades de la corba ROC per a l'índex de comportament n	83
Taula 18. Estadístic de contrast de l'àrea sota la corba.	84
Taula 19. Classificació segons l'índex de comportament n	85

Taula 20. Taula de contingència per un valor $n = 0,69$ i diagnòstic.	85
Taula 21. Comparació de la xifra de leucòcits i paràmetre n en tres malalties: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis...	87
Taula 22. Índex de comportament n per a l'artritis reumatoide al treball de Roques i la present tesi.....	93
Taula 23. Índex de comportament n per a l'artrosi al treball de Roques i la present tesi.	93

8.2. Relació de figures

Figura 1. Escultura d'Hipòcrates de Kos, pare de la Medicina occidental (460-370 aC).	17
Figura 2. Retrat de l'alquimista i metge Paracels (1493-1541).	17
Figura 3. Líquid sinovial de tipus inflamatori, d'aspecte similar a la clara d'ou.	18
Figura 4. Ombra produïda per una gota de líquid sinovial filant pel forat d'una agulla, degut a la qualitat de ser viscos.	18
Figura 5. Fra Bernardino de Sahagún (1499-1590).	19
Figura 6. Fulla i flor de la planta <i>Cactus nopal</i>	19
Figura 7. Cristalls d'urat amb birrefringència intensa vistos al microscopi de llum polaritzada (esquerre) i amb compensador (dreta).	21
Figura 8. Correlació del recompte de leucòcits manual i automatitzat al líquid sinovial.	28
Figura 9. Assaig de tracció.	46
Figura 10. Assaig de cisallament d'un sòlid.	47
Figura 11. Assaig de cisallament d'un líquid.	48
Figura 12. Diagrama de velocitats de deformació d'un fluid.	48
Figura 13. Reograma d'un fluid newtonià.	50
Figura 14. Representació dels fluids segons la viscositat.	51
Figura 15. Reograma d'un fluid pseudoplàstic.	52
Figura 16. Reograma logarítmic d'un fluid pseudoplàstic.	52
Figura 17. Viscosímetre de Ferranti-Shirley de conus-plat.	57
Figura 18. Reograma d'un líquid sinovial de tipus inflamatori.	58
Figura 19. Reograma d'un líquid sinovial de tipus mecànic.	58
Figura 20. Variables edat i sexe.	67
Figura 21. Variables edat i diagnòstic.	68

Figura 22. Variables leucòcits i diagnòstic agrupats en sis categories.	69
Figura 23. Viscositat aparent dels líquids mecànics i inflamatoris a diferents velocitats de deformació.	71
Figura 24. Representació gràfica de la relació entre el $\log \tau$ i $\log \dot{\gamma}$ per cada líquid sinovial.	72
Figura 25. Índex de comportament (n) i diagnòstic.	73
Figura 26. Índex de consistència k i diagnòstic.	74
Figura 27. Correlació entre l'índex de comportament (n) i l'índex de consistència (κ) dels líquids inflamatoris ($leu > 2000$) i no inflamatoris ($leu < 2000$).	75
Figura 28. Correlació entre leucòcits i polinuclears.	76
Figura 29. Correlació entre leucòcits i limfòcits i monòcits.	76
Figura 30. Associació entre leucòcits i l'índex de comportament n (esquerre) i de consistència κ (dreta).	77
Figura 31. Índex de comportament n i tipus de líquid.	79
Figura 32. Diagrama de freqüències del paràmetre n corresponent als líquids mecànics o inflamatoris.	81
Figura 33. Corba de discriminació diagnòstica del paràmetre n	82
Figura 34. Caracterització dels líquids segons el paràmetre n	86
Figura 35. Distribució de leucòcits (esquerre) i paràmetre n (dreta) de tres malalties: artritis juvenil, artritis reumatoide i espondiloartritis.	87
Figura 36. Correlació intra-malalt entre leucòcits i l'índex de comportament n de dos malalts amb espondiloartritis.	89