



UNIVERSIDAD DE MURCIA

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA
HUMANA Y PSICOBIOLOGÍA

Valoración clínica y mediante técnicas de imagen de
la evolución de pacientes con gonartrosis tratados
mediante ácido hialurónico y plasma rico en
plaquetas.

D. David Buendía López.

2015

AGRADECIMIENTOS.

Esta tesis doctoral, si bien ha requerido de esfuerzo y dedicación por parte del autor, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré.

En primer lugar es justo agradecer hoy y siempre a mis padres porque sin el esfuerzo realizado por ellos mis estudios no hubiesen sido posible.

A mi mujer Cristina y a mis hijos, Pablo y David, porque gracias al ánimo, apoyo y la alegría que aportan a mi vida me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

Un agradecimiento especial a mis directores de Tesis, los doctores Manuel Medina Quirós y Miguel Ángel Fernández-Villacañas Marín por sus consejos, gran sabiduría y paciencia así como el apoyo mostrado para seguir este camino y llegar a la conclusión del mismo.

Al servicio de radiología de Clínica Caravaca, por su desinteresada colaboración en la realización de la presente Tesis.

Al personal del servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, por su especial colaboración.

No puedo olvidar en mis agradecimientos a todo el personal de consulta de traumatología del Hospital Comarcal del Noroeste.

A D^a Guadalupe Ruíz Merino, bioestadística en la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, por su desinteresada colaboración a la hora de realizar el estudio estadístico, imprescindible para llevar a cabo el presente estudio.

En general, me gustaría agradecer a todas y cada una de las personas que han colaborado en la elaboración de la presente Tesis Doctoral.

Declaración de conflictos de interés.

En la realización del presente estudio no se ha obtenido financiación o soporte económico ni de ningún tipo por parte de ninguna compañía, ya sea pública o privada, relacionada con la industria farmacéutica o no.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

ÍNDICE DE TABLAS.	V
ÍNDICE DE FIGURAS.	V
RESUMEN.	7
Capítulo 1: Introducción.	9
Capítulo 2: Marco conceptual.	15
2.1. Definición de artrosis, epidemiología y antecedentes históricos.	17
2.1.1. Definición y concepto de artrosis.	19
2.1.2. Epidemiología de la artrosis.	20
2.1.2.1. Epidemiología. ...	20
2.1.2.2. Impacto socio-económico.	24
2.1.3. Antecedentes históricos.	25
2.2. Histología.	29
2.2.1. Articulación sinovial.	31
2.2.2. Estructura cartílago hialino.	32
2.2.3. Reparación del cartílago hialino.	38
2.2.4. Alteraciones bioquímicas en la degeneración articular.	38
2.2.5. El papel de la inflamación en la artrosis.	38
2.3. Anatomía patológica de la artrosis de rodilla. Historia natural.	41
2.4. Manifestaciones clínicas de la artrosis de rodilla.	47
2.4.1. Síntomas y signos de la artrosis de rodilla.	49
2.4.2. Criterios diagnósticos.	51
2.4.3. Valoración clínica de la artrosis de rodilla.	52
2.4.3.1. Escalas de valoración clínica.	52
2.4.3.2. Cuestionario de valoración clínica WOMAC.	54
2.4.3.3. Concepto de mejoría clínica importante.	61
2.5. Valoración radiográfica de la artrosis de rodilla	65
2.5.1. Sistemas de clasificación radiográfica de la artrosis de rodilla	67
2.5.2. Correlación clínico-radiológica de la artrosis de rodilla.	70
2.5.3. Progresión radiográfica en la artrosis de rodilla.	72
2.5.4. Alineación femorotibial.	74

2.6. Valoración de la gonartrosis mediante resonancia magnética nuclear(RMN).	77
2.6.1. Fundamentos de la RMN.	79
2.6.1.1. Fundamentos físicos de la resonancia magnética nuclear.	79
2.6.1.2. Tiempos de relajación.	81
2.6.2. Evaluación del cartílago articular mediante RMN.	83
2.6.2.1. Introducción.	83
2.6.2.2. Secuencias.	84
2.6.2.3. Mapa T2.	84
2.6.3. Correlación clínica-RMN.	86
2.6.4. Limitaciones de los estudios de RMN.	88
2.6.5. Progresión del daño articular objetivado mediante RMN. Historia natural.	89
2.6.6. Reproducibilidad de los estudios de RMN.	91
2.7. Tratamiento de la artrosis de rodilla: guías de manejo clínico.....	93
2.8. El ácido hialurónico en la artrosis de rodilla.	103
2.8.1. Introducción	105
2.8.2. Mecanismo de acción y función articular del ácido hialurónico.	106
2.8.3. Evolución del uso de ácido hialurónico en la viscosuplementación.	108
2.8.4. Ácido hialurónico como fármaco. Estudios realizados.	110
2.8.5. Cambios estructurales tras viscosuplementación.	112
2.8.6. Perfil de seguridad.	113

2.9. Plasma rico en plaquetas en la artrosis.	115
2.9.1. Historia del uso del plasma rico en plaquetas en medicina.	117
2.9.2. Definición de Plasma Rico en Plaquetas (PRP).....	118
2.9.3. Fundamentos biológicos del uso de PRP: El proceso de reparación tisular.	121
2.9.4. Fundamentos del procesado de PRP.	124
2.9.5. Uso del PRP como medicamento.	128
2.9.6. Aplicaciones clínicas actuales del plasma rico en plaquetas en traumatología.	129
2.9.7. Evidencia científica del tratamiento con PRP en la gonartrosis.....	130
2.9.8. Cambios estructurales tras la infiltración con PRP.	134
2.9.9. Perfil de seguridad de la infiltración con PRP.	135
 2.10. Técnica de infiltración intraarticular.	137
 Capítulo 3. Justificación de este estudio.	141
 Capítulo 4. Objetivos del estudio.	149
 Capítulo 5. Material y métodos.	153
5.1. Diseño.	155
5.2. Material.	155
5.3. Variables.	156
5.4. Metodología.	157
5.5. Protocolo de aplicación del ácido hialurónico.	160
5.6. Protocolo de aplicación del plasma rico en plaquetas	162
 Capítulo 6. Resultados.	167
6.1. Constitución y distribución de la muestra.	169
6.2. Tratamiento de los datos y metodología estadística.	170
6.3. Resultados clínicos entre los grupos de tratamiento.	172
6.4. Correlación de las escalas clínicas con la radiografía simple	180
6.5. Correlación entre el tipo de tratamiento y el grosor cartilaginoso.	182
6.6. Correlación entre las escalas clínicas y la resonancia magnética nuclear.	183
6.7. Comparación entre radiografía simple y resonancia magnética nuclear.	184
6.8. Influencia del sexo.	185
6.9. Influencia del índice de masa corporal y de la edad.	186

Capítulo 7. Discusión.	193
Capítulo 8. Conclusiones.	209
Capítulo 9. Bibliografía.	213
Capítulo 10. Anexos.	235

ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA 1. ESTRUCTURAS ANATÓMICAS EN LAS SECUENCIAS T1 Y T2.....	81
TABLA 2. CLASIFICACIÓN INTERNATIONAL CARTILAGE REPAIR SOCIETY (ICRS) DE LAS LESIONES CONDRALES.....	83
TABLA 3. METAANÁLISIS RELACIONADOS CON ÁCIDO HIALURÓNICO.	111
TABLA 4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y PALABRAS CLAVE.	144
TABLA 5. ESTUDIOS CLÍNICOS CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y/O ÁCIDO HIALURÓNICO.	145
TABLA 6. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.	170
TABLA 7. RESULTADOS CLÍNICOS.	172
TABLA 8. MEJORÍA EN LAS ESCALAS CLÍNICAS CON SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA.	178
TABLA 9. PACIENTES CON MEJORÍA CLÍNICA IMPORTANTE.	179
TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO REALIZADO Y EL GRADO RADIOLÓGICO SEGÚN LA ESCALA DE KELGREN Y LAWRENCE.	180
TABLA 11. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	185
TABLA 12. DATOS DE EDAD E ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO.	186
TABLA 13. CORRELACIÓN DE VARIABLES CUANTITATIVAS CON EL IMC EN LOS TRES GRUPOS DE TRATAMIENTO.	189

ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1. INFORME DE PREVALENCIA DE LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS.....	21
FIGURA 2. INFORME DE PREVALENCIA DE ENFERMEDADES REUMÁTICAS POR COMUNIDADES.	23
FIGURA 3. ESTRUCTURA CELULAR DEL CARTÍLAGO HIALINO.	33
FIGURA 4. CARTÍLAGO HIALINO.	34
FIGURA 5. CONDRÓN.....	35
FIGURA 6. ESTRUCTURA DEL PROTEOGLICANO.	36
FIGURA 7. CRITERIOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE LA ARTROSIS DE RODILLA.	51
FIGURA 8. ESCALA EVA.	53
FIGURAS 9-13. CUESTIONARIO DE VALORACIÓN CLÍNICA WESTERN ONTARIO AND McMASTER UNIVERSITIES ARTHRITIS INDEX (WOMAC).	54-58
FIGURA 14. CRITERIOS DE RESPUESTA CLÍNICA DE LA OSTEOARTRITIS RESEARCH SOCIETY INTERNATIONAL (OARSI).	61
FIGURA 15. ESCALA DE KELGREN / LAWRENCE.	68
FIGURA 16. PROYECCIÓN DE ROSENBERG.	69
FIGURA 17. ÁNGULO FEMOROTIBIAL.....	74
FIGURA 18. CAMPO MAGNÉTICO NUCLEAR.	79
FIGURA 19. PATRONES DE DESGASTE CARTILAGINOSO.....	85
FIGURA 20. COMPOSICIÓN MOLECULAR PRESENTE EN EL PLASMA RICO EN PLAQUETAS.	119
FIGURA 21. PROCESO DE CURACIÓN DE LAS HERIDAS.	122
FIGURA 22. FRACCIONES DE CENTRIFUGACIÓN DE LA SANGRE.....	125
FIGURA 23. PRINCIPALES PRPs COMERCIALES DISPONIBLES.	126
FIGURA 24. ESTRUCTURACIÓN DE LA MUESTRA Y GRUPOS DE PACIENTES EN EL ESTUDIO.....	169

Introducción: La artrosis de rodilla es una enfermedad muy frecuente con una alta prevalencia en la población adulta. Provoca en los pacientes afectados dolor y limitación de su capacidad funcional. Algunas modalidades terapéuticas como el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la infiltración de plasma rico en plaquetas o ácido hialurónico pueden producir un alivio del dolor y una mejora de la capacidad funcional.

Objetivos: Evaluar el beneficio proporcionado por el plasma rico en plaquetas (PRP) en comparación con el ácido hialurónico y el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos tanto desde un punto clínico como estructural, mediante la evaluación con radiografía simple y resonancia magnética nuclear.

Material y métodos: Un total de 124 pacientes fueron incluidos y distribuidos aleatoriamente en el estudio, de acuerdo a los criterios diagnósticos de artrosis de rodilla de la Sociedad Española de Reumatología, concluyendo el presente estudio un número de 98 pacientes (33 prosiguieron tratamiento con AINES, 32 recibieron una única infiltración de ácido hialurónico y 33 recibieron una única infiltración de PRP). Los pacientes fueron evaluados prospectivamente al inicio, a las 26 y a las 52 semanas usando la escala Western Ontario McMaster Universities osteoarthritis index (WOMAC) y la escala visual analógica (EVA). Se realizaron radiografías simples y estudio mediante resonancia magnética al inicio y a las 52 semanas.

Resultados: A las 52 semanas de seguimiento, en el grupo tratado con PRP mejoró de forma estadísticamente significativa tanto el dolor como la función articular. Los pacientes tratados con ácido hialurónico o con AINES también experimentaron una disminución del dolor pero de menor intensidad al grupo tratado con PRP, mientras que los parámetros de función articular empeoraron. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de tratamiento en relación a la evolución de los datos obtenidos tanto en la radiografía como en la resonancia magnética nuclear.

Conclusiones: El tratamiento con infiltraciones de plasma rico en plaquetas en los pacientes afectados de artrosis de rodilla proporciona una mejoría clínica superior al tratamiento con ácido hialurónico o AINES. Una única infiltración de PRP es efectiva en producir dicha mejoría clínica.

Capítulo 1. Introducción.

En mi práctica diaria como traumatólogo soy testigo directo de la incidencia que la artrosis de rodilla tiene en nuestra población, tanto desde un punto de vista clínico como psicosocial. En relación a esta patología, aunque podemos encontrar un gran número de tratamientos disponibles, también nos encontramos con una gran variabilidad en cuanto a los resultados que dichos tratamientos proporcionan. Dicha variabilidad es la que ha inspirado la realización del presente estudio, de cara a tratar de mejorar nuestro conocimiento en relación al manejo de esta patología.

La artrosis se considera una enfermedad de las articulaciones, degenerativa, que puede provocar en el paciente dolor, deformidad de las articulaciones afectadas e incapacidad para sus actividades cotidianas.

Se trata de una patología, tanto considerando la artrosis en general como la artrosis de rodilla en particular, con una alta prevalencia y un impacto socio-económico importante debido no sólo al gasto derivado del tratamiento directo (tratamiento farmacológico, quirúrgico, fisioterápico) sino también debido a la repercusión que esta enfermedad tiene en términos de discapacidad y de afectación de la calidad de vida del paciente. En el mundo desarrollado supone una de las principales causas de discapacidad en pacientes ancianos, poniendo en jaque a los sistemas sanitarios.

En España, la Sociedad Española de Reumatología ha llevado a cabo un estudio poblacional en el que ha estimado la prevalencia de una serie de enfermedades reumáticas, entre ellas la artrosis de rodilla. Dicho estudio confirma la alta prevalencia de dicha enfermedad en la población española.

Dicha enfermedad es el resultado de alteraciones bioquímicas, biomecánicas y moleculares que acontecen en las células del cartílago articular con un impacto posterior en toda la articulación que lleva a la destrucción de la misma.

El conocimiento de la estructura articular tanto en circunstancias normales como en el momento en que la artrosis se ha instaurado, además del estudio de los factores etiológicos involucrados, su patogenia y el mecanismo por el cual los distintos tratamientos actuales pueden ejercer su acción; son fundamentales para mejorar el manejo de este tipo de pacientes.

Con respecto a los síntomas clínicos que provoca la artrosis, tanto el dolor como la incapacidad funcional son los principales síntomas que preocupan al paciente. A lo largo de las últimas décadas han ido surgiendo una serie de escalas clínicas que son consideradas como pieza clave para la monitorización tanto del tratamiento como de la progresión de la enfermedad. La aplicación de dichas escalas clínicas en estos pacientes se ha convertido en un elemento rutinario en la valoración de dichos pacientes.

Adicionalmente, la realización de estudios complementarios tales como la radiografía simple y la resonancia magnética nuclear han encontrado su hueco en el manejo de estos pacientes y podrían servir para la monitorización de los mismos. No obstante, el término “complementarios” indica claramente que nunca deberían sustituir a una historia clínica y exploración física adecuadas.

Con respecto al tratamiento de esta enfermedad, a lo largo de la historia distintas medidas han sido utilizadas para el alivio de los síntomas y la discapacidad presente en estos pacientes. La utilización de guías terapéuticas permitirán emplear de una forma más efectiva las distintas terapias clínicas disponibles, tanto desde un punto de vista farmacológico, no farmacológico (cambios en estilo de vida) como quirúrgico.

Dentro de esas terapias clínicas disponibles para el manejo de los pacientes afectados de artrosis de rodilla cabría destacar las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico y de plasma rico en plaquetas. En este sentido, aunque su uso se ha extendido de forma amplia, aún quedan muchas incógnitas por solventar en cuanto a la eficacia que dichas modalidades terapéuticas pueden aportar en el manejo de estos pacientes.

Capítulo 2.Marco conceptual.

2.1. Definición de artrosis, epidemiología y antecedentes históricos.

2.1.1. Definición y concepto de artrosis.

Osteoartritis deriva del prefijo griego osteo-, que significa "del hueso", unido a artritis: artr-, que significa "articulación", e -itis, cuyo significado ha llegado a ser asociado con inflamación. De este modo, la adición de -itis (osteoartritis) puede ser considerado engañoso debido a que la inflamación no es una característica propia de la enfermedad artrósica. Muchos médicos, en general, se refieren a esta patología como osteoartrosis para indicar la ausencia de una respuesta inflamatoria.

La Real Academia de la Lengua Española define la artrosis como “la alteración patológica de las articulaciones, de carácter degenerativo y no inflamatorio. Suele producir deformaciones muy visibles de la articulación a que afecta, y entonces recibe el nombre de artrosis deformante” (1).

La definición más utilizada de la artrosis corresponde a la que se elaboró por la American Academy of Orthopaedic Surgeons y los National Institutes of Health en 1994. “Las enfermedades artrósicas son el resultado de acontecimientos mecánicos y biológicos que desestabilizan el acoplamiento normal entre la degradación y la síntesis de los condrocitos del cartílago articular y la matriz extracelular, y el hueso subcondral. Al final, las enfermedades artrósicas se manifiestan mediante alteraciones morfológicas, bioquímicas, moleculares y biomecánicas de las células y de la matriz que llevan a reblandecimiento, fibrilación, ulceración, pérdida del cartílago articular, esclerosis y osificación del hueso subcondral, osteofitos y quistes subcondrales” (2).

En este sentido, la O.M.S. (Organización Mundial de la Salud) en 1995 consideró que la artrosis es “la resultante de fenómenos mecánicos y bioquímicos que desestabilizan el equilibrio entre la síntesis y la degradación del cartílago y el hueso subcondral en una articulación, afectando a todos los tejidos de la articulación” (3).

2.1.2. Epidemiología de la artrosis.

2.1.2.1. Epidemiología.

La artrosis es conocida por ser una enfermedad con una alta prevalencia, de distribución geográfica mundial. Es el tipo más frecuente de artritis y es una de las causas principales de discapacidad en los ancianos de Europa, Canadá, Australia y Estados Unidos (4) (5) (6).

No obstante, hay una gran variabilidad de datos en referencia a dicha prevalencia tanto en el caso de la artrosis considerada globalmente como cuando nos referimos específicamente a la artrosis de rodilla. En este sentido, según los estudios publicados, la magnitud de dicha prevalencia varía en función de los criterios usados para definir la enfermedad. Considerando esta patología de forma mundial, obtendremos distintos resultados según tomemos en consideración criterios clínicos, radiológicos o una combinación de ambos. Las prevalencias de la artrosis de rodilla son globalmente mayores cuando se utiliza sólo la evidencia radiológica (del 16,3 al 33,0%), seguidas de las observadas al definir la enfermedad por los síntomas (del 2,0 al 42,4%), y son menores cuando se combinan ambos criterios (del 1,5 al 15,9%) (7) (8).

Centrando nuestra atención en España, la Sociedad Española de Reumatología (S.E.R.) ha realizado un estudio poblacional cuyo objetivo ha sido estimar la prevalencia en la población española adulta de una serie de enfermedades musculo-esqueléticas y conocer el impacto que dichas enfermedades musculo-esqueléticas tienen en la calidad de vida, la capacidad funcional, el consumo de medicamentos y las consultas a médicos. Para ello realizaron una encuesta entre sujetos de más de 20 años, de forma aleatoria, en la que utilizaron criterios tanto clínicos como radiológicos a la hora de estimar la prevalencia de las enfermedades consideradas:

- Artritis reumatoide.
- Artrosis de manos.
- Artrosis de rodilla.
- Cervicalgia.
- Fibromialgia.
- Lumbalgia.
- Lupus.
- Osteoporosis.

En la Figura 1 se muestran las prevalencias obtenidas en dicho estudio.

Enfermedad	CCAA	Afectados (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
Artritis reumatoide	Todas	205.766 (0.5)	78.125 (0.19)	333.046 (0.81)
Artrosis de la mano	Todas	2.549.245 (6.19)	2.138.078 (5.2)	2.960.413 (7.19)
Artrosis de la rodilla	Todas	4.258.725 (10.35)	3.732.585 (9.07)	4.782.469 (11.62)
Artrosis de rodilla, mano o columna	Todas	6.825.398 (16.59)	6.168.160 (14.99)	7.410.033 (18.01)
Cervicalgia	Todas	6.546.431 (15.91)	5.925.171 (14.4)	7.176.695 (17.44)
Fibromialgia	Todas	945.686 (2.3)	575.638 (1.4)	1.356.857 (3.3)
Lumbalgia	Todas	6.085.293 (14.79)	4.892.905 (11.89)	7.286.682 (17.71)
Lupus	Todas	73.435 (0.18)	0 (0)	175.236 (0.43)
Osteoporosis	Todas	1.397.973 (3.4)	1.069.038 (2.6)	1.726.912 (4.2)

(*)Todas las cifras son valores estimados.

Figura 1. Informe de prevalencia de las enfermedades reumáticas (9).

Las conclusiones a las que llegó dicho estudio fueron que las enfermedades musculo-esqueléticas son muy prevalentes en nuestro país, afectando de forma importante a la calidad de vida del paciente al provocar una importante limitación física (9).

Así mismo, la Sociedad Española de Reumatología confecciona periódicamente informes estadísticos de dichas enfermedades musculo-esqueléticas. En la Figura 2 quedan reflejadas las prevalencias por comunidades autónomas de la artrosis de rodilla.

Lugar: España. Habitantes: 41.152.842 (Población mayor de 20 años) Enfermedad: Artrosis de la rodilla				
Enfermedad	CCAA	Afectados (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)
Artrosis de la rodilla	Andalucía	752.984 (1.83)	658.953 (1.6)	847.014 (2.06)
Artrosis de la rodilla	Aragón	199.159 (0.48)	179.963 (0.44)	215.956 (0.52)
Artrosis de la rodilla	C. Foral de Navarra	56.572 (0.14)	49.507 (0.12)	63.636 (0.15)
Artrosis de la rodilla	Canarias	181.165 (0.44)	158.542 (0.39)	203.788 (0.5)
Artrosis de la rodilla	Cantabria	54.675 (0.13)	47.847 (0.12)	61.502 (0.15)
Artrosis de la rodilla	Castilla - La Mancha	178.486 (0.43)	156.200 (0.38)	200.778 (0.49)
Artrosis de la rodilla	Castilla y León	252.158 (0.61)	220.669 (0.54)	283.646 (0.69)
Artrosis de la rodilla	Cataluña	646.951 (1.57)	566.161 (1.38)	727.740 (1.77)
Artrosis de la rodilla	Ceuta	7.698 (0.02)	6.737 (0.02)	8.659 (0.02)
Artrosis de la rodilla	Comunidad Valenciana	427.405 (1.04)	374.032 (0.91)	480.778 (1.17)
Artrosis de la rodilla	Extremadura	109.163 (0.27)	95.531 (0.23)	122.795 (0.3)
Artrosis de la rodilla	Galicia	277.939 (0.68)	243.230 (0.59)	312.647 (0.76)
Artrosis de la rodilla	Islas Baleares	89.356 (0.22)	78.198 (0.19)	100.515 (0.24)
Artrosis de la rodilla	La Rioja	27.500 (0.07)	24.066 (0.06)	30.934 (0.08)
Artrosis de la rodilla	Madrid	546.376 (1.33)	478.147 (1.16)	614.606 (1.49)
Artrosis de la rodilla	Melilla	6.996 (0.02)	6.122 (0.01)	7.869 (0.02)
Artrosis de la rodilla	País Vasco	213.720 (0.52)	187.032 (0.45)	240.409 (0.58)
Artrosis de la rodilla	Ppdo. De Asturias	109.361 (0.27)	95.704 (0.23)	123.018 (0.3)
Artrosis de la rodilla	Región de Murcia	121.061 (0.29)	105.944 (0.26)	136.179 (0.33)

(*)Todas las cifras son valores estimados.

Figura 2. Informe de prevalencia de enfermedades reumáticas por comunidades (9).

2.1.2.2. Impacto socio-económico.

En términos económicos, los costes sociales y económicos de la artrosis son considerables. El porcentaje del gasto correspondiente a los costes directos está aumentando, en parte debido al incremento de la aplicación de cirugía articular y también en parte al mayor coste de los nuevos tratamientos disponibles para el tratamiento de estos pacientes. (10) Aunque sus cifras de prevalencia varían según la localización geográfica, los distintos grupos étnicos, el sexo, la edad de las poblaciones estudiadas y la articulación afectada, para el 2020 se estima que será la cuarta causa de morbilidad más frecuente (11).

En España, cabría destacar 2 estudios realizados con el objetivo de establecer el impacto económico que tiene la artrosis de rodilla en el sistema de salud.

Vidal-Lorenzo et al (12) llevaron a cabo un estudio descriptivo transversal en atención primaria entre pacientes previamente diagnosticados de artrosis de rodilla, contabilizando durante un año los fármacos consumidos por los pacientes. Las conclusiones a las que llegó dicho estudio fueron:

- El gasto farmacéutico por causa de la gonartrosis contribuye al aumento del coste sanitario en atención primaria.
- El coste farmacológico total por paciente y año es de 151,60 euros.
- La prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituye la mayor parte del gasto por fármacos en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Battle-Gualda (13) realiza un estudio transversal, observacional-descriptivo entre pacientes afectados de artrosis de rodilla o cadera, con el objetivo de describir la utilización de recursos sanitarios, la repercusión socioeconómica en atención primaria, evaluar los costes directos atribuidos a la enfermedad y evaluar la repercusión en términos de calidad de vida y discapacidad. El estudio concluye que la artrosis de rodilla y la de cadera tienen un importante impacto en la población general, tanto en términos de morbilidad como de coste.

2.1.3. Antecedentes históricos.

Se puede decir, claramente, que la artrosis constituye una auténtica epidemia en el siglo XXI. No obstante, a lo largo de la historia ha tenido un peso específico muy distinto, con el paso de los siglos, en las distintas civilizaciones.

El paso de la prehistoria a la Antigüedad supone un cambio de paradigma ya que se sustituyen las concepciones arcaicas en las que los dioses y demonios toman parte activa en el origen y la posible curación o no de determinadas enfermedades por un enfoque racional basado en la observación y en el empirismo. La aparición de los padres fundadores de la medicina occidental (Hipócrates, Celso, Galeno) supone un hito en este sentido.

Aunque los textos redactados por dichos autores tratan sobre las enfermedades de los huesos y las articulaciones y describen profusamente la forma de reducir las diversas fracturas, luxaciones y heridas de guerra (fundamentalmente aquellas causadas por arma blanca); no existe en dichos tratados ningún capítulo dedicado específicamente a las enfermedades reumáticas.

Aunque algunos de los aforismos de Hipócrates ya se referían a enfermedades articulares y la palabra "reuma" fue introducida en el siglo I d. C., el concepto de "reumatismo" como síndrome musculoesquelético corresponde a la era moderna. Este desinterés por la osteoartritis pudo estar debido a la baja esperanza de vida en dicha época que explicaría un desinterés lógico por las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Y puede que tal vez los factores mecánicos que favorecen la osteoartritis habrían hecho de esta enfermedad algo propio de los esclavos, que realizaban los trabajos más duros y a los que se consideraba simples instrumentos poco dignos de interés.

Por otro lado, los documentos egipcios nos revelan que los dolores articulares se trataban con ungüentos a base de grasas, aceite, médula ósea o miel, a los que se podían añadir los ingredientes más variados: harina, natrón, cebolla, comino, inciensos (14).

Dioscórides, fue un médico griego que ejercía en Roma en el primer siglo de nuestra era, autor de la obra "De Materia Medica". Puede considerarse uno de los principales ancestros de la fitoterapia (sus descripciones de plantas incluyen, sin embargo, muchos errores), recomendando ya entonces utilizar la hiedra como remedio contra lo que parece ser la osteoartritis de cadera (15).

En referencia a oriente, el libro más antiguo conocido sobre la medicina china es el "Neiching", conocido como el "Clásico de Medicina Interna del Emperador Amarillo", una recopilación de textos de varios autores entre los años 2.500 y 1.000 a. JC. Se trata, fundamentalmente, de la primera obra conocida sobre la

acupuntura. Las técnicas descritas han permanecido prácticamente idénticas hasta nuestros días, donde la acupuntura se utiliza como tratamiento sintomático de los dolores provocados por distintas enfermedades como la osteoartritis.

Volviendo a Europa, durante la Edad Media la osteoartritis aún no era uno de los centros de interés importantes de la medicina, aunque se recetaban algunos "medicamentos", de los que algunos, como las piedras preciosas, se utilizaban por sus virtudes mágicas. Más seriamente, las decocciones de corteza de sauce se recomendaban desde los tiempos de Hipócrates, para tratar la fiebre y algunos dolores como los reumatismos y, especialmente, los artrósicos.

El Renacimiento supuso la aparición de los primeros esbozos de lo que sería la anatomía moderna y un estudio más científico tanto de la articulación sana como enferma, lo que supuso el paso inicial para el estudio y el tratamiento de esta enfermedad. De este modo, el primer anfiteatro de anatomía se abrió en Padua en 1490. En 1543, el flamenco Andreas Vesalius (1514-1564), publicó "De humani corporis fabrica", considerado como el tratado de anatomía más completo de esta época. Vesalio describe en esta obra de forma sorprendentemente moderna la función de los cartílagos articulares: "Otra función de los cartílagos, y una de las más importantes, es permitir a los huesos mantenerse en la continuidad y moverse, desgastándose menos por la fricción" (16).

2.2. Histología.

2.2.1. Articulación sinovial.

Se puede definir a una articulación como el área de contacto entre los huesos, un hueso y un cartílago, o entre tejido óseo y los dientes (17).

Las articulaciones se pueden clasificar según su estructura en (17):

- Fibrosas, en las que los extremos en contacto están formados por tejido fibroso (tejido con presencia de abundantes fibras colágenas) y en las que no existe una cavidad articular propiamente dicha.
- Cartilaginosas, en las que la unión entre los elementos que componen dicha articulación se realiza mediante cartílagos y tampoco existe cavidad articular.
- Sinoviales. Los huesos que la componen se mantienen unidos mediante la acción del tejido conectivo denso de una cápsula articular y la acción de ligamentos.

En cuanto a la estructura de la articulación sinovial, la articulación sinovial consta de:

- Cavidad articular delimitada por la cápsula articular.
- Superficies articulares recubiertas por el Cartílago articular.
- Membrana y líquido sinovial.
- Ligamentos.
- Otros. Bolsas sinoviales...

Desde el punto de vista de su función, las articulaciones se pueden clasificar en:

- Sinartrosis, inmóviles.
- Anfiartrosis, con movimientos limitados.
- Diartrosis, con diversidad de movimientos.

En este sentido, la rodilla se puede considerar una articulación sinovial y una diartrosis.

2.2.2. Estructura cartílago hialino.

La estructura del cartílago articular de una articulación sinovial es de tipo hialino y se compone a su vez de los siguientes componentes (18):

- Agua. Supone un 65-80 %, estando presente en mayor cantidad en las porciones superficiales del cartílago. Su contenido aumenta con el proceso de envejecimiento y las alteraciones degenerativas.
- Colágeno (10-20 %). El colágeno que predomina es el tipo II (95 %), correspondiendo a la matriz de sostén del cartílago. Proporciona resistencia a las fuerzas de tensión. El colágeno es el principal componente en el cartílago deshidratado.
- Proteoglicanos (10-15 %). Producidos por los condrocitos, están formados por la sucesión de glicosaminoglicanos. Proporcionan resistencia a la fuerza de compresión y tienen resistencia elástica.
- Condrocitos (5 %). Corresponden a la parte celular del cartílago y son los encargados de producir los proteoglicanos, el colágeno, las proteínas y algunas enzimas.

Por otro lado, existen una serie de capas bien diferenciadas en el cartílago hialino maduro (18) (Véase Figura 3):

- Zona superficial, situada hacia la cavidad articular. También denominada zona tangencial. Proporciona al cartílago articular una superficie de muy poca fricción.
- Zona de transición.
- Zona radial, que constituye el 92 % del espesor del cartílago hialino.
- Zona de cartílago hipertrófico o maduración.
- Zona calcificada.

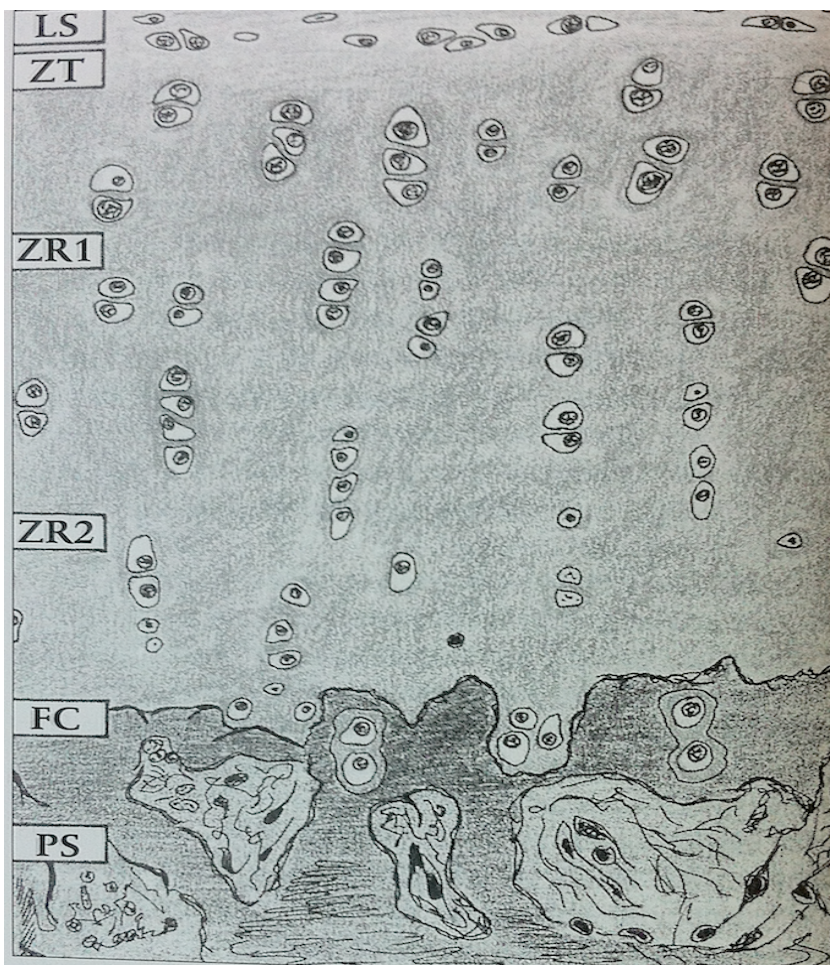


Figura 2. Estructura celular del cartílago hialino maduro. LS: lámina splendens; ZT: zona tangencial; ZR1: zona radial superior; ZR2: zona radial inferior; FC: frente de calcificación; y PS: placa subcondral.

Figura 3. Estructura celular del cartílago hialino. Tomado de: Cartílago. Estructura y patología. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT (Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología) (18).

Con respecto a las fibras de colágeno, éstas se distribuyen de una forma peculiar, desde una disposición paralela a la articulación en la capa tangencial, la zona más superficial; hasta una orientación vertical en la zona radial.

Por su parte los condrocitos también se disponen de distinta forma según la capa tomada en consideración. En la zona superficial los condrocitos se presentan en grupos alineados paralelamente a la superficie articular, mientras que en la zona radial forman grupos de tres a cuatro células con estructura columnar.

Cabe destacar que la unidad funcional del cartílago no son los condrocitos, sino lo que se denomina condrón. Véanse Figuras 4 y 5.

Los condrocitos presentes en el cartílago están rodeados de una porción de matriz extracelular diferente desde el punto de vista bioquímico al resto de la matriz extracelular del cartílago. En esta zona se encuentra una importante proporción del contenido total de ácido hialurónico de la matriz cartilaginosa, elevadas cantidades de proteoglicanos y un gran número de fibras de colágeno. El condrón se considera a un condrocito, y al espacio lacunar de matriz extracelular que lo rodea. Esta estructura es considerada la unidad funcional y metabólica fundamental del cartílago, responsable de su homeostasis.

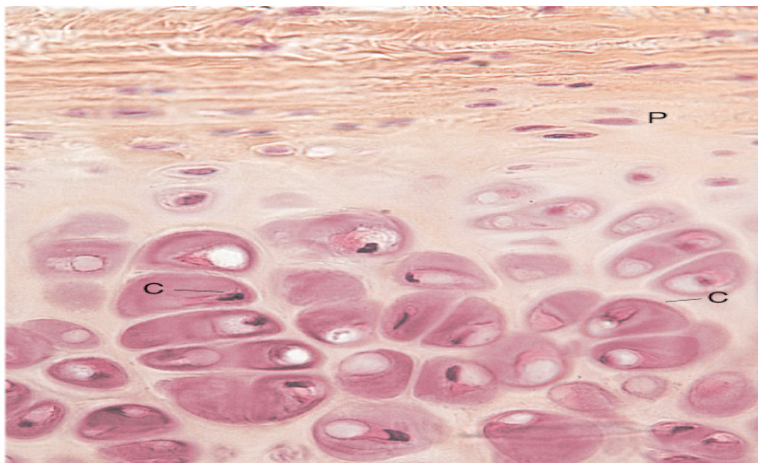


Fig. 7-2. Fotomicrografía de cartílago hialino (X270). Obsérvese los condrocitos ovoides grandes (C) atrapados en sus lagunas. Justo arriba de ellos se encuentran condroblastos alargados y en la parte más superior están el pericondrio (P) y la capa de células condrogénicas subyacente.

Copyright © 2002 by W.B. Saunders Company. All rights reserved.

Figura 4. Cartílago hialino. Tomado de: Atlas de Histología.
Leslie Gartner (19).

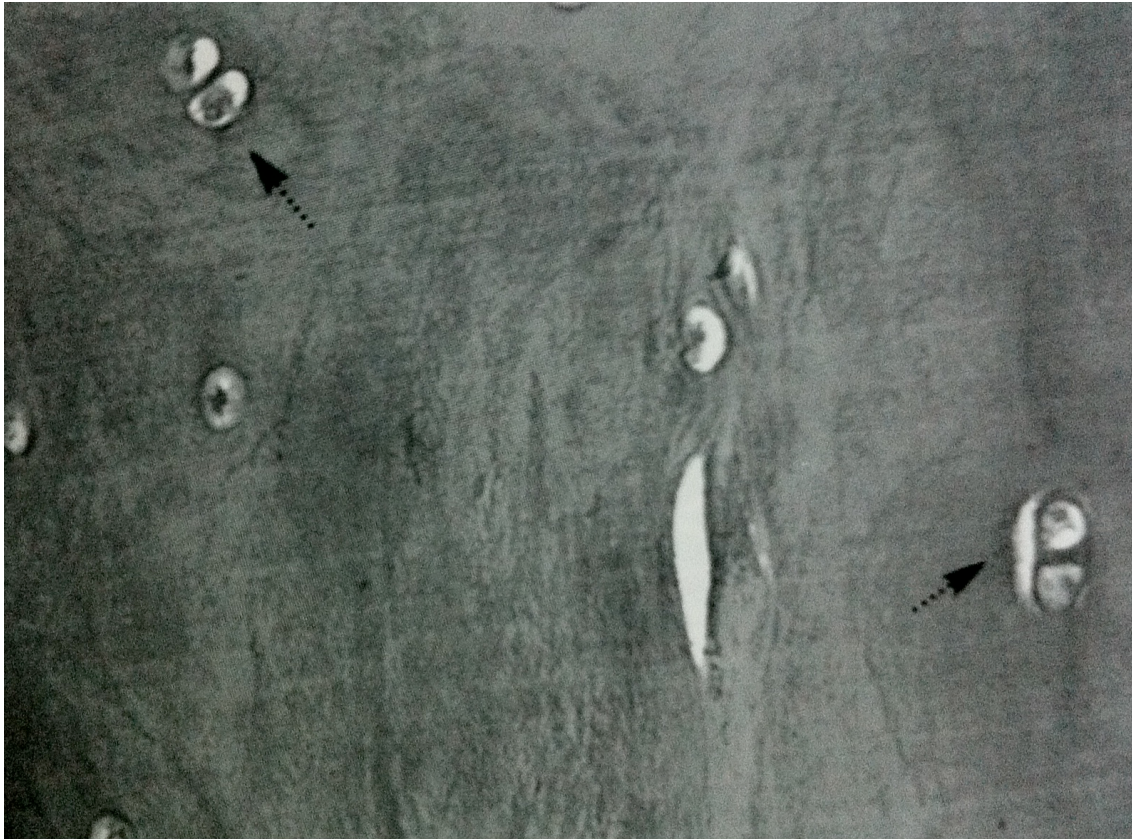


Figura 5. Condrón (flechas). Tomado de: Cartílago. Estructura y patología. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT (18).

Matriz extracelular.

El cartílago hialino es un tejido muy hidratado (75-80 % de contenido en agua), siendo un tejido capaz de amortiguar impactos y soportar la fricción a que es sometida la articulación. La responsable de estas propiedades del cartílago es fundamentalmente la matriz extracelular, secretada y mantenida continuamente por los condrocitos. La matriz extracelular está formada, aparte de por agua, por macromoléculas, de las cuales pueden destacarse:

- Colágenos. Fundamentalmente el colágeno tipo II. Desempeñan un papel central en la estructura de la matriz del cartílago, soportando las fuerzas de tensión a que se ve sometido el cartílago.
- Proteoglicanos. Son cadenas de carbohidratos (glicosaminoglicanos) unidos de forma covalente a un núcleo proteico. El proteoglicano más abundante es el agregano. A dicho núcleo proteico se encuentran unidos covalentemente otras moléculas, como el condroitín sulfato y el queratán sulfato. (Véase Figura 6).

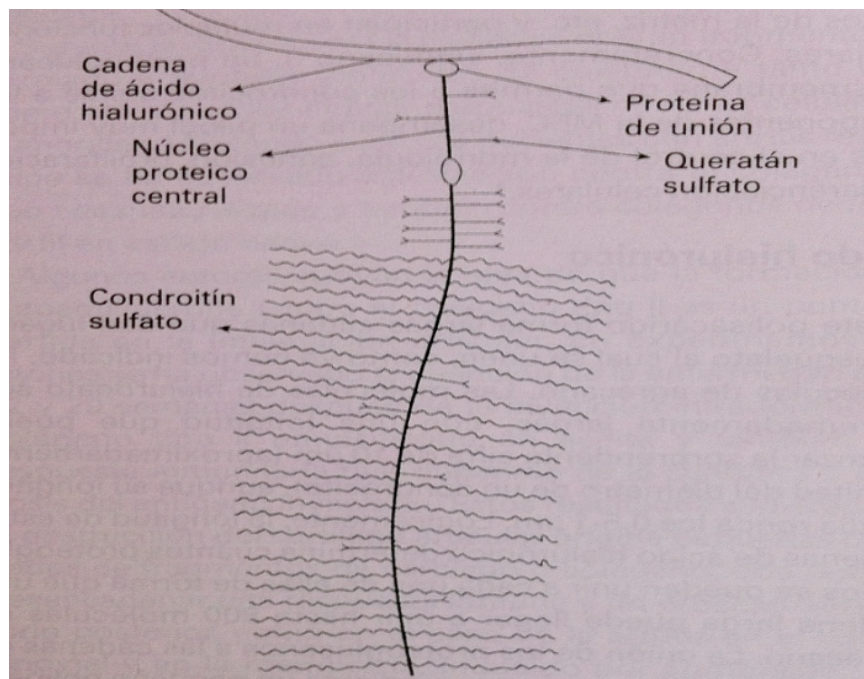


Figura 6. Estructura del proteoglicano. Tomado de: Cartílago. Estructura y patología. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT (18).

Esta estructura desempeña una función primordial en el cartílago hialino, ya que proporciona la propiedades biomecánicas que presenta este tejido.

- Ácido hialurónico. Se trata de un polisacárido que forma largas cadenas, dando lugar a un esqueleto al que se unen las moléculas de agregano.

Nutrición del cartílago articular.

El cartílago articular adulto es avascular, aneural y alinfático. Su metabolismo es anaerobio, aunque para ello precisa de una pequeña cantidad de oxígeno. La mayor parte de los nutrientes proceden del líquido sinovial. No obstante, se ha descubierto que el cartílago contiene un sistema de canales proveniente desde las epífisis. Su papel está aún por determinar (18).

2.2.3. Reparación del cartílago hialino

En primer lugar cabría decir que existe un tejido conjuntivo adherido con firmeza, rodeando al cartílago hialino. Este tejido es el pericondrio. Las células que componen esta capa son indistinguibles de los fibroblastos maduros. Por otro lado, el cartílago hialino de las superficies articulares móviles (diartrosis) no tienen pericondrio, de modo que el cartílago articular en dichas articulaciones es un resto del molde original de cartílago hialino que sirvió para la formación de dicha estructura y que persiste durante la vida adulta.

Por tanto, el cartílago tiene una limitada capacidad de reparación. La falta de respuesta a los estímulos lesionales es debida a la avascularidad del cartílago y la limitada capacidad de proliferación de los condrocitos maduros. Es posible cierto grado de reparación, sólo si el defecto comprende el pericondrio. La reparación en estos casos consiste en la producción de tejido conjuntivo denso. En este sentido, la medicina regenerativa focaliza sus esfuerzos en la reparación o el reemplazo de estos tejidos (20).

2.2.1. Alteraciones bioquímicas en la degeneración articular.

La cantidad de agua presente en el cartílago aumenta significativamente en las articulaciones artrósicas en comparación a un cartílago normal. Por otra parte, los proteoglicanos se encuentran disminuidos en forma directamente proporcional a la intensidad de la enfermedad. La pérdida de proteoglicanos provoca un cambio en la composición de la matriz extracelular y la exposición de las fibras colágenas a ataques de enzimas proteolíticas (18).

2.2.2. El papel de la inflamación en la artrosis.

Aunque no se conoce la etiología exacta de la artrosis, se cree que la degradación de los componentes de la matriz del cartílago se debe a un exceso de síntesis y activación de proteinasas extracelulares, fundamentalmente metaloproteinasas. La artrosis es una artropatía no inflamatoria, aunque la citocina proinflamatoria IL-1 (interleucina 1) es un mediador de la enfermedad. En presencia de IL-1, los condrocitos aumentan la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2, dos potentes agentes proinflamatorios.

Los cambios bioquímicos que se producen en esta enfermedad suceden años antes de que se produzca una traducción clínica e incluso radiológica. Por tanto, la monitorización de marcadores bioquímicos puede servir como monitorización de la progresión de la enfermedad y de la respuesta de la misma a los distintos tratamientos existentes (21) (22) (23).

A su vez, la liberación de proteínas y otras sustancias derivadas de los condrocitos tras el ataque de las proteinasas contribuyen a la producción de IL-1, manteniendo un círculo vicioso de degradación articular, susceptible de ser objetivo terapéutico (24)(25).

2.3. Anatomía patológica de la artrosis de rodilla.

La artrosis se caracteriza por ser una enfermedad articular degenerativa y no inflamatoria en la que la característica fundamental es la degeneración del cartílago articular, hipertrofia del hueso en sus márgenes y, secundariamente, cambios en la membrana sinovial. Histológicamente, la artrosis ha sido una enfermedad ampliamente estudiada. Se caracteriza por la aparición de áreas focales de daño en la integridad del cartílago articular con fibrilación y pérdida de volumen del mismo.

La principal diferencia con la artritis es que, en esta, el daño comienza en la membrana sinovial y secundariamente se afecta el cartílago.

Existen, además, factores mecánicos que determinan en gran parte el lugar y gravedad de las lesiones; las cuales se inician en el cartílago, en las zonas de mayor contacto entre las superficies articulares, apareciendo áreas focales de discontinuidad que provocan fisuras superficiales que van aumentando en profundidad. El avance progresivo de la destrucción focal del cartílago llega a exponer el hueso subcondral.

Desde el punto de vista bioquímico, de forma inicial aparece una pérdida de los componentes de la matriz, en especial pérdida de los proteoglicanos, aunque la integridad de la red de colágeno también parece alterarse. En etapas más avanzadas, las fibras de colágeno también se destruyen.

Desde el punto de vista histológico la artrosis se caracteriza por la pérdida de las propiedades tintoriales de los proteoglicanos, fibrilación de la capa superficial del cartílago y la agrupación de los condrocitos. Las células son metabólicamente muy activas, reflejando un intento de reparación de las estructuras articulares. De este modo proliferan y aumentan la producción de componentes de la matriz aunque desde un punto de vista cualitativo los proteoglicanos sintetizados tienen una composición anormal y son sensibles a las proteasas e hidrolasas que también produce en exceso el condrocito. En etapas tardías hay destrucción de la red de colágeno, pérdida de todos los componentes de la matriz, exposición del hueso subyacente y muerte celular (26) (27).

En este sentido, según Richter et al (28), las citocinas derivadas del tejido graso periarticular podrían contribuir a la progresión de la enfermedad, pudiendo ser un claro objetivo terapéutico.

Historia natural de la artrosis de rodilla.

Distintos estudios han sido llevados a cabo para conocer la historia natural de esta enfermedad con el objetivo de conocer cuáles son los factores que influyen en la evolución de dicha patología y poder determinar los potenciales objetivos de intervención.

De entre todos ellos podríamos destacar los siguientes:

Carnes et al (29) trataron de describir la historia natural de los defectos cartilaginosos de la rodilla. Determinaron que la presencia de defectos cartilaginosos en pacientes afectados de artrosis de rodilla suponían un riesgo de pérdida futura del volumen global cartilaginoso y predecía la necesidad de un implante protésico. El sexo femenino, el grado de artrosis radiográfica y la presencia de edema en la médula ósea (lesiones BML, del inglés bone marrow lesion) objetivada mediante resonancia magnética nuclear se correlacionaron con la evolución de los defectos cartilaginosos.

Leyland et al (30) trataron de establecer la historia natural de la artrosis de rodilla desde el punto de vista radiográfico; realizando el seguimiento de 561 pacientes durante 15 años, llegando a la conclusión de que las tasas de incidencia acumulativa y progresión de la enfermedad son bajas (2,3 y 3 % respectivamente).

Davies-Tuck et al (31) examinaron, durante dos años, la progresión de defectos cartilaginosos en pacientes afectados de artrosis de rodilla y llegando a la conclusión de que las lesiones del cartílago tienden a progresar en pacientes con artrosis sintomática. La edad y el tamaño del área afectada serían factores de riesgo para la progresión. De este modo, las intervenciones dirigidas a prevenir y tratar los defectos cartilaginosos podrían resultar en una reducción en la severidad de la artrosis de rodilla.

Ding et al (32) determinaron que la edad, sexo femenino e índice de masa corporal pueden tener influencia en la progresión de los defectos cartilaginosos.

Felson et al (33) determinaron que la artrosis de rodilla era más frecuente en mujeres. Encontraron que el riesgo de artrosis radiográfica era del 2 %, mientras que la artrosis era sintomática en el 1% de las pacientes.

Atukorala et al (34) determinaron que el desarrollo de sinovitis en la articulación predice la evolución hacia el deterioro articular en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

De Lange-Brokaar BJ et al (35) estudiaron la posible relación existente entre distintos patrones de afectación sinovial en la artrosis de rodilla, encontrando que únicamente la afectación sinovial patelar se correlacionaba con la sintomatología clínica.

2.4. Manifestaciones clínicas de la artrosis de rodilla.

2.4.1. Signos y síntomas de la artrosis de rodilla.

Desde el punto de vista clínico, los síntomas y signos presentes en esta enfermedad han sido claramente evaluados (36).

Síntomas:

- a. Dolor. Es la manifestación más típica. Está relacionado con el movimiento. Se agudiza al inicio, calmándose en el curso del mismo para, posteriormente, volver a agudizarse pasados unos minutos. Es el llamado "ritmo artrósico" del dolor. El dolor temprano se alivia con el reposo, pero con el tiempo el alivio se consigue más lentamente. El dolor puede tener tres orígenes distintos: capsular (por acción de fuerzas extremas), muscular (después de ejercicio) y venoso (dolor en reposo).
- b. Rigidez. Provoca limitación de la articulación y de la capacidad funcional. Su duración habitual es de unos minutos, reapareciendo después del reposo prolongado. Con la evolución de la artrosis dicha rigidez se hace constante y progresiva.
- c. Deformidad de la articulación. Generalmente precede a la aparición de otros síntomas artrósicos (rodillas en genu varo), pero puede ser también el resultado de un desequilibrio muscular, contractura de la cápsula articular o inestabilidad de dicha articulación.
- d. Crepitación, consecuencia de la aparición de lesiones en la superficie cartilaginosa.
- e. Tumefacción, consecuencia de la presencia de derrame articular, engrosamiento de la membrana sinovial o a la presencia de osteofitos.
- f. Ausencia de fenómenos inflamatorios, locales o generales.

Signos:

- a. Atrofia muscular. En los casos evolucionados.
- b. Palpación dolorosa.
- c. Movilidad limitada, que con frecuencia es indolora excepto en posiciones forzadas.
- d. Crepitación.
- e. Inestabilidad articular en fase tardía por pérdida de cartílago y hueso, contractura capsular asimétrica y debilidad muscular.
- f. Tumefacción por engrosamiento sinovial o por derrame.

2.4.2. Criterios diagnósticos.

Existen unos criterios diagnósticos claros con respecto a la artrosis de rodilla, respaldados por la Sociedad Española de Reumatología (Véase Figura 7) (37).

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE ARTROSIS DE LA RODILLA

(Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29: 1039-1049).

Clínica y Laboratorio: Sensibilidad 92% Especificidad 75% Dolor en rodilla.-

Y al menos 5 de las manifestaciones siguientes:

1. Edad > 50 años.
2. Rigidez menor de 30 minutos.
3. Crepitación.
4. Hipersensibilidad ósea.
5. Aumento óseo.
6. No aumento de temperatura local.
7. VSG < 40 mm/hora. 8. Factor reumatoide < 1:40. 9. Signos de osteoartritis en líquido sinovial (claro, viscoso y recuento de cels. blancas < 2000).

Clínica y Radiología: Sensibilidad 91% Especificidad 86%

Dolor en rodilla.- Y al menos 1 de los 3 siguientes:

1. Edad > 50 años.
2. Rigidez menor de 30 minutos.
3. Crepitación más osteofitos.

Clínica: Sensibilidad 95% Especificidad 69%

Dolor en rodilla.- Y al menos 3 de los 6 siguientes:

1. Edad > 50 años.
2. Rigidez < 30 minutos.
3. Crepitación.
4. Sensibilidad ósea.
5. Ensanchamiento óseo.
6. No aumento de temperatura local.

Figura 7. Criterios para la clasificación de la artrosis de rodilla.
Tomado de: Altman R, Asch E, Bloch D, et al. (37).

2.4.3. Valoración clínica de la artrosis de rodilla.

2.4.3.1. Escalas de valoración clínica.

La gradación clínica de la artrosis de rodilla es de suma importancia para determinar los resultados de los distintos tratamientos a que son sometidos los pacientes, bien sean tratamientos conservadores o quirúrgicos. En este sentido han sido descritas un gran número de escalas para la valoración de pacientes afectados de artrosis de rodilla (38).

A continuación se exponen las principales escalas de valoración clínica de pacientes afectados de artrosis de rodilla.

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) recoge tres aspectos fundamentales entre los que se encuentran el dolor, la rigidez y la función física del paciente. Actualmente se considera la escala estándar en la obtención de medidas de función clínica en pacientes afectados de artrosis de rodilla. (39) Dicha escala se ha traducido a todos los idiomas y ha sido validada en diferentes países, incluido España (40).

Por otro lado está disponible el cuestionario de salud SF (Short Form), el cual presenta 36 ítems referidos a la función articular y dolor. Presenta la desventaja de ser compleja para rellenar por parte del enfermo (41).

La escala Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) es otro de los cuestionarios utilizados, valorando aspectos como síntomas, entumecimiento, dolor, actividades diarias, actividades deportivas y recreacionales, aparte de calidad de vida. Ha sido habitualmente utilizada en pacientes con traumatismos de rodilla que han precisado reparación de ligamentos cruzados y meniscos, al igual que la escala International Knee Documentation Committee Knee Form (IKDC) (42).

La escala de Rasmussen recoge aspectos importantes en pacientes afectados de artrosis de rodilla, tales como dolor, capacidad de marcha, extensión de la rodilla, rango de movimiento, estabilidad y fuerza del cuádriceps. Ha sido ampliamente utilizada en pacientes que presentan fracturas de la meseta tibial (43).

La aplicación de la Escala Visual Analógica (EVA) de 10 para el dolor en pacientes con artrosis de rodilla es citada habitualmente en la literatura científica internacional debido a su fácil comprensión (44).

La Escala Analógica Visual es una escala válida y ampliamente utilizada en la literatura científica para medir el dolor. La EVA más conocida consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor o cero dolor” y otro extremo que indica “máximo dolor o el peor dolor imaginable” (véase Figura 8). El paciente marca en la línea el punto que mejor describe la intensidad de su dolor en ese momento. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en milímetros. La ventaja de la EVA es que no se limita a describir 10 unidades de intensidad, permitiendo un mayor detalle en la calificación del dolor desde un punto de vista cuantitativo.

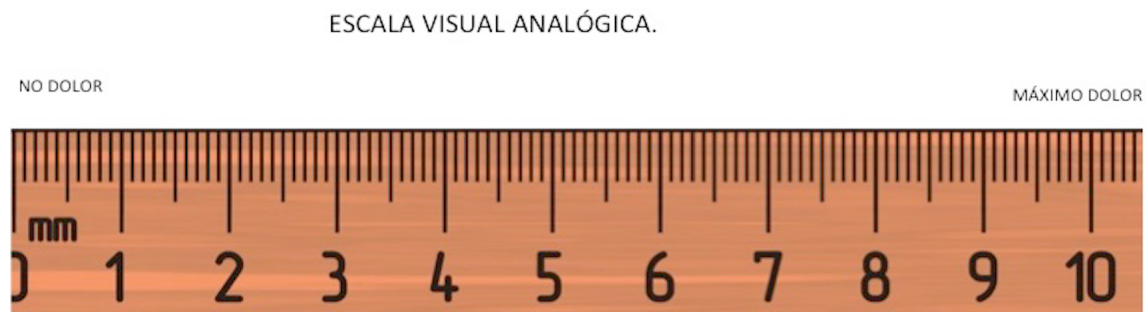


Figura 8. Escala EVA.

2.4.3.2. Cuestionario de valoración clínica WOMAC (45).

En las Figuras 9-13 se presenta el cuestionario WOMAC para artrosis traducido y adaptado para España.

CUESTIONARIO WOMAC.

Las preguntas de los apartados A, B y C se plantearán de la forma que se muestra a continuación. Usted debe contestarlas poniendo una "X" en una de las casillas.

1. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la izquierda

☒	☐	☐	☐	☐
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

indica que NO TIENE DOLOR.

2. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la derecha

☐	☐	☐	☐	☒
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

indica que TIENE MUCHÍSIMO DOLOR.

3. Por favor, tenga en cuenta:

- a) que cuanto más a la **derecha** ponga su "X" **más** dolor siente usted.
- b) que cuanto más a la **izquierda** ponga su "X" **menos** dolor siente usted.
- c) **No marque** su "X" fuera de las casillas.

Se le pedirá que indique en una escala de este tipo cuánto dolor, rigidez o incapacidad siente usted. Recuerde que cuanto más a la derecha ponga la "X" indicará que siente más dolor, rigidez o incapacidad.

Figura 9. Cuestionario de valoración clínica Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC). Tomado de: Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. (45).

Apartado A

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto **DOLOR** siente usted en las **caderas y/o rodillas** como consecuencia de su **artrosis**. Para cada situación indique cuánto **DOLOR** ha notado en los **últimos 2 días**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?

1. Al andar por un terreno llano.

☐	☐	☐	☐	☐
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

2. Al subir o bajar escaleras.

☐	☐	☐	☐	☐
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

3. Por la noche en la cama.

☐	☐	☐	☐	☐
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

4. Al estar sentado o tumbado.

☐	☐	☐	☐	☐
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

5. Al estar de pie.

☐	☐	☐	☐	☐
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

Figura 10. Cuestionario de valoración clínica WOMAC. Tomado de: Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. (45).

Apartado B

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta **RIGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus **caderas y/o rodillas** en los **últimos 2 días**. **RIGIDEZ** es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

1. ¿Cuánta **rigidez** nota **después de despertarse** por la mañana?

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

2. ¿Cuánta **rigidez** nota durante **el resto del día** después de estar sentado, tumbado o descansando?

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

Apartado C

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su **artrosis de caderas y/o rodillas**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?

1. Bajar las escaleras.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

2. Subir las escaleras

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

Figura 11. Cuestionario de valoración clínica WOMAC. Tomado de: Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. (45).

3. Levantarse después de estar sentado.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
4. Estar de pie.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
5. Agacharse para coger algo del suelo.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
6. Andar por un terreno llano.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
7. Entrar y salir de un coche.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
8. Ir de compras.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
9. Ponerse las medias o los calcetines.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima
10. Levantarse de la cama.	☐	☐	☐	☐	☐
	Ninguna	Poca	Bastante	Mucha	Muchísima

Figura 12. Cuestionario de valoración clínica WOMAC. Tomado de: Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. (45).

11. Quitarse las medias o los calcetines.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

12. Estar tumbado en la cama.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

13. Entrar y salir de la ducha/bañera.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

14. Estar sentado.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

15. Sentarse y levantarse del retrete.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

16. Hacer tareas domésticas pesadas.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

17. Hacer tareas domésticas ligeras.

☐ Ninguna ☐ Poca ☐ Bastante ☐ Mucha ☐ Muchísima

Figura 13. Cuestionario de valoración clínica WOMAC. Tomado de: Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Píera MC, Hargreaves R, Cutts J. (45).

Corrección del cuestionario WOMAC.

Los pasos a seguir para la corrección del cuestionario WOMAC están claramente establecidos y se presentan a continuación, tomados de la página web de la Sociedad Española de Reumatología (46).

El WOMAC Osteoarthritis Index implica 24 ítems en total, agrupados en 3 subescalas:

- A. Dolor..... 5 ítems.
- B. Rigidez..... 2 ítems.
- C. Capacidad funcional.....17 ítems.

Paso inicial: codificación de los ítems. Cada ítem de las distintas subescalas se contesta con una escala tipo verbal, de 5 niveles que se codifican de la siguiente forma:

Ninguno=0; Poco=1; Bastante=2; Mucho=3; Muchísimo=4.

Segundo paso: suma de los ítems de cada escala.

Para cada escala se obtiene la suma de los ítems que la componen. De esta forma las posibles puntuaciones para cada escala serán:

- A. Dolor..... 0-20
- B. Rigidez..... 0-8
- C. Capacidad funcional..... 0-68

Se recomienda usar las tres escalas por separado, no sumándolas o agregándolas.

Respuestas dudosas: fuera de las casillas.

Si un enfermo coloca su respuesta fuera de las casillas, por ejemplo entre dos casillas, se elegirá como respuesta válida la casilla más cercana. Si la respuesta está justo equidistante entre dos casillas, se elegirá por convención la puntuación más alta (la peor). Si marcara a la izquierda de Ninguno, se puntuará cero-0; si marcara a la derecha de Muchísimo, se puntuará cuatro-4.

No respuesta: valores missing.

Algunos enfermos pueden dejar en blanco una o varias respuestas. Se recomienda la siguiente conducta.

Cuando no se conteste 2 ítems de dolor, 2 ítems de rigidez ó 4 ítems de Capacidad Funcional, la correspondiente escala se considerará no válida, por lo que no debiera utilizarse

En el caso de que se dejen en blanco 1 ítem de Dolor, 1 ítem de Rigidez y 1-3 ítems de Capacidad Funcional se recomienda sustituir el dato missing del ítem no contestado por el valor medio de los ítems contestados y luego sumar todas las respuestas.

2.4.3.3. Concepto de mejoría clínica importante.

En los estudios realizados en pacientes afectados de artrosis de rodilla se toma en consideración la evolución de los datos obtenidos en las distintas escalas de valoración a lo largo de la evolución de la enfermedad y el cambio en esas escalas clínicas es lo que nos puede proporcionar información relevante acerca de la eficacia o no de un determinado tratamiento.

En 2004, T. Pham et al (47), a través del OARSI (del inglés Osteoarthritis Research Society International), una organización internacional dedicada a la investigación de la artrosis, llevaron a cabo un estudio en el que revisaron 14 estudios publicados con un total de 1896 pacientes afectados de artrosis de rodilla y tratados tanto con fármacos orales como inyecciones intraarticulares. Del análisis estadístico de dichos estudios propusieron una serie de criterios clínicos que podrían servir para definir la mejoría clínica de los pacientes afectados de artrosis de rodilla. Esos criterios suponían, básicamente, una reducción en torno al 20 o al 50 % en las escalas clínicas de dolor o función articular. Véase Figura 14.

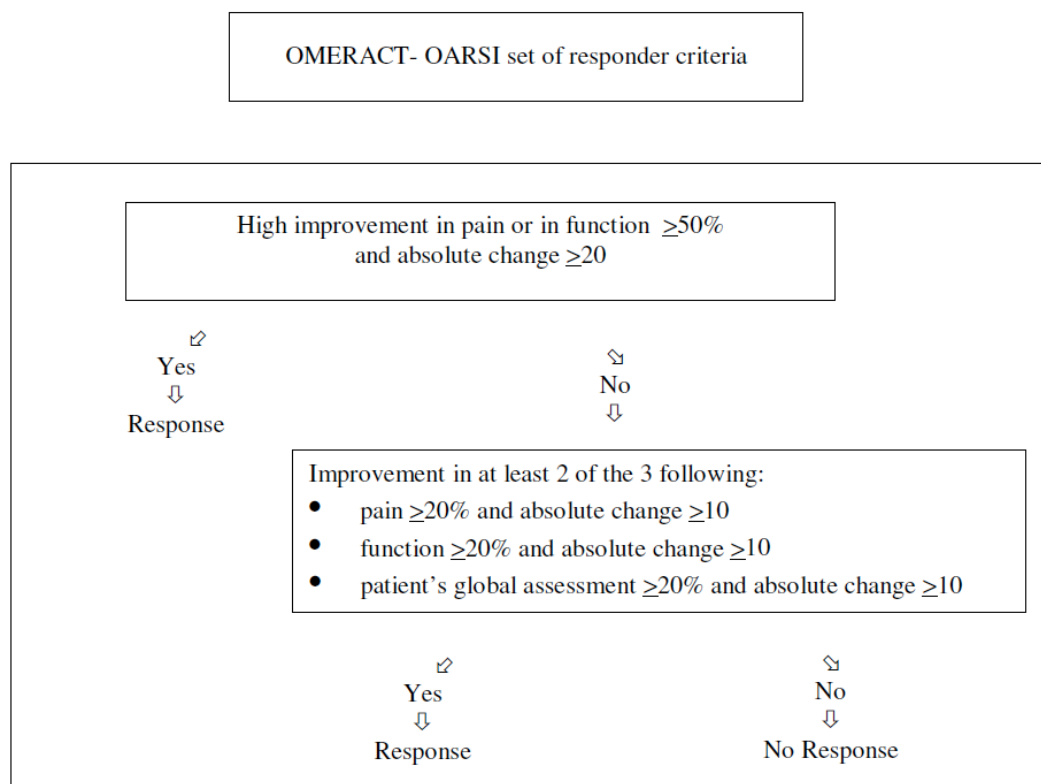


Figura 14. Criterios de respuesta clínica de la Osteoarthritis Research Society International (OARSI). Tomado de T. Pham et al (47).

Con posterioridad, diferentes estudios publicados han validado la aplicación de dichos criterios, aunque con ciertas modificaciones. Por ejemplo, una mejoría entre el 16% según Hmamouchi et al (48) y el 12% según Angst et al (49), en la escala de valoración WOMAC, con respecto a la medición inicial, es apropiada para la interpretación tanto de estudios clínicos como para el uso en la práctica clínica diaria. Cualquier cambio inferior a los reseñados no serían clínicamente ni estadísticamente significativos.

2.5. Valoración radiográfica de la artrosis de rodilla.

2.5.1. Sistemas de clasificación radiográfica de la artrosis de rodilla.

A lo largo de los años diferentes sistemas de clasificación radiológica han tratado de evaluar la progresión de la artrosis de rodilla. Entre ellos se pueden citar los sistemas de clasificación de Kellgren-Lawrence, International Knee Documentation Committee, Fairbank, Brandt, Ahlback y Jager-Wirth (50).

De todos ellos, se debe resaltar, por su amplia utilización, la clasificación realizada por Kellgren y Lawrence (51) en los años 50 del siglo pasado. Dicha clasificación estratifica en 5 grados la artrosis de cualquier articulación. Desde su descripción original han sido utilizadas hasta 5 versiones diferentes en los distintos estudios publicados. La existencia de estas distintas versiones puede complicar el poder comparar los resultados entre estudios (52).

En nuestro estudio utilizaremos la versión original de la clasificación de Kellgren y Lawrence, publicada por la Sociedad Española de Reumatología (53) ya que ha demostrado presentar la mayor correlación con la sintomatología clínica del paciente (54).

En la Figura 15 se puede observar representada la escala de Kellgren y Lawrence de clasificación de la artrosis.

ESCALA DE KELLGREN/LAWRENCE

Ann Rheum Dis, 1957

Para cualquier articulación:

- 0 No: Ausencia de osteofitos, estrechamiento o quistes.**
- 1 Dudosa: osteofitos sólo.**
- 2 Mínima: osteofitos pequeños, estrechamiento de la interlínea moderado, puede haber quistes y esclerosis.**
- 3 Moderada: osteofitos claros de tamaño moderado y estrechamiento de la interlínea.**
- 4 Severa: osteofitos grandes y estrechamiento de la interlínea grave.**

Figura 15. Escala de Kellgren / Lawrence. Tomado de Sociedad Española de Reumatología (53).

Rosenberg et al (55) compararon la proyección anteroposterior convencional con la rodilla en extensión en carga con la proyección en carga y flexión de 45 grados (véase Figura 16). La idea de esta proyección se basó en su experiencia quirúrgica artroscópica, al observar que el mayor desgaste condral ocurre entre 30 y 60 grados de flexión, debido a que en esta situación una menor área se somete a una mayor carga. Esta nueva proyección demostró ser mucho más sensible que las proyecciones convencionales a la hora de objetivar zonas de desgaste condral (56).

En este sentido, cuando han sido comparados distintos sistemas de clasificación de la artrosis de rodilla, la utilización de la proyección de Rosenberg ha demostrado favorecer una mayor correlación entre los hallazgos radiológicos y artroscópicos (50).



Figura 16. Proyección de Rosenberg.
Tomado de: Fontboté R. (56).

2.5.2. Correlación clínico-radiológica de la artrosis de rodilla.

Distintos estudios han sido llevados a cabo con el objetivo de evaluar la prevalencia radiológica de la artrosis de rodilla en las distintas poblaciones y determinar la concordancia existente entre el diagnóstico clínico y radiológico de artrosis de rodilla.

En este sentido, la búsqueda realizada en la base de datos Medline con las combinaciones de los términos “radiograph, radiography, radiographic, meta-analysis, knee, osteoarthritis” puso de manifiesto los siguientes estudios publicados:

Wright RW (50). Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron 632 pacientes intervenidos de reconstrucción de ligamento cruzado anterior. Se compararon 6 sistemas de clasificación radiológica de la artrosis con los hallazgos artroscópicos. El estudio encontró moderada fiabilidad interobservador en la correlación entre los hallazgos radiológicos y artroscópicos, siendo esa fiabilidad buena cuando el sistema de clasificación incluía la proyección de Rosenberg.

Damen et al (57). Este estudio pone de manifiesto la buena fiabilidad interobservador que existe cuando se utiliza la clasificación de Kellgren y Lawrence.

Reichmann et al (58) realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados sobre valoración radiográfica de pacientes afectados de artrosis de rodilla. Concluyeron que la reducción del espacio articular medida en pacientes con artrosis es una medida fiable y útil para la práctica clínica diaria.

Toivanen et al (59) trataron de determinar la correlación entre el diagnóstico clínico de artrosis y diferentes escalas radiológicas. Se realizó un estudio epidemiológico utilizando el cuestionario WOMAC y 3 diferentes escalas radiológicas (Kellgren y Lawrence, Ahlback, Piperno). Concluyeron que la correlación entre el diagnóstico clínico y radiológico de artrosis de rodilla es moderada, siendo sustancial la correlación entre las diferentes escalas radiológicas.

Spahn et al (60) realizaron una revisión de estudios epidemiológicos en la que puso de manifiesto que existe una alta prevalencia de artrosis de rodilla radiológica.

Cibere et al (61) encontraron una asociación entre defectos del cartílago objetivados por resonancia magnética nuclear y los hallazgos radiológicos según la clasificación de Kellgren y Lawrence con la presencia de sintomatología clínica en términos de dolor y función articular.

Sanghi et al (62) llegaron a la conclusión de que distintas variables radiológicas, destacando entre ellas el estrechamiento de la línea articular, tienen correlación con la sintomatología clínica en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

Pereira et al (63) realizaron una revisión sistemática en las bases de datos PUBMED y SCOPUS, concluyendo que la prevalencia radiológica de artrosis de rodilla es superior a la prevalencia clínica.

Hayashi et al (64) revisaron los datos obtenidos por el estudio Framingham de la artrosis de rodilla y concluyó que, desde el punto de vista radiológico, la prevalencia de osteofitos es alta en personas entre 50-79 años.

2.5.3. Progresión radiográfica en la artrosis de rodilla.

Dado que la artrosis de rodilla es una enfermedad altamente prevalente, es crucial determinar la historia natural de esta enfermedad y la tasa de progresión esperada en una prueba tal como la radiografía. Esta información podría ser de gran utilidad de cara a monitorizar la eficacia de los distintos tratamientos disponibles para combatir esta patología.

La escala de Kellgren y Lawrence ha sido utilizada tradicionalmente para valorar la severidad de la artrosis de rodilla. Se trata de una escala dividida en categorías que incorpora importantes características radiográficas de la artrosis de rodilla (estrechamiento del espacio articular y el desarrollo de osteofitos). No obstante, el uso de la escala de Kellgren y Lawrence ha sido criticada por no ser sus distintas categorías equidistantes entre si, con lo que la proporción de pacientes que progresan desde una categoría a otra podrían no ser comparables desde todos los puntos de vista (65).

Con el fin de encontrar cuál es la historia natural de la artrosis de rodilla desde el punto de vista radiológico y las variables que pueden influir en la progresión radiográfica de la enfermedad, Parastu et al (66) realizaron una revisión bibliográfica de los artículos publicados en la base de datos PubMed entre enero de 1985 y octubre de 2006. Se incluyeron en la revisión todos aquellos estudios que especificaron la progresión de la escala de Kellgren y Lawrence o que informaron de cambios en el espacio articular a lo largo de un periodo de tiempo. 34 estudios clínicos fueron incluidos en esta revisión.

Las principales conclusiones a las que se llegó tras este estudio fueron las siguientes:

El estrechamiento del espacio articular de forma global se podría estimar en unos 0,13 +/- 0,15 mm por año.

Los estudios que consideraban la proyección de Rosenberg informaron de un mayor estrechamiento que aquellos que no la incluían.

No se objetivó relación significativa entre la tasa de estrechamiento de la línea articular y la edad, género o experiencia del facultativo que realizó las lecturas radiográficas.

El riesgo global anual de progresión de un grado al siguiente en la escala de Kellgren y Lawrence fue de un 5,6% +/- 4,9%

Los pacientes incluidos en los estudios que presentaban un grado 2 ó mayor en la escala de Kellgren y Lawrence presentaban un riesgo de progresión superior a aquellos incluidos en el grado 1.

No se objetivó relación entre la progresión en la escala de Kellgren y Lawrence y el tipo de aproximación radiológica (proyección de Rosenberg), género, edad o experiencia del lector radiográfico.

Existe una relación negativa lineal entre el estrechamiento de la línea articular, la progresión en la escala de Kellgren y Lawrence y el tiempo de seguimiento de los pacientes.

Esta información podría dar lugar a una mejor comprensión de la progresión de la artrosis de rodilla, proporcionando una ayuda de gran valor a la práctica clínica diaria al poder proporcionar el tratamiento adecuado en cada una de las fases de evolución de la enfermedad.

2.5.4. Alineación femorotibial.

Se puede considerar al ángulo femorotibial como la intersección de los ejes diafisarios de fémur y tibia. Figura 17.

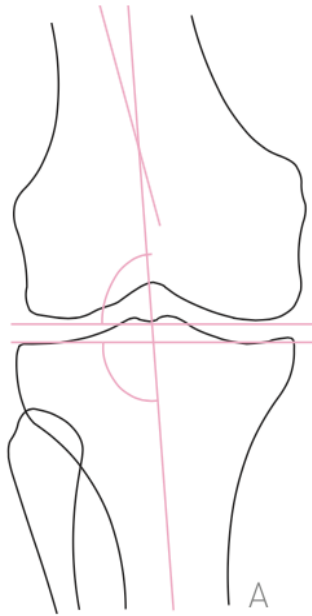


Figura 17. Ángulo femorotibial. Tomado de Muñoz Gutierrez (67).

Hasta los 18 meses de vida dicho valor puede encontrarse en varo (ángulo de vértice lateral), siendo su valor en valgo de forma fisiológica a partir de dicha edad. (67).

El conocimiento de dicho ángulo nos permite conocer la alineación, normal o no, que presenta la rodilla de un paciente afectado de artrosis de rodilla. En relación al efecto que la alineación de las rodillas puede tener en estos pacientes, Lim et al (68) llevaron a cabo un estudio en el que compararon el grado de varo en pacientes afectados de artrosis de rodilla con afectación predominante medial con los resultados obtenidos en la escala de valoración clínica WOMAC. 107 pacientes afectados de artrosis de rodilla fueron incluidos en dicho estudio, considerándose 4,2 grados como un varismo moderado. Concluyeron que el grado de varismo no afectaba a los resultados obtenidos en las escalas clínicas.

Por su parte, Tanamas et al (69) publicaron un metaanálisis en el que revisaron la posible relación existente entre una alineación incorrecta de la articulación de la rodilla y el desarrollo de artrosis. Concluyeron que dicha alineación incorrecta es un factor de riesgo independiente para la progresión de la artrosis de rodilla.

2.6. Valoración de la artrosis mediante resonancia nuclear magnética (RMN).

2.6.1. Fundamentos de la RMN.

2.6.1.1. Fundamentos físicos de la resonancia magnética nuclear.

La resonancia magnética o resonancia magnética nuclear se basa en la obtención de imágenes a partir de las señales que provienen del átomo. Desde el punto de vista físico, los protones nucleares tienen un movimiento de giro sobre si mismos (denominado ESPIN), generando un pequeño campo magnético (magnetismo nuclear) (70). Véase Figura 18.

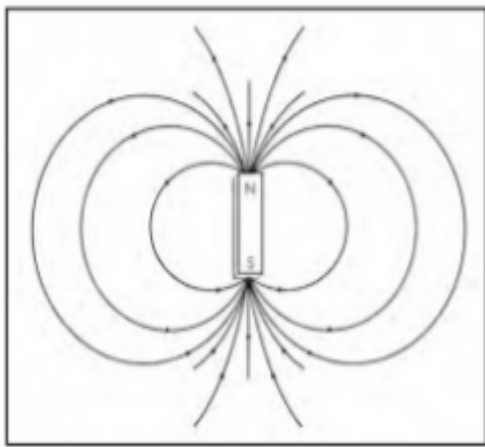


Figura 18. Campo magnético nuclear.
Tomado de: Finn EJ, Alonso M. (70).

Las imágenes obtenidas en la resonancia magnética se producen tras la magnetización del paciente en el túnel de un potente imán. Al emitir con el aparato de resonancia un pulso corto de radiofrecuencia se hace resonar los protones de los núcleos de hidrógeno de los distintos tejidos. La liberación de la energía resonante del protón de hidrógeno de cada tejido produce un eco de radiofrecuencia cuya densidad y localización se integra en una matriz de imagen.

El espín del protón del núcleo de hidrógeno genera un campo magnético neto. La energía de radiofrecuencia emitida por el aparato de resonancia genera un segundo campo magnético perpendicular al anterior, lanzando los protones lejos de su estado de equilibrio. Al cesar el impulso de radiofrecuencia y volver los protones a su posición de equilibrio (relajación) emiten la energía resonante que

puede ser digitalizada, amplificada y codificada espacialmente para obtener una imagen de las distintas estructuras corporales.

La resonancia magnética se clasifica fundamentalmente según la potencia del campo magnético que producen, medido en Teslas (T). Los aparatos de alta potencia producen un campo magnético con una fuerza que oscila entre 1,5-3 T en comparación al campo magnético terrestre que se encuentra entre 30-60 microT.

Aunque la resonancia no supone riesgo biológico alguno, está contraindicada en pacientes portadores de marcapasos, aparatos electroinductivos, clips ferromagnéticos (aneurismas intracraneales), prótesis valvulares cardíacas y cuerpos extraños metálicos intraoculares. Tanto los clips vasculares extracraneales como las prótesis utilizadas en cirugía ortopédica no están contraindicadas pero pueden causar artefactos en la imagen (71).

2.6.1.2. Tiempos de relajación (T2).

En presencia de un campo magnético externo creado a través de un imán (1,5-3...Teslas), los protones pueden adquirir 2 orientaciones: a favor o en contra del campo magnético externo. A continuación, se aplica una energía externa en impulsos de radiofrecuencia, captando los núcleos esa energía y cambiando su orientación y vector magnético. Al suprimir el impulso de radiofrecuencia los núcleos tienden a situarse de nuevo en su estado basal y liberan energía que es la que se detecta. Esa energía es devuelta en forma de eco, siendo también un impulso de radiofrecuencia. Esa señal se mide en tiempos T1 y T2.

Los tiempos de relajación (T1 y T2) son fundamentalmente los tiempos que miden la velocidad de recuperación de los núcleos tras haber sido estimulados.

- T1. Tiempo necesario para que los protones de hidrógeno que han sido rotados 180° fuera del campo magnético vuelvan al equilibrio (tiempo de relajación longitudinal).
- T2. Tiempo necesario para que los protones se relajen de su dirección transversal (tiempo de relajación transversal).

De este modo, mientras que las secuencias T1 guardan muy buena correspondencia anatómica, son poco sensibles a los cambios patológicos. Por otro lado, las secuencias T2 son muy sensibles a cambios patológicos pero no muestran tan bien la anatomía.

A modo de resumen, se puede considerar que las imágenes obtenidas en las secuencias T1 y T2 serían las indicadas en la Tabla 1.

T1	Blanco: grasa, hemorragia subaguda, contraste magnético, sustancia blanca.
	Gris: sustancia gris, hígado, bazo, páncreas, riñón, músculos, lesiones con agua.
	Negro: cartílago, hueso, tendones, vasos, líquidos (orina, quistes), aire.
T2	Blanco: líquido cefalorraquídeo, orina, quistes, tumores, riñón, bazo, agua.
	Gris: sustancia gris, grasa.
	Negro: cartílago, hueso, tendones, sustancia blanca, páncreas, hígado, músculo, aire, vasos.
Tabla 1. Estructuras anatómicas en las secuencias T1 y T2.	

Otras secuencias de importancia serían:

- Secuencia Fast Spin Echo Density Protonic (FSE DP) es una secuencia rápida utilizada para valoración anatómica. Las imágenes obtenidas mediante dicha secuencia son dependientes de la densidad protónica de cada tejido por lo que la aplicación de la secuencia FSE DP nos permite obtener un contraste preciso entre los distintos tejidos.
- Secuencia Spoiled Gradient Recalled (SPGR) es una secuencia que elimina interferencias de magnetización entre los diferentes tejidos, siendo útil a la hora de diferenciar entre distintas estructuras.

Sobre esta base, según el distinto impulso de radiofrecuencia emitido y los distintos tiempos de relajación, obtendremos distintas imágenes potenciadas que nos proporcionarán ayuda en las distintas patologías a valorar. (73)

Todos los estudios deben incluir imágenes potenciadas en T1 y T2; incluyendo, para los estudios de rodilla, al menos 2 planos del espacio (coronal y parasagital). La diferencia entre las distintas secuencias dependerá del tipo de pulso de radiofrecuencia utilizado y del tiempo que hay entre ellos.

2.6.2. Evaluación del cartílago articular mediante RMN.

2.6.2.1. Introducción.

La resonancia magnética nuclear se ha convertido en el método de diagnóstico por imagen de elección para la evaluación tanto de las lesiones condrales como del resto de estructuras involucradas en la patogenia de la artrosis de rodilla. De este modo, usando esta técnica de imagen, pueden ser adecuadamente valorados y de forma no invasiva los cambios articulares asociados a la artrosis de rodilla como el cambio de grosor y volumen, el contenido de agua y de proteoglicanos del cartílago articular (74).

Para la valoración de las lesiones condrales, la literatura médica recoge varias clasificaciones basadas en pruebas de imagen y en técnicas artroscópicas. Una de las más conocida y usada es la clasificación de la International Cartilage Repair Society (ICRS). Véase Tabla 2. Aunque se fundamenta en estudios artroscópicos es fácilmente extrapolable a los estudios de imagen al realizar la valoración por la profundidad de la lesión cartilaginosa (75).

0	Normal.
1	A. Fibrilación superficial o reblandecimiento.
	B. Fisuras superficiales y laceraciones.
2	Defecto menor del 50%.
3	A. Defecto mayor del 50% sin alcanzar lámina calcificada.
	B. Defecto 50% que alcanza la lámina calcificada.
4	A. Defecto total con compromiso de la placa subcondral.
	B. Defecto total con compromiso profundo a la placa subcondral.
Tabla 2. Clasificación International Cartilage Repair Society (ICRS) de las lesiones condrales. Tomado de: Gonzalo-Delgado P. (75).	

La eficacia de la resonancia nuclear magnética en la detección de lesiones condrales depende del equipo que se use, siendo ideal para la evaluación de lesiones de cartílagos articulares la utilización de resonadores de alto campo de 1,5 ó 3 Tesla. El cartílago de la rodilla, al ser de los cartílagos articulares de más grosor resulta más fácil de valorar, y gracias a la alta sensibilidad de la RMN es posible realizar un diagnóstico preciso de la superficie condral afectada y de la profundidad de la lesión (76).

2.6.2.2. Secuencias.

Existen en la literatura distintas publicaciones respecto a las secuencias más útiles para la evaluación del cartílago articular. Las secuencias con un adecuado contraste entre el cartílago y líquido y con buen contraste entre cartílago y hueso subcondral son las indicadas para la evaluación del cartílago articular. Las secuencias que se adaptan a estas premisas son la FSE DP con supresión de grasa y SPGR T1 con saturación de grasa. En FSE DP con supresión de grasa el cartílago se ve de señal intermedia, el líquido de alta señal (blanco) y el hueso subcondral de baja señal (negro). En SPGR T1 con supresión de grasa el cartílago se ve de alta señal (blanco), y el líquido de baja señal (negro) al igual que el hueso subcondral. Las secuencias T2 presentan buen contraste entre cartílago (baja señal, negro) y líquido (alta señal, blanco) por lo que son un buen método para valorar las denominadas lesiones del hueso subcondral o lesiones BML, que representan el edema óseo subcondral, consecuencia del proceso patológico (75).

2.6.2.3. Mapa T2.

El estudio mapa T2 del cartílago articular es un método cuantitativo de evaluación de la estructura interna del cartílago. Este método está basado fundamentalmente en que las alteraciones degenerativas producen desorganización de la matriz de colágeno, haciéndola más laxa y permitiendo un mayor contenido de agua. Esto produce un aumento de los valores de relajación T2 sobre los niveles normales. Este método permite evaluar la evolución de alteraciones condrales incipientes, convirtiéndola en una técnica idónea para la monitorización del tratamiento en pacientes con patología condral en la práctica clínica diaria (77) (78).

En este sentido, Cromer et al (79) publicó un estudio en el que valoraba mediante RMN la progresión de pérdida de volumen y grosor del cartílago. Llegó a la conclusión de que esa pérdida en el cartílago articular se producía con mayor intensidad a nivel de la zona externa del fémur medial y en la zona posterior de la meseta tibial interna (véase Figura 19), pudiendo ser zonas de monitorización de los distintos tratamientos disponibles en pacientes afectados de artrosis de rodilla. Dicha monitorización mediante control de RMN sería más precisa que mediante radiografía simple.

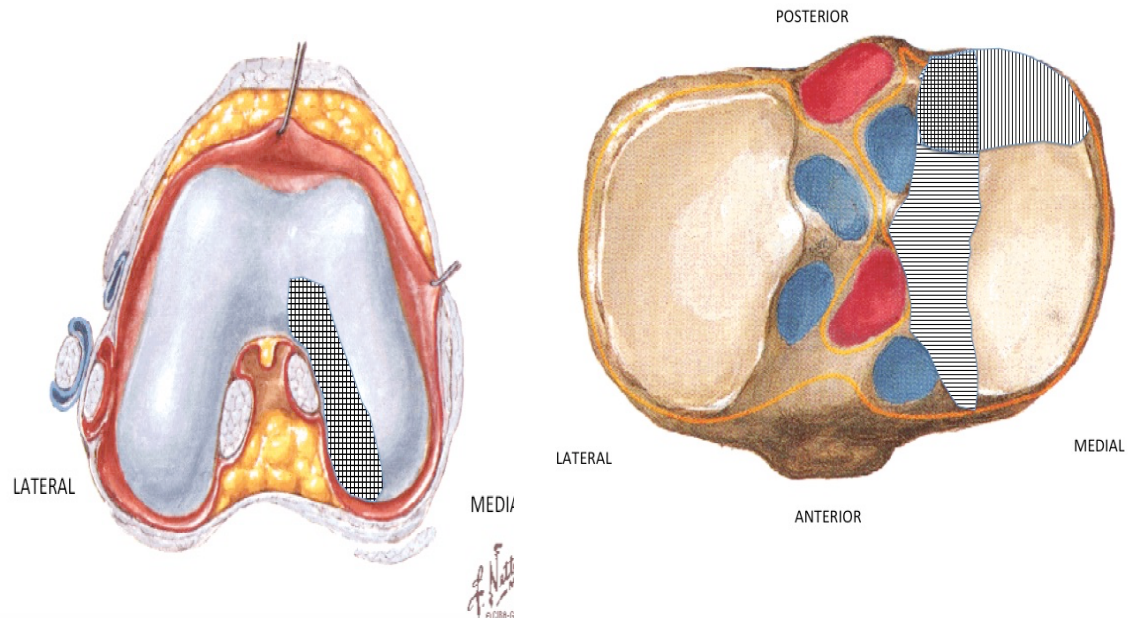


Figura 19. Patrones de desgaste cartilaginoso. A. Rayado vertical: Cromer et al (79). Rayado horizontal: Wirth (93). Modificación de Netter (80).

2.6.3. Correlación clínica-RMN.

Distintos estudios publicados han demostrado una relación existente entre los datos obtenidos mediante RMN y las distintas escalas de valoración clínica del paciente afecto de artrosis de rodilla. Entre dichos estudios cabría destacar los siguientes.

Driban et al (81) evaluaron el papel que representa la lesión del hueso subcondral (BML) en pacientes afectados de artrosis de rodilla. Comparando a lo largo de 4 años la evolución de distintos parámetros obtenidos en la RMN y en las radiografías de pacientes afectados de artrosis de rodilla llegaron a la conclusión de que tanto el pinzamiento del espacio articular y la pérdida de cartílago articular están relacionados con la progresión de la enfermedad.

En este estudio, se valoraba el grado de lesión BML en 4 compartimentos: fémur medial, lateral y tibia medial y lateral; estableciendo tres niveles de lesiones BML: lesiones pequeñas (0,1-1,0 cm³), lesiones medianas (1,0-2,7 cm³) y lesiones grandes (2,7-15,5 cm³). En referencia a las lesiones BML, medidas como volúmenes, tanto la progresión como la regresión de las mismas, guardan relación con la evolución de las escalas clínicas de valoración de la artrosis aunque no con el riesgo de progresión de dicha artrosis desde un punto de vista estructural, como por ejemplo desde el punto de vista del pinzamiento del espacio articular. En este sentido, una reducción del tamaño de las lesiones BML se correlacionan con una disminución de los datos obtenidos en las escalas clínicas pero no supone una disminución del riesgo de progresión estructural en términos de disminución de la progresión del pinzamiento articular.

Lin et al (82) y Urish et al (83) compararon los datos obtenidos mediante mapa T2 de rodillas de pacientes afectados de artrosis de rodilla con los datos de función clínica que reflejó el cuestionario WOMAC en esos pacientes, llegando a la conclusión de que la pérdida de volumen y grosor cartilaginoso en los distintos compartimentos de la rodilla guarda relación con las puntuaciones obtenidas en la escala WOMAC.

Na et al (84) evaluaron mediante mapa T2 las rodillas de pacientes afectados de artrosis de rodilla, y los comparó con los resultados obtenidos en la escala WOMAC. Llegaron a la conclusión de que el mapeo T2 es una técnica adecuada para monitorizar la evolución de la enfermedad. Dicho mapeo T2 presenta buena reproducibilidad intra e interobservador. No obstante, no encontró una correlación estadísticamente significativa entre ese mapeo T2 y la escala de valoración clínica WOMAC.

Stahl et al (85) compararon un método cuantitativo (grosor y volumen cartílago, lesiones BML) con un método semi-cuantitativo (método WOMBS, que evalúa las distintas estructuras de la articulación) en pacientes afectados de artrosis de rodilla. Llegaron a la conclusión de que las mediciones cuantitativas del cartílago y médula ósea guardan mejor correlación con los parámetros clínicos que los métodos semi-cuantitativos de valoración de la articulación mediante los cuales se valoran una serie de parámetros en relación a las distintas estructuras articulares. Este método, aparte de ser técnicamente complejo y de difícil aplicación a la práctica clínica diaria, no ha demostrado ser superior a la valoración cuantitativa del cartílago articular y las lesiones BML.

2.6.4. Limitaciones de los estudios de RMN.

Además de la mención realizada anteriormente sobre la necesidad de contar con aparatos que presenten resonadores de alto campo de 1,5 ó 3 Tesla; a la hora de realizar estudios clínicos en pacientes afectados de artrosis de rodilla, existen dos limitaciones principales que pueden influenciar los resultados obtenidos.

Balamoody et al (86) llegaron a la conclusión de que a pesar de realizar mediciones de distintos parámetros en aparatos con 3 T, cuando un mismo paciente es estudiado mediante distintos aparatos de RMN pueden existir diferencias significativamente estadísticas entre los resultados obtenidos con los distintos equipos en relación a ciertas mediciones como el grosor cartilaginoso de la rodilla. Por ello es recomendable que los estudios de todos los pacientes incluidos en la muestra sean llevados a cabo siempre con el mismo aparato de RMN cuando se lleven a cabo ensayos clínicos de seguimiento longitudinal.

Hunter et al (87) se plantearon cuál debería ser el tiempo de seguimiento de los pacientes en un estudio clínico para objetivar cambios estadísticamente significativos en los distintos marcadores de RMN. Realizaron un estudio multicéntrico en el que llevaron a cabo RMN seriadas a las rodillas de 29 pacientes durante un seguimiento de 6 meses. Obtuvieron unas modificaciones que fueron mínimas en relación al cambio de grosor cartilaginoso producido a los 6 meses de iniciado el estudio. Concluyeron que no debe depositarse gran confianza en los estudios basados en la medición del grosor cartilaginoso mediante RMN con un seguimiento de 6 meses.

2.6.5. Progresión del daño articular objetivado mediante RMN. Historia natural.

El conocimiento de la progresión de los cambios que suceden en la rodilla afecta de artrosis es crucial para la monitorización del proceso patológico y del efecto que tienen los distintos tratamientos disponibles para esta enfermedad. De este modo, distintos autores han publicado estudios encaminados a conocer esa historia natural de la artrosis de rodilla desde el punto de vista de la RMN. De entre ellos se pueden destacar los siguientes:

Eckstein et al (88) realizaron medidas cuantitativas del grosor cartilaginoso en 686 participantes que se consideraban libres de patología artrósica, estimando que el grosor considerado como normal en el compartimento medial sería de 1,86 mm en fémur y 1,73 en tibia; mientras que en el compartimento lateral sería de 1,77 en fémur y 2,09 en tibia.

Graverand et al (89) compararon la evolución del grosor cartilaginoso durante 6 meses en pacientes afectados de artrosis de rodilla, en relación a la clasificación de Kellgren y Lawrence. Concluyeron que para un grado 3 en la escala radiográfica es esperable una pérdida de 3,7% anual en el grosor del cartílago, no habiendo encontrado cambios significativos en un grado inferior en la escala de Kellgren y Lawrence.

Cromer et al (90) determinaron en un estudio realizado entre pacientes afectados de artrosis de rodilla que anualmente se produce una pérdida del volumen de cartílago del 2,3% en la tibia medial y del 6,9% en el fémur medial.

Eckstein et al (91) determinaron que la pérdida de grosor cartilaginoso global en pacientes afectados de artrosis de rodilla era del 1% en rodillas con grado 2 en la clasificación Kellgren y Lawrence, aumentando progresivamente según esta gradación.

Eckstein et al (92) determinaron en un estudio multicéntrico que la mayor pérdida de grosor del cartílago se produce en el fémur medial (1,9%), no encontrando diferencias significativas en relación al sexo, situación clínica del paciente o estadio radiográfico.

Wirth (93) determinó que dentro del mapeo T2, la pérdida de grosor cartilaginoso en las subregiones centrales tanto de tibia como fémur (véase Figura 19) son las que mayor tasa de cambio presentan en relación a la evolución clínica de la enfermedad, mayor velocidad de pérdida presentan y mayor correlación guardan con la pérdida total de grosor cartilaginoso y con las escalas de valoración

clínica. En este sentido, durante un año de evolución, la pérdida de grosor cartilaginoso en el compartimento femorotibial interno fue de un 4,1%, alcanzando el 5,8% en las subregiones centrales. Mientras tanto, en el compartimento femorotibial externo la disminución del grosor cartilaginoso llegó hasta el 1,1%, siendo del 1,6% cuando se valoraban las subregiones centrales.

Joseph et al (94) han establecido un patrón de valores según los datos obtenidos en secuencias T2, llegando a la conclusión de que los valores del cartílago en secuencias T2 tienen una alta correlación con el índice de masa corporal del paciente.

En este sentido, Bucknor et al (95) han demostrado que el aumento del índice de masa corporal está altamente asociado con la progresión del daño cartilaginoso en pacientes afectados de artrosis de rodilla y es un dato crucial a valorar en los distintos estudios que hacen referencia a las lesiones cartilaginosas en dichos pacientes.

Por su parte, Kumar et al (96) demostraron que en mujeres están más afectados los patrones de degeneración cartilaginosa y pérdida del grosor cartilaginoso en los distintos compartimentos de la rodilla, considerando tanto pacientes afectados de artrosis de rodilla como aquellos grupos de pacientes considerados en el estudio que no estaban afectados de esta enfermedad.

2.6.6. Reproducibilidad de los estudios de RMN.

La reproducibilidad de los estudios de resonancia magnética nuclear ha ido evolucionando con la mejora tanto de los equipos de resonancia como con la mayor experiencia obtenida por los radiólogos. En este sentido, McNicholas et al (97) en 1999 consideraban sus resultados decepcionantes al obtener una baja correlación interobservador al examinar mediante resonancia magnética nuclear las rodillas de pacientes afectados de artrosis. Así mismo, Krampla et al (98) obtuvieron un índice Kappa de correlación de 0,37 en lesiones cartilaginosas y de 0,597 en roturas meniscales, no estando relacionada esta correlación ni con la experiencia del observador ni con la potencia del aparato de resonancia.

Posteriormente, Park et al (99) llegaron a la conclusión, en un estudio sobre pacientes afectados de artrosis de rodilla en el que se valoró el cartílago articular, entre otros parámetros; que la utilización de la resonancia magnética nuclear es reproducible y útil en la gradación de estos pacientes.

En un metaanálisis llevado a cabo por Hunter et al (100) se concluyó que la resonancia magnética nuclear obtiene datos reproducibles con un coeficiente kappa interobservador que puede alcanzar unas cifras de 0,88 cuando se toma en consideración las medidas del cartílago articular.

2.7. Tratamiento de la artrosis de rodilla: guías de manejo clínico.

La artrosis de rodilla es una enfermedad en la que aparecen síntomas de dolor y alteraciones funcionales de la articulación. Todos ellos reducen la calidad de vida del paciente y pueden aumentar el riesgo de otras morbilidades, así como el de mortalidad. Los tratamientos empleados en el manejo de esta patología tratan, entre otros objetivos, de aliviar estos síntomas a través de diferentes métodos:

- Tratamientos no farmacológicos (educación, ejercicio físico, cambios en el estilo de vida).
- Tratamientos farmacológicos (paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos...).
- Intervenciones invasivas (inyecciones intraarticulares, lavado articular, artroplastia).

En 1998, la Sociedad Europea de Reumatología (EULAR) apoyó la creación de un comité de expertos para establecer unas guías de actuación en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Durante 2 años se revisaron todas las publicaciones relacionadas con las terapias empleadas para el tratamiento de dicha enfermedad. Este Comité revisó 545 publicaciones identificando 33 modalidades diferentes de tratamiento. Las recomendaciones de la EULAR se basan e inciden en el grado de evidencia, según los estudios publicados referentes a los distintos tratamientos disponibles para la artrosis de rodilla. Las guías fueron publicadas en los *Annals of Rheumatic Diseases* en el año 2000 dándoseles la forma final de 10 recomendaciones generales, en lugar de introducir el clásico árbol de decisión terapéutica (101) (102).

Las recomendaciones elaboradas por la EULAR son las siguientes:

1. El manejo óptimo de la artrosis de rodilla requiere una combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico.
2. El tratamiento de la artrosis de rodilla debe ser ajustado en función de:
 - a. Factores de riesgo de la rodilla (obesidad, factores mecánicos adversos, actividad física).
 - b. Factores de riesgo generales (edad, comorbilidad, polimedicación).
 - c. Intensidad del dolor y nivel de discapacidad.
 - d. Signos de inflamación.
 - e. Localización y grado del daño estructural.
3. El tratamiento no farmacológico de la artrosis de rodilla debe incluir educación, ejercicio físico, manejo de soportes externos (rodilleras, bastones) y reducción de peso.
4. Paracetamol es el analgésico oral de primera elección y si es efectivo, el analgésico oral preferido a largo plazo.
5. Las aplicaciones tópicas (antiinflamatorios no esteroideos, capsicina) tienen eficacia clínica y son seguras.

6. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) deberían ser considerados en pacientes que no responden a paracetamol. En pacientes con riesgo gastrointestinal aumentado deberían ser usados antiinflamatorios no esteroideos no selectivos combinados con agentes gastroprotectores o los selectivos inhibidores COX 2.
7. Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son útiles en pacientes en los que los AINES incluyendo los inhibidores selectivos COX 2 están contraindicados, son inefectivos o mal tolerados.
8. Los fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA, del inglés Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis), que incluyen sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, ASU, diacereína y ácido hialurónico; tienen efectos sintomáticos y podrían modificar la estructura articular.
9. Las inyecciones intraarticulares de corticosteroides de larga duración están indicados en cuadros agudos de dolor de rodilla, especialmente si se acompaña de inflamación.
10. El recambio articular tiene que ser considerado en pacientes con evidencia radiográfica de artrosis de rodilla con dolor y alteración funcional refractarias a otros tratamientos.

Partiendo de estas recomendaciones previamente expuestas, la Sociedad Española de Reumatología encargó a un grupo de expertos la elaboración de unas recomendaciones para el manejo de los pacientes afectados de artrosis de rodilla. De este modo trató de desarrollar aquellas cuestiones que en el documento EULAR no quedaban suficientemente claras y de responder a las distintas preguntas que surgen en la práctica clínica diaria.

Este documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (103) quedó estructurado en un modelo de preguntas y respuestas que suscitasen el interés de aquellos profesionales que atienden pacientes con artrosis de rodilla. De este modo, un total de 150 preguntas fueron confeccionadas por este grupo de expertos.

Parte de las conclusiones, tomadas de este documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología son las siguientes:

Paracetamol.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1a el paracetamol se considera de primera elección, basándose principalmente en criterios de seguridad. No obstante, los AINES son más eficaces para el control del dolor que el paracetamol, no existiendo evidencia de que este efecto aumente en pacientes con mayor dolor basal, derrame sinovial o inflamación.
2. No hay datos que permitan identificar el paracetamol como posible agente lesivo o condroprotector del cartílago articular.

AINE no selectivos.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1a se puede recomendar que aunque los AINE tienen un mayor efecto analgésico en la artrosis de rodilla, es recomendable probar primero la respuesta al paracetamol, basándose en la relación beneficio-coste.
2. Ninguna manifestación clínica permite conocer de antemano y de forma fiable qué enfermos responderán mejor al paracetamol o a los AINE, siendo el criterio más seguro la respuesta individual de cada paciente a ambos tipos de fármacos.
3. Con grado de recomendación B no existe evidencia para afirmar que los AINE, con excepción de la indometacina, favorecen la progresión de la artrosis.
4. Con un nivel de evidencia 1b, la indometacina favorece la progresión radiográfica de la artrosis.

Coxibs.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1a, los coxibs (celecoxib y rofecoxib) son más eficaces que el paracetamol en el control del dolor de los pacientes con artrosis de rodilla y presentan una eficacia similar a la de los AINE clásicos, no observándose diferencias significativas entre ellos.
2. Con un grado de recomendación D no es posible emitir ninguna recomendación sobre si los coxibs tienen algún efecto en la progresión de la artrosis de rodilla.

Un reciente estudio multicéntrico publicado por Lapane et al (104) en el que se incluyeron 4796 pacientes, con un seguimiento de 4 años, los cuales eran usuarios de AINES, concluyó que el uso crónico de AINES podría mejorar las escalas clínicas de dolor y función articular en comparación a aquellos pacientes que no consumen dichos fármacos. No obstante, dicha mejoría no alcanzó una significancia estadística.

Tratamientos tópicos.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1b, los AINE aplicados de forma tópica son eficaces para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla, evitando los efectos adversos que presentan los AINE orales.
2. Ningún ensayo clínico parte de un periodo superior a las 4 semanas de tratamiento, por lo que no hay evidencia de que el uso prolongado de AINE tópico durante más de un mes sea eficaz.
3. No existen evidencias de que se puedan establecer diferencias entre los distintos preparados de AINE tópicos.
4. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1^a, la capsaicina es eficaz para reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de los pacientes con artrosis de rodilla.
5. No existen estudios que comparen la eficacia terapéutica de la capsaicina frente a los AINE tópicos.

Analgésicos opiáceos.

Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1b, el tramadol y su combinación con paracetamol y/o AINE, ha demostrado su eficacia en el tratamiento del brote doloroso de pacientes con artrosis de rodilla cuando no responden al tratamiento de base.

Fármacos sintomáticos de acción lenta (SYSADOA).

1. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1 a, el sulfato de glucosamina es eficaz para el control del dolor y en la mejoría funcional de los pacientes con artrosis de rodilla
2. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1b, el sulfato de glucosamina no disminuye la necesidad de analgesia de rescate.
3. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1 a, el sulfato de glucosamina puede retardar la pérdida del espacio articular femorotibial en la artrosis de rodilla.
4. No hay evidencia de que el sulfato de glucosamina sea capaz de reducir el número de artroplastias en pacientes con artrosis de rodilla.
5. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1 a, el condroitín sulfato es un fármaco eficaz para el control del dolor y en la mejoría funcional de pacientes afectados por artrosis de rodilla.
6. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1 a, el condroitín sulfato ha demostrado reducir las necesidades de analgésicos o AINE.

7. Con un grado de recomendación A y un nivel de evidencia 1 b, el condroitín sulfato puede retardar la pérdida del espacio articular femorotibial en la artrosis de rodilla.
8. No hay evidencia de que el condroitín sulfato sea capaz de reducir el número de pacientes que precisan una artroplastia de rodilla.
9. Con un grado de recomendación A, la diacereína no es eficaz para el control de los síntomas de la artrosis de rodilla, ignorándose si es eficaz para la disminución de las necesidades de analgésicos o de AINE.

Tratamientos combinados.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1 a, la combinación de ácido hialurónico con AINE (diclofenaco y misoprostol) resulta más eficaz que el tratamiento únicamente con AINE y, en determinados casos (dolor, especialmente nocturno y en reposo), es más efectivo que el ácido hialurónico solo.
2. No hay evidencias con respecto a otros SYSADOA ni relacionadas con la combinación de éstos y paracetamol.
3. No hay evidencias respecto al uso de SYSADOA ni con la combinación de éstos con paracetamol y/o AINE en relación al control de la progresión de la artrosis de rodilla.

Acido hialurónico.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1 a, el tratamiento con ácido hialurónico es eficaz para el control de los síntomas de la artrosis de rodilla.
2. No hay evidencias que nos permitan determinar la incidencia del peso molecular del ácido hialurónico en la respuesta terapéutica.
3. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1 a, los diferentes preparados de ácido hialurónico son bien tolerados y ofrecen el mismo grado de seguridad.
4. La evidencia en cuanto al número de ciclos y al esquema de administración es escasa, por lo que resulta difícil verificar el beneficio de la administración de más de un ciclo.
5. La heterogeneidad entre los diferentes estudios impide manejar datos concluyentes capaces de determinar la utilización del ácido hialurónico como tratamiento de primera línea en la artrosis de rodilla.

Corticoides intraarticulares.

1. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1b, la inyección intraarticular de un corticoide en suspensión es efectiva a corto plazo para el control del dolor en la artrosis de rodilla, especialmente cuando se manifiestan los brotes de la enfermedad.
2. Con grado de recomendación A y nivel de evidencia 1b, los corticoides intraarticulares no son perjudiciales para el cartílago. En un ensayo clínico bien diseñado, con 4 inyecciones intraarticulares de acetónido de triamcinolona, no se observó efecto perjudicial alguno sobre el cartílago, siendo la tasa de progresión radiográfica similar en los pacientes tratados con el corticoide citado y en aquellos que recibían suero salino.
3. No existen evidencias suficientes sobre los factores predictivos de respuesta al uso intraarticular de corticoides, no siendo posible aportar ningún tipo de recomendación.

Con respecto a intervenciones más invasivas que las anteriormente expuestas, cabría mencionar el lavado articular y el tratamiento quirúrgico de la artrosis de rodilla.

En relación al lavado articular, puede ser una buena alternativa en pacientes con artrosis de rodilla avanzada y sintomática que no han respondido a otras medidas farmacológicas y no farmacológicas, siendo poco agresiva y evitando la polimedicación del paciente. Puede realizarse incluso de forma ambulatoria bajo anestesia local. La utilización de esta modalidad terapéutica se basa en que la distensión articular transitoria provocada con el lavado articular libera potenciales adhesiones articulares, contribuyendo a la retirada de detritus, citoquinas inflamatorias y microcristales (105).

Otra modalidad es el lavado artroscópico con desbridamiento cartilaginoso, estando sujeto a debate el que la regularización de la superficie articular evolucione hacia la formación de fibrocartílago. Podría ser útil, no obstante, en aquellos pacientes con patología meniscal asociada (106).

Otras modalidades quirúrgicas más agresivas podrían contemplarse en casos de artrosis de rodilla avanzada y/o en aquellos casos en los que otras modalidades terapéuticas no han resultado efectivas. De este modo la cirugía estaría indicada fundamentalmente en pacientes con artrosis sintomática y severa, en los que no hay respuesta al tratamiento médico del dolor y presentan limitaciones para realizar actividades de la vida diaria. Las opciones quirúrgicas disponibles oscilan desde osteotomías de alineación articular hasta el implante de prótesis de rodilla, siendo todas ellas técnicas efectivas y seguras que ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente (107).

No obstante, sin olvidar la información recogida en las distintas guías terapéuticas para el manejo de la artrosis de rodilla, los resultados de nuevos ensayos clínicos y trabajos de investigación llevan a la necesidad de reelaborar dichas guías terapéuticas y adaptarlas continuamente a los nuevos tratamientos farmacológicos y quirúrgicos disponibles en el arsenal terapéutico para el manejo de esta enfermedad (108).

En este sentido, EULAR recomienda focalizar todos los esfuerzos en el tratamiento precoz de la enfermedad y el manejo adecuado del dolor como piezas clave en la lucha contra la artrosis (109), por lo que el manejo no farmacológico del dolor como cambios en el estilo de vida o la educación de los pacientes son armas importantes a considerar (110) y proporcionan una ayuda útil a los facultativos que llevan a cabo el tratamiento de estos pacientes (111).

2.8. El ácido hialurónico en la artrosis de rodilla.

2.8.1. Introducción.

El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido de alto peso molecular formado por una larga cadena de disacáridos (B-D-glucoronil-B-D-N-acetilglucosamina) (112). Es un componente primordial del líquido sinovial y del cartílago articular y desempeña un papel esencial en el funcionamiento de la articulación (113).

La actividad biológica del ácido hialurónico en el líquido sinovial de las articulaciones humanas ya fue establecida en los años 50 del siglo pasado (114), llevándose a cabo estudios que determinaron los parámetros normales y patológicos de ácido hialurónico en el líquido sinovial, proponiéndose su uso en clínica al observar que la concentración de ácido hialurónico se encontraba reducida en el líquido sinovial de los pacientes artrósicos (115)(116).

A comienzos de los años noventa se introdujo el concepto de viscosuplementación, basado en la hipótesis de que las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico pueden ayudar a restaurar la viscoelasticidad del líquido sinovial y promover la síntesis endógena de ácido hialurónico, reduciendo de este modo el dolor y mejorando la función articular en pacientes afectados de artrosis de rodilla (117).

2.8.2. Mecanismo de acción y función articular del ácido hialurónico.

El ácido hialurónico es responsable de la viscoelasticidad del líquido sinovial, actuando como lubricante articular y ayudando a absorber los impactos recibidos por la articulación. (118) En la artrosis de rodilla, las concentraciones de ácido hialurónico del líquido sinovial son menores que en condiciones normales (119).

En cuanto a los cambios cualitativos producidos en el líquido sinovial de pacientes afectados de artrosis de rodilla, se ha comprobado que la interleucina 1B (IL-1B) y el factor de necrosis tumoral (FNT), citocinas que poseen un efecto deletéreo sobre el cartílago, son capaces de estimular la síntesis de ácido hialurónico, lo que en el contexto de un proceso inflamatorio conducirá a la acumulación y posterior fragmentación del ácido hialurónico (120).

Con respecto al mecanismo de acción del ácido hialurónico en la rodilla, distintos estudios realizados han conseguido demostrar que existen unas determinadas vías a través de las cuales el ácido hialurónico consigue interactuar en la articulación.

En primer lugar, se ha puesto de manifiesto la importancia del receptor CD44 en el mecanismo de acción del ácido hialurónico en la articulación. En concreto, el ácido hialurónico del líquido sinovial se une a los condrocitos a través de dicho receptor CD44, mediando en la proliferación y función de los condrocitos del cartílago articular (121).

Las terminaciones nerviosas de una rodilla afectada de artrosis produce descargas espontáneas y son sensibles a movimientos habitualmente no dolorosos, influyendo el fenómeno inflamatorio que tiene lugar en determinadas fases del proceso artrósico en la excitabilidad de los nociceptores articulares (122). Parte de las propiedades analgésicas del ácido hialurónico en pacientes afectados de artrosis de rodilla pueden explicarse a través del efecto del ácido hialurónico en esos receptores del dolor. El ácido hialurónico reduciría la sensibilidad de las terminaciones nerviosas nociceptivas a los diferentes estímulos mecánicos (123).

El ácido hialurónico inhibe la degradación y estimula la síntesis de proteoglicanos del cartílago, impidiendo de este modo la destrucción articular que se produce en pacientes afectados de artrosis de rodilla (124).

En cuanto a la relación entre el ácido hialurónico y los mediadores de la inflamación, ha quedado demostrado cómo en presencia de ácido hialurónico se produce una menor síntesis de mediadores de la inflamación tales como el factor

de necrosis tumoral, la interleucina 1 (IL-1) o algunos tipos de prostaglandinas (PGE2); atenuándose de este modo la actividad inflamatoria en la articulación y experimentando los pacientes afectados de artrosis de rodilla una mejoría clínica (125).

Sato et al (126) pusieron de manifiesto como el ácido hialurónico disminuye notablemente la síntesis de radicales libres de oxígeno en las rodillas afectas de artrosis. Dichos radicales participan en los procesos de destrucción cartilaginosa que tienen lugar en enfermedades como la artrosis o la artritis reumatoide. De este modo, con la disminución de la cantidad de radicales libres de oxígeno en rodillas afectas de artrosis, el ácido hialurónico contribuye a frenar la destrucción cartilaginosa de dichas articulaciones.

Finalmente, desde un punto de vista mecánico, el ácido hialurónico ha demostrado un efecto condroprotector al producir una mejoría en la lubricación de la articulación y unos coeficientes de fricción menores (127).

2.8.3. Evolución del uso de ácido hialurónico en la viscosuplementación.

La viscosuplementación es una modalidad terapéutica basada en el recambio del líquido sinovial con una solución de ácido hialurónico. Los primeros estudios fueron llevados a cabo en los años 50 en caballos de carreras con artritis dolorosas secundarias a un origen traumático. En los años 70 los ensayos clínicos se extendieron a humanos (128).

Inicialmente se usó una fracción de la molécula con un peso molecular de 2-3 millones al 1% de concentración. Desde los años 80, se utilizaron como agentes de viscosuplementación distintas preparaciones de ácido hialurónico con un gran rango de variabilidad en cuanto a su peso molecular pero con la misma concentración. Las propiedades elastoviscosas de estas preparaciones variaron profundamente debido a la gran variación en cuanto a los pesos moleculares utilizados. Actualmente, los productos disponibles para viscosuplementación varían profundamente en sus propiedades elastoviscosas, no estando estandarizada aún la dosis o la frecuencia de inyecciones requeridas. La pregunta de qué paciente y en qué estado de la enfermedad degenerativa articular puede responder mejor a los distintos productos terapéuticos disponibles no ha sido respondida aún (129).

En este sentido, distintos estudios han tratado de arrojar luz a esta pregunta.

Aunque inicialmente se sugería que los preparados de mayor viscosidad proporcionaban los mayores beneficios clínicos, ha quedado claro que los mecanismos de acción del ácido hialurónico en las rodillas afectas de artrosis de rodilla no son únicamente mecánicos si no también biológicos. En este sentido no se han encontrado evidencias que demuestren la superioridad de un determinado ácido hialurónico con respecto a todos los demás disponibles en el mercado, basándonos en el peso molecular de la molécula utilizada. Cabe destacar que los ácidos hialurónicos se dividen en bajo peso molecular (menos de 2 megadaltons), peso molecular intermedio y alto peso molecular (más de 6 megadaltons) (130).

De este modo, distintos estudios se han llevado a cabo para intentar comparar la eficacia de los distintos productos disponibles en el mercado.

Maheu et al (131) llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (276 pacientes) en el que se trataba de comparar la efectividad y tolerancia de dos ácidos hialurónicos (F60027©, 2,2-2,7 mD y el Hylan G-F20©, 6 mD; medio y alto peso molecular inyectados en 3 semanas consecutivas) no encontrando diferencias estadísticamente significativas a las 24 semanas.

Khanasuk et al (132) compararon el hyalgan© (bajo peso molecular, 500-730 kD) y el hylan G-F20© (única infiltración en ambos), mejorando con ambos tratamientos tanto el dolor como las escalas de función clínica (WOMAC) a las 26

semanas (32 pacientes). En este sentido, destacaron que la eficacia de una única infiltración, desde el punto de vista coste-efectividad, tiene una gran importancia.

Berenbaum et al (133) compararon el uso de dos ácidos hialurónicos de peso molecular distinto (Go-on®, 800-1500 kD frente a Hyalgan®, 500-730 kD), con tres inyecciones en semanas consecutivas y seguimiento a 6 meses (426 pacientes). Concluyeron que el preparado de peso molecular más alto fue superior en términos de mejora de la escala WOMAC con respecto al ácido hialurónico de menor peso molecular.

Zóboli et al (134) realizaron una comparación entre 1 ó 3 aplicaciones (108 pacientes) en 3 semanas sucesivas de hialuronato sódico (Osteonil®, 0,7 mD) con un seguimiento de 3 meses y valoración mediante los cuestionarios EVA, WOMAC, IKDC y Lequesne. Ambos esquemas de tratamiento redujeron de una forma estadísticamente significativa las escalas de función articular siendo la pauta de 3 infiltraciones más efectiva en reducir el dolor.

Zhang et al (135) realizaron una comparación en 349 pacientes afectados de artrosis de rodilla, utilizando infiltraciones con Durolane® (única inyección, >6 mD) y Artz® (5 inyecciones, 2 mD). Realizaron un seguimiento de 26 semanas con controles mediante la escala WOMAC. Concluyeron que ambos tratamientos son igual de eficaces en términos de reducir el dolor y mejorar las escalas de función articular.

2.8.4. Ácido hialurónico como fármaco. Estudios realizados.

El ácido hialurónico que se utiliza en terapéutica normalmente se extrae del cordón umbilical, cresta de gallo o de cultivos bacterianos. El peso molecular de los ácidos hialurónicos intrarticulares es variable y oscila ampliamente entre 500.000 D (Daltons) y 6.000.000 D. También la concentración es variable, la mayoría de los productos con concentraciones del 1%, oscilando otros entre 0,8% (hilano GF-20©, Synvisc©) y 1,5% (Orthovisc©). El tratamiento recomendado es de solo una infiltración en algunos casos (Durolane©), mientras que en otros requieren de al menos 3 inyecciones durante 3 semanas (Orthovisc©, Synvisc©) o 5 durante 5 semanas (Adant©, Hyalgan©, Hyalart©). La Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Fármacos y Alimentos de Norteamérica (FDA) han aprobado el hialuronato sódico y el hilano GF-20 en inyección intraarticular para el tratamiento del dolor de rodilla causado por artrosis (136)(137).

Distintos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas con distintos grados de evidencia científica se han llevado a cabo para comparar la eficacia terapéutica de los diferentes tipos de ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de rodilla. En este sentido se pueden remarcar los siguientes puntos en relación a dichas publicaciones:

Los parámetros utilizados preferentemente han sido el dolor y la función de la articulación, siendo los métodos utilizados para verificar estos parámetros el cuestionario Western Ontario McMaster Universities Index (WOMAC) y la escala analógica del dolor (138).

El tratamiento con ácido hialurónico intraarticular proporciona mejores resultados que el placebo en el alivio del dolor y en cuanto a la función articular en pacientes afectados de artrosis de rodilla cuando la respuesta es evaluada al menos en los primeros 6 meses postratamiento, siendo el ácido hialurónico bien tolerado. (139)(140). No obstante, en un reciente artículo publicado por van der Weegen et al (141), la utilización de Fermathron plus© (2,2 mD) en un estudio randomizado, doble ciego (196 pacientes), con 3 infiltraciones (una cada semana), no presenta ninguna ventaja con respecto a infiltración con salino (placebo).

Comparando la eficacia terapéutica del ácido hialurónico y la administración de corticoides como tratamiento intraarticular en pacientes afectados de artrosis de rodilla, Bannuru et al (142) publicaron un metaanálisis en el que revisaron 7 ensayos clínicos (606 pacientes) que comparaban Hyalgan© con metilprednisolona. Obtuvieron como resultado que, a corto plazo, ambos tratamientos eran eficaces para controlar los síntomas de la artrosis de rodilla. Sin embargo, los resultados obtenidos al final del tratamiento de 6 meses mostraban una persistencia en la mejora del dolor en el grupo de ácido hialurónico.

Las infiltraciones de ácido hialurónico han sido también comparadas con los antiinflamatorios no-esteroides (AINE). En este sentido Adams et al (143)

evaluaron la seguridad y eficacia de un tratamiento de 3 semanas (102 pacientes) de ácido hialurónico de alto peso molecular en artrosis de rodilla y compararon este tratamiento con una terapia continuada oral con AINE en presencia o ausencia de hilano GF-20. Los resultados indicaron que las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico eran tan efectivas en el control del dolor como el tratamiento continuado con AINE, a 6 meses.

En la Tabla 3 se presentan los principales meta-análisis publicados hasta septiembre de 2015, todos ellos son meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados, mostrando los objetivos de los distintos estudios, el número de estudios y pacientes recogidos, las medidas de resultado consideradas, la interpretación aportada por sus autores y la dirección del estudio en términos de beneficios aportados o no por parte del tratamiento con ácido hialurónico.

ESTUDIO	REVISTA	AÑO	OBJETIVO	ESTUDIOS	n	MEDIDAS DE RESULTADO	INTERPRETACIÓN	DIRECCIÓN
Bannuru et al. (144)	Ann. Intern Med.	2015	Ácido hialurónico (AH) / AINES.	137	33243	Dolor y función articular.	Tratamiento intraarticular es superior a 3 meses.	AH.
Gallagher et al. (145)	Am J Sports Med.	2015	Eficacia de 12 agentes.	13		Pérdida de cartilago.	Glucosamina, condroitín sulfato y AH protege pérdida de cartilago. AINES y vitamina E,D no. PRP no evidencia para apoyar o rechazar su uso.	
Wang et al. (146)	Exp Ther Med.	2015	Ácido hialurónico / Corticoides.	7	583	Dolor y función articular.	AH superior a 6 meses. No diferencias en un mes.	AH.
Bannuru et al. (147)	Semin Arthritis Rheum	2014	Ácido hialurónico (AH) / AINES.	5	712	Dolor y función articular.	Menores efectos adversos en AH.	Neutro.
Miller et al. (148)	Arthritis Musculoskelet	2013	Ácido hialurónico / Placebo.	29	4866	Dolor y función articular.	No diferencias a 26 semanas. Mejoría del dolor a 12 semanas en AH pero mayores efectos adversos.	Neutro.
Rutjes et al. (149)	Ann Intern Med	2012	Ácido hialurónico / Placebo.	89	12667	Dolor.	AH mejor que placebo a 3 meses. No diferencias entre AH.	AH.
Colen et al. (150)	BioDrugs	2012	AH diferentes / Placebo.	74	9665	Dolor.	Mejoría del dolor a las 24 semanas.	AH.
Bannuru et al. (151)	Osteoarthritis Cartilage	2011	Ácido hialurónico / Placebo.	54	7545	Dolor.	AH mejor a 26 semanas. Eficacia similar a corto plazo.	AH.
Bannuru et al. (152)	Arthritis and Rheumatism	2009	Ácido hialurónico / Corticoides.	7	606	Dolor.	No diferencias en dolor pero mayores efectos adversos en hylan.	AH.
Reichenbach et al. (153)	Arthritis and Rheumatism	2007	Ácido hialurónico / Hylan.	13	2085	Dolor, efectos adversos.	Mejor AH en general. Gran inconsistencia de datos.	AH.
Bellamy et al. (154)	Osteoarthritis Cartilage	2007	Ácido hialurónico / Hylan.	76		Dolor y función articular.	No diferencias. Aumento de efectos adversos en AH.	Neutro.
Arrich et al. (155)	CMAJ	2005	Ácido hialurónico / Placebo.	22	3222	Dolor y función articular.	Mejoría en AH.	AH.
Wang et al. (156)	J Bone Joint Surg Am	2004	Ácido hialurónico / Placebo.	20	1647	Dolor y función articular.	Resultados clínicamente cuestionables.	Neutro.
Lo et al. (157)	JAMA	2003	Ácido hialurónico / Placebo.	22	2949	Dolor.		

Tabla 3. Metaanálisis relacionados con ácido hialurónico.

2.8.5. Cambios estructurales tras viscosuplementación.

El objetivo final del tratamiento con ácido hialurónico es una mejora estructural, objetivado mediante RMN, tanto del cartílago articular como del resto de elementos que componen la articulación enferma por la artrosis, que se refleje en cambios clínicos significativos.

En este sentido, distintos estudios han tratado de proporcionar información acerca de si el tratamiento mediante infiltraciones intraarticulares con ácido hialurónico puede ser efectivo en la consecución de ese objetivo.

Anandacoomarasamy et al (158) no encontraron cambios en el volumen cartilaginoso o en los defectos del cartílago a los 6 meses del tratamiento con hilano GF-20 en 32 pacientes.

Wang et al (159) realizaron el seguimiento de 78 pacientes durante 2 años, con grupo control y un grupo que recibió infiltraciones semestrales de hilano GF-20. Al final del periodo de seguimiento, el grupo tratado con ácido hialurónico presentó una menor pérdida del volumen cartilaginoso.

Van Tiel et al (160) realizaron el seguimiento de 20 pacientes afectados de artrosis de rodilla y sometidos a 3 inyecciones (hilano GF-20, Synvisc®, 6 mD, una infiltración semanal), no obteniendo cambios en la composición estructural del cartílago a los 3 meses del tratamiento (valoración mediante RMN con gadolinio de cara a valorar posibles cambios en la composición en glicosaminoglicanos en el cartílago).

Chareancholvanich et al (161) siguieron 40 pacientes divididos en dos grupos (control e infiltración semestral de ácido hialurónico-Hyalgan®). Al año del inicio del seguimiento, el grupo tratado con ácido hialurónico presentó un aumento en el volumen total del cartílago articular.

2.8.6. Perfil de seguridad.

Numerosos ensayos clínicos se han realizado para evaluar el perfil de seguridad del ácido hialurónico de bajo y alto peso molecular. En general, los efectos secundarios del uso intraarticular del ácido hialurónico en pacientes afectados de artrosis de rodilla son poco frecuentes y casi siempre transitorios. (162) El efecto adverso más frecuente es la reacción inflamatoria local en el lugar de punción. También se ha descrito dolor y tumefacción transitoria de la rodilla, habiéndose informado un escaso número de reacciones alérgicas cutáneas y anafilácticas(163), También se han descrito casos de artritis postinfiltración en pacientes afectados de gota o condrocalcinosis (164).

En relación con el uso de hilano GF-20 (165), se ha observado un cierto número de reacciones artríticas postinfiltración; habiéndose puesto de manifiesto que el número de estas reacciones agudas se encuentra aumentado en los pacientes que recibieron más de un ciclo de tratamiento (166).

2.9. Plasma rico en plaquetas en la artrosis.

2.9.1. Historia del uso del plasma rico en plaquetas en medicina.

El uso del plasma rico en plaquetas (PRP) se ha expandido a numerosos campos dentro de la medicina, incluida la especialidad de Cirugía Ortopédica y Traumatología. La popularidad de este nuevo tratamiento ha provocado un aumento en el esfuerzo dedicado a la investigación de nuevas líneas de uso. No obstante, las diferencias en la técnica de aplicación y la composición del PRP ha hecho difícil la comparación de resultados o llegar a conclusiones en relación a su eficacia.

Existen razones bioquímicas para el uso de PRP ya que esta técnica aborda diferentes aspectos del proceso de curación tisular, incluyendo la proliferación celular y la regeneración de la matriz extracelular. Por otro lado conociendo la composición exacta del PRP, futuros estudios probablemente irán encaminados a la personalización de las preparaciones, adaptándose a cada patología específica. Con respecto a las potenciales complicaciones derivadas de su uso, se podría considerar el tratamiento con PRP como una opción segura y con una gran variedad de potenciales efectos beneficiosos dentro del campo de las lesiones de estructuras musculo-esqueléticas (167).

El uso de los factores de crecimiento forma parte de la historia reciente de la Medicina. El primer factor de crecimiento, el factor de crecimiento nervioso (NGF, del inglés nerve growth factor) fue descubierto en 1948 por Rita Levi Montalcini (168), posteriormente Stanley Cohen en 1952 describe el factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés epidermal growth factor),(169); sin embargo la importancia de sus trabajos no fue reconocida hasta que en Octubre de 1986 fueran galardonados con el premio Nobel de Medicina.

A final de los años 80 del pasado siglo se comenzó a utilizar la fibrina adhesiva en distintas aplicaciones de cirugía maxilofacial, fundamentalmente a raíz de los trabajos de Matras (170). Su objetivo era sellar e impedir el sangrado en el curso de las extracciones dentarias. Con posterioridad se utilizó este adhesivo de fibrina en cirugía ortopédica en artroplastias (Akizuki; 1997) y reparaciones meniscales (McAndrews; 1996); siendo a partir del nuevo siglo cuando se empezó a utilizar con asiduidad el PRP en la patología del aparato locomotor (171).

2.9.2. Definición de Plasma Rico en Plaquetas (PRP).

Las plaquetas son fragmentos citoplasmáticos sin núcleo, derivados de sus precursores en la médula ósea, los megacariocitos. Estos corpúsculos se han considerado los agentes responsables de la hemostasia. No obstante, las plaquetas también juegan un papel importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos corporales como el hueso, el cartílago, los tendones y los ligamentos (172).

La definición de PRP sigue siendo controvertida. De hecho, la única definición defendida consistentemente en la literatura médica es la que define al PRP como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000-350.000/microL) (173).

El PRP se considera un preparado autólogo, obtenido por la centrifugación de la sangre del propio paciente. Dicho preparado se puede obtener de dos formas distintas. La primera es de forma manual mediante técnica abierta, habitualmente manipulando el contenido en campana de vacío y la segunda es mediante kits desechables con técnica cerrada. En el mercado hay disponibles al menos 16 sistemas comerciales de separación de plaquetas, basados en esa técnica cerrada, habiéndose descrito diversas técnicas en base a diferentes criterios como se verá más adelante (diferente velocidad de centrifugación, simple o doble centrifugación, presencia de leucocitos...).

En función del sistema empleado en la preparación del PRP, las concentraciones de plaquetas, leucocitos, eritrocitos y factores de crecimiento pueden variar ampliamente. De este modo, se podrían obtener diferentes fracciones, entre las que se encuentran:

- PRGF. Preparado rico en Factores de Crecimiento.
- PRPGF. Plasma Rico en Plaquetas y Factores de Crecimiento.
- PRP. Plasma Rico en Plaquetas.
- PPP. Plasma Pobre en Plaquetas.
- LR-PRP. Plasma Rico en Plaquetas y Rico en Leucocitos.
- LP-PRP. Plasma Rico en Plaquetas y Pobre en Leucocitos.

De este modo, bajo el término de PRP quedan incluidas las diferentes fracciones del plasma que se pueden obtener dependiendo del sistema de preparación empleado. Aunque se han realizado diferentes ensayos in vitro para determinar el contenido celular y molecular de los diferentes sistemas comerciales y distintas fracciones posibles, aún no se conoce con certeza la posible influencia de estas diferencias en la práctica clínica y si un determinado sistema puede tener algún tipo de ventaja con respecto al resto (174).

En la Figura 20 se muestra esquemáticamente las diversas proteínas y factores de crecimiento contenidos en un plasma rico en plaquetas (174).

Categoría	Proteínas	Función
Proteínas Adhesivas	Factor Von Willebrand+Pro-péptido, Fibrinógeno, Fibronectina, Vitronectina, TSP-1, laminina-8 (subunidades de laminina alpha4- y alpha5-), SCUBE1	Interacción celular, hemostasia y coagulación, composición de la matriz extracelular.
Factores de coagulación y proteínas asociadas	Factor V/Va, proteína del tipo factor XI, multimerina, proteína S, quininógeno de alto peso molecular, antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular (TFP1)	Producción de trombina y su regulación
Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas	Plasminógeno, PAI-I, u-PA, alfa 2 antiplasmina, glicoproteína rica en histidina, TAFI, alfa 2 macroglobulina	Producción de plasmina y modelado vascular
Proteasas y anti proteasas	Inhibidores de metaloproteasas 1-4 (TIMPs 1-4), metaloproteasas -1, -2, -4, -9, ADAMTS 13, TACE, inhibidor plaquetario de FIX, proteasa nexina 2, inhibidor C1, inhibidor 8 de la proteinasa serpina, alfa 1 antitripsina	Angiogénesis, modelado vascular, regulación de la coagulación, regulación del comportamiento celular
Factores de crecimiento	PDGF, TGF-beta 1 y 2, EGF, IGF-1, VEGF (A y C), bFGF (FGF-2), HGF, BMP-2, -4, -6, CTGF	Quimiotaxis, Proliferación celular y diferenciación, angiogénesis
Quimioquinas, citoquinas y otros	RANTES, IL8, MIP 1-alfa, ENA 78, MCP-3, alfa GRO, angiopoietina 1, IGF-BP3, IL-6sR, PF4, proteína básica plaquetaria, NAP-2, péptido III activador del tejido conectivo, HMGB1, FasL, LIGHT, TRAIL, alfa SDF 1, endostatinas, osteonectina, sialoproteína ósea	Regulación de la angiogénesis, modelado vascular, interacciones celulares, formación ósea
Proteínas antimicrobianas	Trombocidinas	Propiedades bactericidas y fungicidas
Glicoproteínas de membrana	α Ib β 3, α v β 3, GPIb, PECAM-1, la mayoría de los constituyentes de la membrana plasmática, receptores de los agonistas primarios, CD40L, factor tisular, P-selectina, TLT-1	Agregación y adhesión de plaquetas, endocitosis de las proteínas, inflamación, generación de trombina, interacciones entre plaquetas y leucocitos
Otros	Sulfato de condroitina 4, albúmina, inmunoglobulinas, disabled-2, semaforina	Promueve la angiogénesis la regeneración del cartílago, la fibrosis y la adhesión plaquetaria

Figura 20. Composición molecular presente en el plasma rico en plaquetas. Tomado de: Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas (174).

2.9.3. Fundamentos biológicos del uso de PRP.

El proceso de reparación tisular.

Con respecto a la reparación de los tejidos en el ser humano, ésta se produce mediante varios procesos a nivel tanto celular como molecular que están regulados por distintos tipos de proteínas, mediante una sucesión de reacciones bioquímicas en el que las plaquetas juegan un papel fundamental. De este modo, la activación de las plaquetas en respuesta a la lesión de los tejidos provoca la secreción de una serie de proteínas implicadas en el proceso de reparación tisular. Estas proteínas son los llamados factores de crecimiento, secretados, de forma fundamental, por la estructura plaquetaria (175).

Se pueden considerar tres etapas básicas en el proceso de cicatrización tisular (176):

- Fase inflamatoria, que consiste en la respuesta inicial a la lesión del tejido. Está encaminada a obtener una rápida hemostasia e iniciar una serie de reacciones que lleven a la consecución de la regeneración tisular. En esta fase las plaquetas presentes en el hematoma lesional juegan un papel clave, liberando los factores de crecimiento y citoquinas que darán lugar a la migración, proliferación y diferenciación celular de aquellos elementos que regenerarán la zona lesionada.
- Fase de proliferación o de cicatrización propiamente dicha. En ésta fase el tejido necrótico es eliminado y reemplazado por tejido vivo específico de cada localización. Las células madre migradas como consecuencia de la acción de los factores de crecimiento llevan a cabo la diferenciación a distintos tipos celulares en función de los requerimientos del tipo de tejido a regenerar.
- Fase final o de remodelación. Esta fase se caracteriza por la adaptación del nuevo tejido generado de tal forma que se prepara para recuperar unas características lo más parecidas a las que presentaba el tejido previamente lesionado.

La Figura 21 esquematiza claramente el proceso de curación de las heridas en condiciones normales y el efecto que tiene el plasma rico en plaquetas en el tiempo de curación de dichas heridas (176).

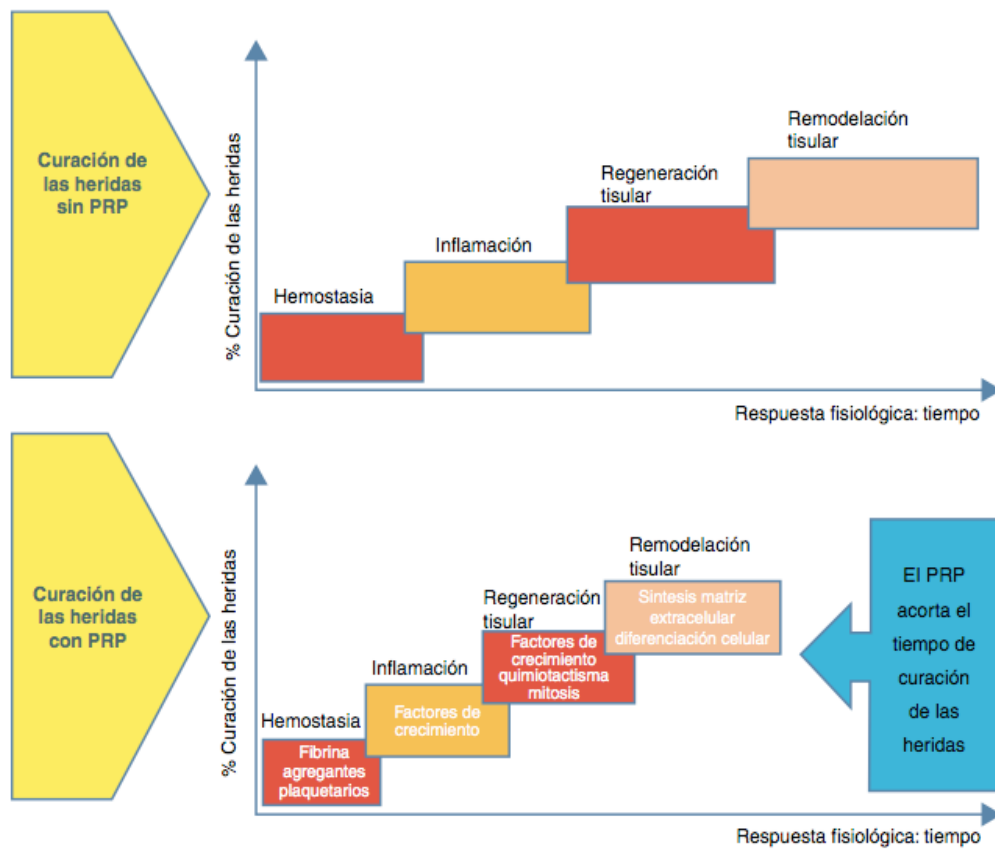


Figura 21. Proceso de curación de las heridas. Tomado de: Rodríguez J. (176).

Los gránulos alfa de las plaquetas son aquellos gránulos presentes en las plaquetas que contienen numerosas proteínas, muchas de las cuales influyen en la cicatrización de las heridas. Estas proteínas, también denominadas proteínas secretoras, conforman las familias de los factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas (176)(177).

La activación plaquetaria (degranulación) como respuesta a una lesión tisular, supone que los gránulos alfa plaquetarios se unen a la membrana celular de la plaqueta, siendo secretado su contenido al exterior de la misma, permitiendo así que las distintas proteínas contenidas en dichos gránulos se unan a los receptores de una serie de células diana (entre ellas, las células madre mesenquimales) dando lugar a la activación de dichas células diana. Esta activación da lugar a una proliferación y diferenciación celular y multitud de otras acciones, en función de

los requerimientos de la zona lesionada. De este modo, la utilización de estas propiedades de las plaquetas podría utilizarse en la regeneración de tejidos lesionados, por ejemplo, en la reconstrucción de defectos óseos tras pérdida por procesos quirúrgicos o tumorales y de otros tejidos como ligamentos (176)(178) (179) (180).

De entre todas las proteínas secretadas por las plaquetas, se presentan a continuación las que tienen una mayor incidencia en la proliferación y diferenciación celular (176):

- a. Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). Promueve la angiogénesis a través de la quimiotaxis de macrófagos y la proliferación celular.
- b. b. Factor de crecimiento transformante B (TGF-B). Promueve la proliferación y diferenciación de las células mesenquimales, la angiogénesis e inhibe la formación de osteoclastos.
- c. Factor de crecimiento epidérmico (EGF). Induce la migración celular y estimula la formación de tejido de granulación.
- d. Factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Estimula la diferenciación de células mesenquimales y favorece la angiogénesis.
- e. Factor de crecimiento insulina-like (IGF). Estimula la síntesis de proteínas en los osteoblastos.
- f. Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Induce la proliferación de células vasculares y provoca una hiperpermeabilidad en los vasos sanguíneos.

De este modo, un conocimiento adecuado de las funciones de las distintas proteínas presentes en las plaquetas junto con un uso clínico adecuado pueden aportar importantes beneficios en el campo de la ortopedia, ya sea en la regeneración de defectos óseos o de otro tipo de tejidos, como por ejemplo tendones y ligamentos (181).

2.9.4. Fundamentos del procesado de PRP.

Como se ha comentado previamente, el PRP se puede definir como una fracción de plasma obtenido de sangre autóloga, con una concentración de plaquetas superior a la del plasma en condiciones basales. Es posible que el efecto del PRP sobre la cicatrización o remodelación de un tejido dañado dependa de muchas variables, una de ellas la concentración de plaquetas, el volumen de PRP, el método de preparación y, obviamente, el tipo y grado de la lesión a tratar.

Es por esta razón que no existe una recomendación clara y uniforme sobre el aumento de la concentración en el número de plaquetas que debe contener el PRP, sobre el nivel basal, para realizar sus efectos óptimamente. De hecho, se han publicado niveles de concentración muy variables, hasta 5 veces el nivel normal, aunque la relación entre dicha concentración y el beneficio a obtener permanece pendiente de determinar con exactitud (182).

En el procedimiento básico de obtención de PRP (que esencialmente consiste en el centrifugado de la sangre extraída al paciente) una vez centrifugada la sangre anticoagulada, se forman 3 capas en función de la densidad, de mayor a menor: capa de glóbulos rojos, capa de glóbulos blancos y plaquetas, y capa de plasma. La capa de plasma, a su vez, se puede subdividir en otras 3 capas en función de la cantidad de plaquetas presentes (fracción pobre, intermedia y rica en plaquetas). Véase Figura 22 (176).

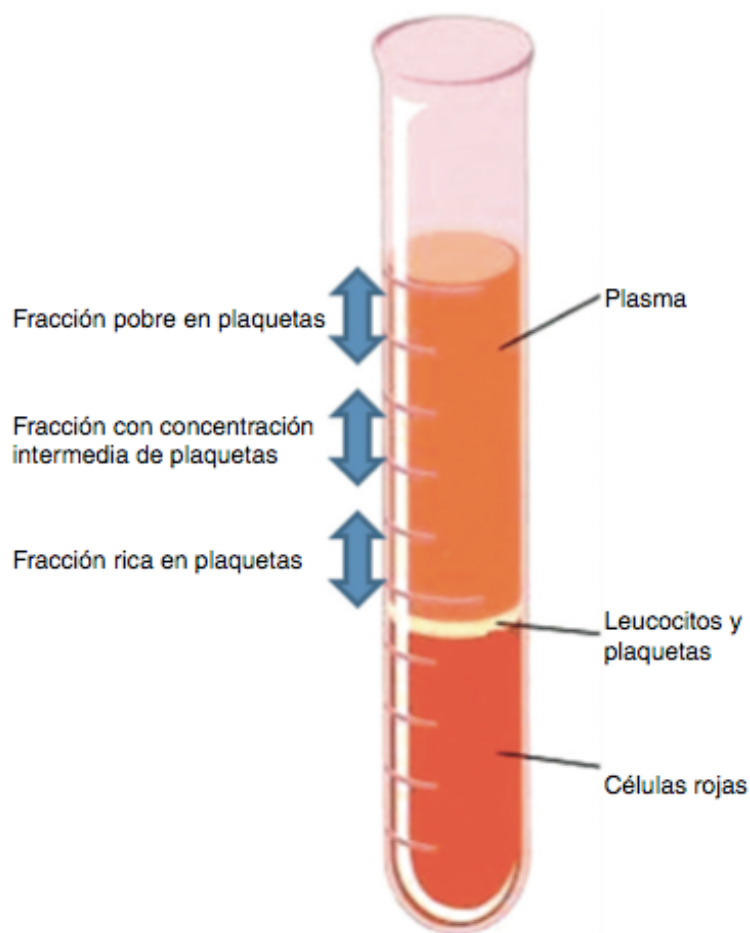


Figura 22. Fracciones de centrifugación de la sangre. Tomado de: Rodríguez J. (176).

Durante el proceso de centrifugación debe evitarse la fragmentación de las plaquetas, ya que ello conduciría a su activación precoz y con ello las proteínas contenidas en los gránulos verían comprometida su bioactividad. En este sentido, el uso de un anticoagulante como citrato ácido de dextrosa (bloquea la cascada de la coagulación) y el uso de velocidades lentas de centrifugación (parámetros en torno a los 1.400 revoluciones por minuto) ayudan a evitar esa activación precoz (176).

Kaux et al (183) realizaron un estudio comparativo de 5 métodos de preparación de PRP, encontrando que existen diferencias tanto en el volumen final como en la concentración de plaquetas, pudiendo producir resultados clínicos distintos.

En relación a esos diferentes protocolos publicados para la obtención del PRP, algunos sistemas presentan 2 centrifugados y otros simplemente uno, existiendo una amplia variación en cuanto a los tiempos de centrifugado. De hecho, Anitua et

al (184) han comparado 2 sistemas de preparación del PRP en el tratamiento de pacientes afectados de artrosis de rodilla, usando simple o doble centrifugado. Los resultados han mostrado que si bien ambos métodos de preparación son adecuados para producir una mejoría de los parámetros evaluados, el grupo tratado con el PRP preparado mediante un doble centrifugado presentó un mayor número de eventos adversos en términos de dolor e inflamación.

Así mismo, los sistemas de preparación de PRP varían en otras características tales como la presencia de leucocitos en su composición o no. En la Figura 23 quedan resumidas las principales características de PRP comerciales disponibles (185).

Sistema	Volumen de Sangre	Procedimiento	Tiempo	Volumen final de PRP	Concentración final de plaquetas	Leucocitos	Activador
ACP-DS (Arthrex, Naples, FL)	9 mL	Giro solo	5 min.	3 mL	X2-X3	No	Ninguno
Fibrinet (Cascade; Musculoskeletal Tissue Foundation)	9-18 mL	Giro solo (PRP)	6 min. (PRP)	4-9 mL	X1-X1.5	No	AT/CaCl ₂
GPS (Biomet)	27-110 mL	Giro Doble (PRFM)	6+15 min. (PRFM)	3-12 mL	X3-X8	Si	CaCl ₂
Magellan (Medtronic, Minneapolis, MN)	30-60 mL	Giro Doble	4-6 min.	6 mL	X3-X7	Si	CaCl ₂
PRGF (BTI Biotechnology Institute)	9-72 mL	Giro Solo	8 min.	4-32 mL	X2-X3	No	CaCl ₂
SmartPrep (Harvest Technologies, Plymouth, MA)	20-120 mL	Giro Doble	14 min.	3-20 mL	X4-X6	Si	BT/CaCl ₂

Abreviaturas: CaCl₂, cloruro de calcio, AT, la trombina autóloga, BT, trombina bovina.

Figura 23. Principales PRPs comerciales disponibles. Tomado de: López-Vidriero E. (185).

Tras el centrifugado, el plasma rico en plaquetas es estable en términos de anticoagulación durante alrededor de unas 8 horas. Para producirse dicha activación, los gránulos deben liberar su contenido y de este modo comienzan a actuar las proteínas contenidas en esos gránulos.

Las publicaciones de distintos autores proponen diferentes métodos de activación del PRP que van desde la simple mezcla de cloruro cálcico y trombina con PRP, hasta la mezcla de PRP, cloruro cálcico y/o trombina y aire con variables tiempos de agitación. Otros autores proponen que la mezcla del PRP y la solución activadora se produzca in situ sobre el tejido, utilizando un dispositivo que combina dos jeringas de distinto émbolo, una con el PRP y otra con la solución activadora. Independientemente de cual sea el método utilizado para producir la activación del PRP, la mezcla activada debe aplicarse antes de transcurrir 10 minutos para evitar que se retraiga el coágulo y queden secuestradas las proteínas liberadas desde los gránulos plaquetarios (176)(186).

En resumen se puede decir que actualmente ningún método de preparación del PRP se considera como óptimo. Los distintos sistemas comerciales disponibles varían unos de otros en parámetros tales como variables de centrifugación, tipo de recipiente en el que se recoge la sangre extraída o tipo de anticoagulante usado. Esto lleva a un PRP con un número variable en plaquetas e incluso leucocitos, lo que resulta en una diferente concentración de factores de crecimiento. La importancia de estas distintas concentraciones podrían tener una influencia en el efecto clínico del PRP, aunque serán necesarios estudios adicionales (187).

2.9.5. Uso del PRP como medicamento.

La Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano y la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios definen medicamento de uso humano como “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico”.

En este sentido, teniendo en consideración la composición del PRP y el mecanismo de acción, se considera la aplicación del PRP como un medicamento de uso humano. No es considerado como un medicamento de producción industrial (174).

Consecuencias de la consideración del PRP como medicamento de uso humano (tomado de Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas (174)):

1. “Si bien, como se ha comentado, al uso del PRP no le son de aplicación los aspectos regulatorios de los medicamentos de uso humano de producción industrial, es responsabilidad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios establecer qué requisitos mínimos ha de cumplir el PRP como medicamento de uso humano.”
2. “El principio básico que guía la autorización de cualquier medicamento es que cumpla con las debidas garantías de calidad, seguridad y eficacia. Estos principios rigen igualmente para el PRP... Así mismo, debe cumplir unas garantías de calidad, trazabilidad, farmacovigilancia y correcta información para el paciente.”

2.9.6. Aplicaciones clínicas actuales del plasma rico en plaquetas en traumatología.

Actualmente se cuenta con gran cantidad de estudios en la literatura médica que documentan los beneficios del uso del PRP en distintas lesiones musculoesqueléticas. No obstante, existen una serie de cuestiones relativas a estas publicaciones. Por ejemplo, la mayoría de los estudios publicados están basados en estudios sobre animales o series de casos limitados. La mayoría de esos estudios apoya el uso de PRP en base a una mejora general en la cicatrización de tejidos blandos. Por otro lado, se utilizan indiferentemente los términos concentrado de plaquetas autólogo, plasma acondicionado, gel de plaquetas y cola de fibrina, habiendo visto anteriormente que existen diferencias entre esas denominaciones.

No es menos importante el que no haya definida una preparación estandarizada de PRP especialmente a la hora de comparar los resultados de los diferentes estudios. Todo esto hace que sea difícil interpretar la mayor parte de los resultados.

Basándonos en estudios publicados hasta la fecha, la aplicación de PRP como tratamiento médico podría ser efectiva en las siguientes patologías (188):

- Epicondilitis lateral de codo. Se trata de una patología bien definida para el tratamiento con este método terapéutico. Edwards et al (189) informaron de una tasa de éxito del 79%.
- Tendinopatía del Tendón de Aquiles. La degeneración del tendón aquileo puede beneficiarse de la estimulación de la revascularización y el reordenamiento del colágeno que induce la infiltración con PRP.
- Fascitis plantar. Barrett y Erredge (190) estudiaron el efecto del PRP en el tratamiento de la fascitis plantar crónica refractaria a otros tratamientos. Objetivaron un 77,9% de resolución de los síntomas al año.
- Tendinopatía rotuliana. El tratamiento con PRP podría considerarse en pacientes que han proseguido un tratamiento conservador prolongado sin beneficios.
- Terapia intraoperatoria en reparaciones quirúrgicas (ligamento lateral interno de la rodilla, lateral externo del tobillo, lesión del manguito rotador, reparación aguda del cartílago articular).
- Osteoartrosis de rodilla.

No obstante, en un meta-análisis publicado por Moraes et al (191) en el que se revisan los estudios publicados en relación al tratamiento de lesiones musculoesqueléticas (19 ensayos clínicos, 1088 pacientes) se determina que no existe suficiente evidencia para apoyar el uso de PRP en dichas patologías, precisando estudios adicionales al respecto y resaltando la necesidad de la estandarización de los métodos de preparación del PRP.

2.9.7. Evidencia científica del tratamiento con PRP en la gonartrosis.

A lo largo de los últimos años distintas publicaciones han surgido, tratando de arrojar luz sobre los posibles beneficios del tratamiento con plasma rico en plaquetas en pacientes afectados de artrosis de rodilla. Dada la alta incidencia de esta patología en la población general, sería de gran ayuda poder contar en el arsenal terapéutico para dicha enfermedad con el plasma rico en plaquetas.

Estudios biológicos, ensayos clínicos y meta-análisis han sido publicados, pudiendo destacarse entre ellos los siguientes:

Estudios biológicos.

Krüger et al (192) han demostrado que el tratamiento con PRP puede estimular la migración y diferenciación condrogénica de células progenitoras subcondrales.

Pereira et al (193) han demostrado el efecto beneficioso del PRP en el cartílago articular. Los factores de crecimiento obtenidos de la activación plaquetaria tendrían un efecto beneficioso en el condrocito al inducir una respuesta mitógena en dicha célula.

Beitzel et al (194) demostraron que los condrocitos muestran un aumento en su viabilidad tras la exposición a PRP.

Ensayos clínicos.

En el tratamiento de la artrosis de rodilla mediante PRP cabe destacar los siguientes ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados.

Torrero et al (195) concluyen que el tratamiento con PRP es efectivo en mejorar el dolor y la función articular (WOMAC) en 30 pacientes afectados de rodilla con una única infiltración, realizando un seguimiento de 6 meses.

Say et al (196) han demostrado que el tratamiento con PRP (una única infiltración) es más efectivo en mejorar dolor y función articular (escala KOOS) que el ácido hialurónico (tres infiltraciones, bajo peso molecular, 700 kD) en el tratamiento de 90 pacientes afectados de artrosis de rodilla, con un seguimiento de 6 meses. Además, el tratamiento con PRP resultó ser económicamente más barato.

Patel et al (197) demuestran que el tratamiento con PRP es más efectivo en mejorar dolor y función articular (WOMAC) que el tratamiento con placebo en 78

pacientes afectados de artrosis de rodilla, tanto cuando se aplica una como dos infiltraciones, con 6 meses de seguimiento.

Raeissadat et al (198) evaluaron el efecto de infiltraciones de PRP (dos dosis) ricas en leucocitos en 60 pacientes afectados de artrosis de rodilla, llegando a la conclusión que dichas infiltraciones mejoran el dolor y las escalas de función articular (WOMAC), tras 6 meses.

Rayegani et al (199) demostraron que las infiltraciones de PRP (dos dosis intraarticulares) combinadas con ejercicio físico son más efectivas que únicamente el ejercicio físico en la mejora de las escalas de función articular y el dolor (WOMAC), a 6 meses (62 pacientes).

Por otro lado, hay que destacar dos estudios clínicos, los cuales han llevado a cabo un doble centrifugado en la preparación del PRP:

Filardo et al (200) llevaron a cabo un ensayo clínico con 144 pacientes divididos en dos grupos de tratamiento con PRP; tres infiltraciones de PRP con uno o dos ciclos de centrifugado. En el caso de un doble centrifugado se observó una mayor concentración de leucocitos. Concluyeron que un doble centrifugado proporciona un mayor número de eventos adversos (dolor e inflamación local) pudiendo deberse a la mayor concentración de leucocitos, obteniendo similares resultados clínicos en relación al dolor y función articular (escala IKDC), a los 12 meses.

Görmeli et al (201) llevaron a cabo un ensayo clínico para comparar la eficacia de una ó múltiples inyecciones intraarticulares de PRP con tres infiltraciones de ácido hialurónico (bajo peso molecular) en el tratamiento de pacientes con diferentes estadios artrósicos. Incluyeron 162 pacientes con grados radiológicos de Kellgren-Lawrence de 1 a 4 y un seguimiento de 6 meses y divididos en 4 grupos (3 dosis de PRP, 1 dosis de PRP, tres de ácido hialurónico y una de placebo). Concluyeron que la infiltración de 3 dosis de PRP obtiene los mejores resultados en cuanto a mejorar el dolor y la función articular (escala IKDC). No encontraron diferencias en cuanto a una única dosis de PRP o ácido hialurónico a los 6 meses. En grados iniciales de artrosis (1 y 2 de Kellgren y Lawrence), los resultados son más efectivos con 3 dosis de PRP, mientras que en estadios avanzados no existen diferencias entre los distintos tratamientos.

Meta-análisis.

Pueden destacarse las siguientes publicaciones que revisan de una manera sistemática los artículos publicados en referencia al tratamiento con PRP en pacientes con gonartrosis.

Khoshbin et al (202) revisaron las bases de datos en busca de ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos que evaluaran la eficacia clínica del uso de PRP frente a ácido hialurónico y que dispusieran de un grupo control (6 estudios, 577 pacientes). Concluyeron que el uso de PRP tiene efectos beneficiosos (mejoría de WOMAC) en comparación con el uso de ácido hialurónico y placebo, tras 6 meses de seguimiento.

Chang et al (203) utilizando todas las bases electrónicas disponibles, incluido Pubmed, hasta septiembre de 2013, revisaron 5 estudios aleatorizados, 3 estudios cuasi-experimentales y 8 estudios no aleatorizados. El estudio incluyó un total de 1543 pacientes tratados con PRP y ácido hialurónico por patología condral degenerativa. La conclusión fue que la aplicación con PRP mejora la función articular en estos pacientes y es más efectiva que el tratamiento con ácido hialurónico, tras un seguimiento de 12 meses.

Anitua et al (204). Incluyeron todos los ensayos clínicos publicados en Medline que presentaban un grupo control y un grupo con PRP, aleatorizados. 5 publicaciones cumplieron esos objetivos. Concluyeron que las infiltraciones intraarticulares con PRP en pacientes con artrosis de rodilla reducen el dolor y presentan una buena eficacia clínica, tras un seguimiento de 6 meses.

Tietze et al (205) en una revisión sistemática de la literatura (incluyendo 13 artículos, 1054 pacientes) determinaron que el efecto clínico de PRP es superior al de ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de grandes articulaciones (rodilla y cadera) tras 12 meses de seguimiento.

Jayabalan et al (206) llegaron a la conclusión de que el tratamiento con PRP es una modalidad terapéutica efectiva en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

Laudy et al (207) realizaron una revisión sistemática de la literatura publicada hasta junio de 2014 tratando de investigar el efecto de las inyecciones con PRP en relación a mejoría del dolor y de la función articular. Incluyeron 10 estudios con 1110 pacientes. Llegaron a la conclusión de que las inyecciones de PRP mejoraron el dolor en mayor medida que el placebo o el ácido hialurónico, mientras que la función articular mejoró en comparación con el uso de placebo, tras un seguimiento de 6 meses.

Riboh et al (208) llevaron a cabo una revisión sistemática de cara a conocer el efecto que la concentración de leucocitos podía tener desde un punto de vista clínico en los pacientes sometidos a infiltraciones con PRP, tras 6 meses de seguimiento. De este modo incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1055 pacientes sometidos a tratamiento con LP-PRP (leukocyte-poor PRP), LR-

PRP (leukocyte-rich PRP), ácido hialurónico y placebo. Concluyeron que el uso de PRP con bajas concentraciones de leucocitos obtiene mejores resultados clínicos que el PRP con altas concentraciones y estos dos a su vez que el ácido hialurónico y el placebo. En cuanto a la aparición de reacciones adversas, ambas modalidades de PRP presentaron una incidencia similar entre ellas pero mayor con respecto al ácido hialurónico. Concluyeron que la aparición de reacciones adversas podría no estar relacionado con la concentración de leucocitos.

En una revisión sistemática realizada por Campbell et al (209) se revisaron los metaanálisis que informaban del tratamiento con AINES, corticoides, PRP, ácido hialurónico y placebo (14 estudios, 20.049 pacientes). Concluyeron que a 6 meses, el tratamiento con PRP mejoraba la función articular en mayor medida que el ácido hialurónico y éste último obtenía mejores resultados clínicos que los corticoides y el uso de placebo.

Lai et al (210), en una reciente revisión sistemática de la literatura publicada (incluyendo 8 artículos, 631 pacientes) respecto al uso de PRP en el tratamiento de los pacientes afectados de artrosis de rodilla llegaron a la conclusión de que se trata de una modalidad terapéutica efectiva.

2.9.8. Cambios estructurales tras la infiltración con PRP.

El objetivo final del tratamiento con PRP debería ser una mejora estructural, objetivada mediante RMN, tanto del cartílago articular como del resto de elementos que componen la articulación enferma por la artrosis, que se refleje en cambios clínicos significativos.

En este sentido, distintos estudios han tratado de proporcionar información acerca de si el tratamiento mediante infiltraciones intraarticulares con PRP puede ser efectivo en la consecución de ese objetivo.

Halpern et al (211) llevaron a cabo un estudio prospectivo siguiendo a 15 pacientes durante un año, afectados de artrosis de rodilla, a los que se les administró una dosis de PRP. Llegaron a la conclusión que, si bien las escalas de dolor y función articular mejoraron al final del seguimiento, la resonancia magnética nuclear no reflejó cambios estructurales estadísticamente significativos.

Hart et al (212) trataron de determinar si las infiltraciones con PRP tienen algún efecto sobre la regeneración del cartílago tibiofemoral en base a los factores de crecimiento presentes en dichas infiltraciones. Durante un año realizaron 9 infiltraciones a cada uno de los 50 pacientes afectados de artrosis de rodilla incluidos en el estudio, evaluando el grosor cartilaginoso y su grado de degeneración mediante resonancia magnética nuclear al inicio y al final del estudio. Concluyeron que no se produce mejora en el cartílago aunque el dolor y la calidad de vida sí resultan beneficiados.

2.9.9. Perfil de seguridad de la infiltración con PRP.

Los estudios publicados hasta la fecha indican que el tratamiento con plasma rico en plaquetas en pacientes con artrosis de rodilla es un tratamiento seguro y efectivo. En este sentido, Zhu et al (213), Smyth et al (214) y Pourcho et al (215) revisaron la literatura publicada con respecto al tratamiento con PRP, confirmando la seguridad y efectividad del tratamiento con PRP en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

No obstante, en un meta-análisis publicado por Khoshbin et al (202) en el que se incluyen 577 pacientes de un total de 6 estudios clínicos (4 ensayos aleatorizados y 2 no aleatorizados) se evidencia que los pacientes tratados con PRP presentaron un aumento en la incidencia de eventos adversos no específicos en relación al ácido hialurónico y al uso de placebo, a los 6 meses del tratamiento.

2.10. Técnica de infiltración articular.

Técnica de infiltración intraarticular.

Con respecto al método técnico de inyección intraarticular cabe destacar que tres aproximaciones pueden considerarse:

- Infiltración mediante abordaje anteromedial con el paciente sentado frente al facultativo y la rodilla en 90 grados de flexión.
- Infiltración mediante abordaje anteromedial con el paciente sentado frente al facultativo, la rodilla a 30 ° de flexión y realizándose por parte del mismo facultativo o de un ayudante una tracción suave del tobillo.
- Infiltración mediante abordaje rotuliano superolateral.

En un estudio llevado a cabo por Toda (216) se realizó un estudio comparativo entre estos distintos métodos de colocación del paciente previo a una infiltración articular de rodilla mediante un contraste radiográfico que pusiera de manifiesto la exactitud de cada abordaje en la correcta inyección intraarticular.

Las conclusiones de dicho estudio fueron que en los pacientes clasificados como grado 4 de la clasificación de Kellgren y Lawrence, el abordaje con rodilla a 30 grados de flexión y tracción de tobillo obtiene mayores tasas de inyección intraarticular adecuada. No obstante, en el resto de grupos de la clasificación de Kellgren y Lawrence no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes abordajes intraarticulares tomados en consideración.

Capítulo 3. Justificación de este estudio.

Antecedentes:

- La artrosis de rodilla es una enfermedad con una alta prevalencia y con un importante impacto desde el punto de vista tanto social como económico.
- Las guías terapéuticas nos ofrecen el manejo de esta enfermedad a través del uso de los distintos tratamientos disponibles en el mercado.
- El manejo de dos terapias tales como las infiltraciones con ácido hialurónico y el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) se llevan a cabo en la práctica clínica diaria en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

Partiendo de esta base surge la idea de hacer una revisión de los estudios publicados hasta septiembre de 2015 con el uso de esas 2 terapias en el manejo de pacientes afectados de artrosis de rodilla. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline. Las palabras clave empleadas y el número de los artículos encontrados se relacionan en la Tabla 4:

growth factors, oostearthritis, knee	1335
prp, oostearthritis knee	74
platelet-rich plasma, oostearthritis, knee	117
mri, hyaluronic, oostearthritis, knee	30
magnetic, resonance, hyaluronic, oostearthritis knee	30
knee, oostearthritis, mri, prp	3
knee, oostearthritis, mri, platelet	11
knee, oostearthritis, magnetic, resonance, prp	3
knee,oostearthritis, magnetic, resonance, growth factors	40
knee, oostearthritis, magnetic resonance	1956
hyaluronic, oostearthritis, knee	909
mri, hyaluronic, oostearthritis, knee	30
magnetic, resonance, hyaluronic, oostearthritis, knee	30
knee, oostearthritis, hyaluronic, prp	29
knee, oostearthritis, hyaluronic, platelet	42
knee, oostearthritis, hyaluronic, growth factors	60
mri, knee, oostearthritis	1268
Tabla 4. Revisión bibliográfica y palabras clave.	

Tras la obtención de estos datos, se procedió a la revisión inicial de los resúmenes de dichos artículos, en búsqueda de aquellos que trataran de demostrar la eficacia de la infiltración con ácido hialurónico o con PRP en el manejo de los pacientes afectos de artrosis de rodilla.

En la Tabla 5 quedan reflejados una serie de ensayos clínicos y metaanálisis que incluían pacientes tratados bien con ácido hialurónico o con PRP; y las principales características encontradas al revisarlos.

ESTUDIO.	n	VALORACIÓN.	RX.	RNM.	GRUPO CONTROL	GRUPO AH.	GRUPO PRP.	SEGUIMIENTO.	TIPO ESTUDIO.	AÑO.	DIRECCIÓN.
Cubukcu (217)	30	WOMAC, EVA		+	+	+		2 meses	PROSPECTIVO	2005	AH
Anandacoomarasamy (218)	32	WOMAC		+		+		6 meses	PROSPECTIVO	2008	AH
Sánchez (219)	60	WOMAC	+			+	+	5 semanas	RESTROSPECTIVO	2008	PRP
Kon (220)	115	IKDC, EVA	+				+	1 año	PROSPECTIVO	2010	PRP
Jorgensen (221)	337	EVA, LEQUESNE			+	+		1 año	PROSPECTIVO	2010	NEUTRO
Sampsons (222)	14	KOOS					+	6 meses	PROSPECTIVO	2010	PRP
Wang-Saegusa (223)	261	EVA, SF-36, WOMAC		+			+	6 meses	PROSPECTIVO	2011	PRP
Filardo (224)	114	IKDC, EVA	+				+	2 años	PROSPECTIVO	2011	PRP
Li (225)	30	WOMAC	+				+	6 meses	PROSPECTIVO	2011	PRP
Navarro-Sarabia (226)	306	WOMAC, EVA	+		+	+		40 meses	METAANÁLISIS	2011	AH
Kon (227)	150	IKDC, EVA				+	+	6 meses	PROSPECTIVO	2011	PRP
Gobbi (228)	50	IKDC					+	1 año	RESTROSPECTIVO	2012	PRP
Spakova (229)	120	WOMAC	+			+	+	6 meses	PROSPECTIVO	2012	PRP
Torrero (197)	30	WOMAC		+			+	6 meses	PROSPECTIVO	2012	PRP
Borrás (230)	79	WOMAC, EVA				+		6 meses	PROSPECTIVO	2012	AH
Sánchez (231)	176	WOMAC				+	+	6 meses	PROSPECTIVO	2012	PRP
Khanasuk (232)	32	WOMAC, EVA				+		6 meses	PROSPECTIVO	2012	AH
Filardo (233)	109	IKDC, KOOS	+			+	+	1 año	PROSPECTIVO	2012	NEUTRO
Cerza (234)	120	WOMAC	+			+	+	6 meses	PROSPECTIVO	2012	PRP
Patel (196)	156	WOMAC, EVA			+	+		6 meses	PROSPECTIVO	2013	AH
Vincent (235)	53	WOMAC, SF-36				+		6 meses	PROSPECTIVO	2013	AH
Jang (236)	65	IKDC, EVA	+				+	6 meses	PROSPECTIVO	2013	PRP
Heisel (237)	1147	WOMAC	+			+		6 meses	PROSPECTIVO	2013	AH
Miller (148)	4866	EVA			+	+		6 meses	METAANÁLISIS	2013	AH
Vaquerizo (238)	96	WOMAC, LEQUESNE				+	+	1 año	PROSPECTIVO	2013	PRP
Palmieri (239)	62	EVA	+			+		6 meses	PROSPECTIVO	2013	AH
Filardo (240)	443	IKDC, KOOS	+	+		+	+	1 año	PROSPECTIVO	2015	NEUTRO
Görmeli (201)	162	IKDC, EVA	+			+	+	6 meses	PROSPECTIVO	2015	PRP
Campbell (209)	20.049	WOMAC, EVA, LEQUESNE			+	+	+	6 meses	METAANÁLISIS	2015	PRP
Strand (241)	4866	WOMAC, EVA, SF			+	+		6 meses	METAANÁLISIS	2015	AH

Tabla 5. Estudios clínicos con plasma rico en plaquetas y/o ácido hialurónico.

De la observación de dichos datos se pueden obtener las siguientes conclusiones con respecto a los estudios publicados con ácido hialurónico y PRP en el tratamiento de pacientes afectos de artrosis de rodilla:

- Aunque se han publicado estudios que comparan la eficacia del plasma rico en plaquetas frente a ácido hialurónico y presenten un grupo de control, estos estudios tienen un seguimiento del paciente relativamente corto (6 meses).
- La escala de valoración clínica utilizada con mayor frecuencia es la escala WOMAC.
- La radiografía es la principal técnica empleada para la valoración mediante imágenes de los pacientes incluidos en los diferentes estudios.
- La presencia de la resonancia magnética nuclear en los estudios que comparan los tratamientos con ácido hialurónico y PRP no es habitual.
- No se han encontrado publicaciones que comparen la eficacia del PRP frente al ácido hialurónico que presenten grupo control y realicen una valoración mediante radiografía simple y resonancia magnética nuclear, con un seguimiento de un año.

A la vista de los datos aportados por la bibliografía revisada se diseñó la realización de un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, que comparara la eficacia de los tratamientos con infiltraciones de ácido hialurónico y plasma rico en plaquetas. Además se establecería un grupo control. Todos los pacientes serían valorados clínicamente mediante las escalas WOMAC y EVA, siendo además valorados mediante radiología simple y resonancia magnética nuclear.

Capítulo 4. Objetivos del estudio.

Los siguientes objetivos han sido tomados en consideración a la hora de realizar este estudio:

1. Valorar la evolución en cuanto al dolor, la función articular y la alteración del cartílago articular de los pacientes con gonartrosis tratados con inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas.
2. Valorar la evolución en cuanto al dolor, la función articular y la alteración del cartílago articular de los pacientes con gonartrosis tratados con inyección intraarticular de ácido hialurónico.
3. Valorar la evolución en cuanto al dolor, la función articular y la alteración del cartílago articular de los pacientes con gonartrosis tratados con antiinflamatorios no esteroideos.
4. Valorar las diferencias entre el grupo tratado con plasma rico en plaquetas y ácido hialurónico.
5. Valorar las diferencias entre el grupo tratado con plasma rico en plaquetas y antiinflamatorios no esteroideos.
6. Valorar las diferencias entre el grupo tratado con ácido hialurónico y antiinflamatorios no esteroideos.

Las siguientes hipótesis han sido consideradas:

Hipótesis nula: no hay diferencias en los resultados entre los grupos, o las que hay se deben al azar, y por tanto todos los tratamientos tendrían el mismo efecto.

Hipótesis alternativa: las diferencias existen en la realidad, es decir, un tratamiento es mejor que otro.

Capítulo 5. Material y métodos:

5.1. Diseño.

Se trata de un estudio prospectivo aleatorizado, realizándose un enmascaramiento al estadístico que valora los resultados finales, el cual no sabe a qué grupo pertenece cada paciente y por tanto desconoce el tratamiento llevado a cabo por cada uno de los pacientes.

5.2. Material.

Un total de 98 pacientes captados en las consultas de traumatología del Hospital Comarcal del Noroeste en Caravaca de la Cruz, que cumplieran los criterios diagnósticos de la Sociedad Española de Reumatología de artrosis de rodilla con afectación predominante del compartimento articular interno, han completado el presente estudio.

Los criterios de inclusión en el estudio son:

- diagnóstico de gonartrosis del compartimento interno según criterios de la Sociedad Española de Reumatología.
- diagnóstico radiológico de artrosis de rodilla con grado 1 o 2 en la escala de Kellgren y Lawrence.
- que firme el consentimiento informado de participación en el estudio.
- posibilidad de visitar el hospital para el tratamiento y las evaluaciones.

Los criterios de exclusión son:

- haber sido intervenido quirúrgicamente en miembro inferior, cadera o columna lumbar.
- heridas o infecciones cutáneas en la zona;
- enfermedad reumatológica o neurológica;
- enfermedad psiquiátrica grave;
- traumatismo en el último año en las zonas de influencia;
- tratamiento con fármacos anticoagulantes, antiagregantes y enfermedades de la coagulación;
- presencia de otros trastornos músculo-esqueléticos de cualquier etiología, con manifestaciones clínicas en las extremidades inferiores o de la columna vertebral;
- presencia de neuropatía central o periférica de cualquier etiología;
- presencia de enfermedad inflamatoria sistémica;
- presencia de enfermedades metabólicas y enfermedades endocrinas asociadas;

- diagnóstico radiológico de artrosis de rodilla con grado 3 o 4 en la escala de Kellgren y Lawrence;
- deformidad clínica o radiológica mayor o igual a 4,2 grados de varismo.

5.3. Variables:

Como variables principales se pretende evaluar el dolor y la situación funcional mediante la escala visual analógica (EVA) y la escala WOMAC, escalas validadas, para determinar la intensidad del dolor y la situación funcional que tiene el sujeto. Se valorará al inicio del tratamiento, a los 6 meses (26 semanas) y al final de éste a los 12 meses (52 semanas), y observaremos la evolución y si existen mejoría clínica /no modificación/ empeoramiento.

El grado de afectación del cartílago articular, valorado según el grosor en milímetros, es una variable cuantitativa continua. Valoraremos su estado inicial y a los 12 meses (52 semanas).

El sexo es una variable cualitativa dicotómica o binaria nominal, hombre o mujer.

La edad, el peso y la altura son variables cuantitativas continuas.

5.4. Metodología. Diseño de la intervención.

El presente estudio se ha llevado a cabo siguiendo la siguiente metodología:

5.4.1. Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión arriba expuestos y no presentaban ningún criterio de exclusión fueron reclutados para el presente estudio. Los pacientes fueron captados en las consultas de traumatología del Hospital Comarcal del Noroeste en Caravaca de la Cruz. El médico informó al paciente que se estaba realizando este estudio y se le pidió colaboración. En caso de querer participar en el proyecto, se le pidió el número de teléfono y la dirección para poder ponerse en contacto con él. La citación para incorporarse al estudio fue realizada por un observador independiente que fue alternando los pacientes por sexo.

5.4.2. En sucesivas visitas médicas se procedió a:

- a. Filiación de los pacientes.
- b. Informar adecuadamente al paciente de los datos referentes al estudio, facilitándole el consentimiento informado para la participación en el mismo, una vez firmado. Véase Anexo I.
- c. Valoración clínica y realización de cuestionario clínico-funcional WOMAC adaptado para España y escala visual analógica.
- d. Realizar analítica de sangre (marcadores de enfermedad sistémica).
- e. Realizar radiografía simple en bipedestación anteroposterior y lateral de rodillas con proyección de Rosenberg, siendo evaluada dicha radiografía según la clasificación de Kellgren y Lawrence.
- f. Realizar resonancia magnética nuclear de rodilla en la que se valoraron las siguientes lesiones:
 - i. Presencia o no de lesiones meniscales.
 - ii. Presencia y graduación de lesiones cartilaginosas en distintas localizaciones articulares, realizándose un mapeo T2 fundamentalmente en las subregiones centrales de fémur y tibia así como de la zona posterior de la meseta tibial interna.
 - iii. Presencia y graduación del edema del tejido óseo subcondral (lesiones BML). Para la interpretación de dichas lesiones se ha seguido el siguiente protocolo:

- Grupo 1. Lesiones con afectación menor al 33% de la médula ósea, combinados fémur y tibia.
- Grupo 2. Lesiones con afectación entre el 34 y el 66% de la médula ósea, combinados fémur y tibia.
- Grupo 3. Lesiones con afectación mayor al 66% de la médula ósea, combinados fémur y tibia.

La distintas resonancias magnéticas nucleares realizadas a cada paciente han sido llevadas a cabo mediante un mismo aparato de resonancia (SIEMENS MAGNETOM, modelo ESSENZA 1,5 Tesla con bobina de superficie de rodilla).

La interpretación de los datos obtenidos tanto en la radiografía simple como en la resonancia magnética nuclear ha sido llevada a cabo por un radiólogo con más de 10 años de experiencia.

- g. Distribuir aleatoriamente los pacientes a los 3 grupos de estudio, de forma aleatoria simple por orden de incorporación al estudio.
 - i. Grupo 0. Tratamiento mediante dosis diaria de antiinflamatorios inhibidores selectivos de la COX-2 (60 miligramos de etoricoxib, acoxel®).
 - ii. Grupo 1. Inyección única de 3 ml de una solución de ácido hialurónico (Durolane®) tras ser informado adecuadamente y firmar el consentimiento informado específico para la infiltración de ácido hialurónico. Véase Anexo II.
 - iii. Grupo 2. Inyección única de una solución autóloga de factores derivados de las plaquetas, tras ser informado adecuadamente y firmar el consentimiento informado específico para la infiltración de plasma rico en plaquetas. Véase Anexo III.

A lo largo del estudio la totalidad de los pacientes recibieron indicaciones para la realización de ejercicios diarios de estiramiento de la musculatura del miembro inferior, ejercicios de potenciación muscular, así como la realización de ejercicio aeróbico (caminar 3 veces a la semana durante 30 minutos).

A los pacientes de los 3 grupos les fue prescrito el consumo de paracetamol como analgésico, a dosis de 1g, dos veces al día.

- 5.4.3. Valoración clínica y realización de cuestionario clínico-funcional WOMAC adaptado para España y escala visual analógica a los 6 meses (26 semanas).
- 5.4.4. Valoración clínica y realización de analítica de sangre, radiografía simple en bipedestación anteroposterior y lateral de rodilla, resonancia magnética nuclear de rodilla y cuestionario clínico-funcional WOMAC

adaptado para España y escala visual analógica a los 12 meses (52 semanas).

5.4.5. Análisis estadístico de los datos recogidos en plantilla (Véase Anexo IV).

5.5. Protocolo de aplicación del ácido hialurónico.

5.5.1. Material necesario.

Material estéril desechable de un sólo uso:

1. Agujas desechables 18 G.
2. Gasas estériles.
3. Paños estériles de campo quirúrgico.
4. Guantes estériles.
5. Antisépticos.
6. Jeringa de 3 mililitros de Durolane. Cada ml contiene 20 mg de ácido hialurónico.

5.5.2. Normas de aplicación.

Preparación a realizar antes de la aplicación.

- Explicar el procedimiento adecuadamente y firma del consentimiento informado tras una adecuada comprensión del mismo.
- Tener todo el material disponible antes de la punción.
- Situar al paciente en posición cómoda (sentado con miembro a infiltrar colgando).
- Elegir la vía de acceso más cómoda y segura, marcando si es preciso el punto de entrada (valoración anatómica y vasculo-nerviosa de la zona). Se ha llevado a cabo un abordaje anteromedial con el paciente sentado frente al facultativo y la rodilla a 90 grados de flexión.

5.5.3. Antisepsia.

1. Lavado adecuado de las manos.
2. Manipulación antiséptica de la zona a infiltrar.
3. Uso de paños y guantes estériles, no reutilizables.
4. Limpieza de la zona de punción, fundamentalmente en 3 fases:
 - Lavar la zona a infiltrar con gasa mojada en alcohol.
 - Pintar con gasa mojada en povidona yodada desde el centro a la periferia. Dejar secar al menos durante cinco minutos para que de tiempo a ser efectiva.
 - Retirada de la povidona con alcohol en el punto de infiltración.

5.5.4. Punción. Los siguientes pasos deben tomarse en consideración:

- Una norma básica y primordial es no tocar el punto de punción una vez realizada la esterilización del mismo.
- Introducir la aguja de forma suave, sin brusquedad, unidireccionalmente y sin vencer resistencias inesperadas.
- Antes de inyectar el fármaco, se debe proceder a aspirar, asegurándonos que no estamos en zona intravascular.
- Es aconsejable preguntar al paciente durante el procedimiento si nota dolor lancinante o parestesias. En caso afirmativo se debe retirar la aguja y reconsiderar la vía de abordaje.
- Retirada de la aguja con cuidado y protección del punto de punción con gasa.

5.6. Protocolo de aplicación del plasma rico en plaquetas.

Tanto la fase de extracción, preparación y aplicación del plasma rico en plaquetas ha sido llevado a cabo en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

5.6.1. Técnica de procesado.

5.6.1.1. Material necesario:

1. Cabina de flujo laminar.
2. Anticoagulante ACD-A R (Baxter).
3. Jeringas de 60,20 y 5 ml, agujas 21 G.
4. Jeringa de 5 ml luer lock.
5. Jeringas de 10 ml luer lock.
6. Cuatro tubos Falcon de 50 ml.
7. Toallitas desinfectantes.
8. Vía de 18 G y llave de tres pasos.
9. Centrífuga.
10. Tres pipetas Pasteur de plástico.
11. Cuatro contenedores plomados.
12. Vial de CaCl_2 inyectable Braun.
13. Batea de acero inoxidable.
14. Tres bolsas de esterilización.
15. Envase estéril para recogida de muestras biológicas de 50 ml.
16. Placa de Petri de vidrio estéril.
17. Tubo de vidrio estéril con tapón rojo o blanco de 10 ml.
18. Gasas estériles.
19. Guantes estériles.

5.6.1.2. Método de preparación:

1. Extraer la siguiente cantidad de sangre por punción de vena periférica con palometa de 19 G:
 - a. 45 ml sobre 8 ml de anticoagulante en jeringa de 60 ml (jeringa A).
 - b. 15 ml sobre 1,6 ml de anticoagulante en jeringa de 20 ml (jeringa B).
2. A partir de aquí se trabaja dentro de la cabina de seguridad biológica siempre que la sangre o sus componentes estén en contacto directo con el exterior.
3. Poner la sangre de la jeringa A en un tubo Falcon de 50 ml (tubo A).
Poner la sangre de la jeringa B en un tubo Falcon de 30 ml (tubo B).
4. Dejar reposar el tubo A 10 minutos. Mientras, centrifugar el tubo B 5 minutos a 1000 g (2500 revoluciones por minuto), extraer 2 ml de plasma B en jeringa de 5 ml y guardar.
5. Centrifugar el tubo A 15 minutos a 180 g (1050 rpm).
6. Extraer el plasma rico en plaquetas (PRP) del tubo A con una pipeta Pasteur de plástico estéril y con cuidado de no coger la capa blanca leucocitaria ni hematíes y pasarlo a un sólo tubo Falcon de 30 ml (tubo A').
7. Centrifugar el tubo A' 10 minutos a 640 g (2000 rpm).
8. Extraer el plasma sobrenadante pobre en plaquetas (PPP) del tubo A' y reservar en otro tubo Falcon de 50 ml (tubo C).
9. Añadir al botón plaquetario del tubo A' los 2 ml del plasma B.
10. Re-suspender las plaquetas suavemente con una pipeta Pasteur de plástico estéril y extraer el PRP resultante con la jeringa de 5 ml que contenía el plasma B.
11. Extraer 0,1 ml de cloruro cálcico al 10% en una jeringa de 1 ml. Si el volumen final no son 2 ml, extraer el 5% del volumen.
12. Colocar la jeringa de 5 ml (PRP) y la jeringa de 1 ml (cloruro de calcio) en una bolsa estéril hasta su aplicación.

5.6.2. Técnica de aplicación.

5.6.2.1. Material necesario. Material estéril desechable de un sólo uso:

1. Agujas desechables 18 G.
2. Gasas estériles.
3. Paños estériles de campo quirúrgico.
4. Guantes estériles.
5. Antisépticos.

5.6.2.2. Normas de aplicación.

- Explicar el procedimiento adecuadamente y firma del consentimiento informado tras una adecuada comprensión del mismo.
- Tener todo el material disponible antes de la punción.
- Situar al paciente en posición cómoda (sentado con el miembro a infiltrar colgando).
- Elegir la vía de acceso más cómoda y segura, marcando si es preciso el punto de entrada (valoración anatómica y vasculo-nerviosa de la zona). Se ha llevado a cabo un abordaje anteromedial con el paciente sentado frente al facultativo y la rodilla a 90 grados de flexión.

5.6.2.3. Antisepsia. Los siguientes puntos deben tomarse en consideración:

1. Lavado adecuado de las manos.
2. Manipulación antiséptica de la zona a infiltrar.
3. Uso de paños y guantes estériles, no reutilizables.
4. Limpieza de la zona de punción, fundamentalmente en 3 fases:
 - Lavar la zona a infiltrar con gasa mojada en alcohol.
 - Pintar con gasa mojada en povidona yodada desde el centro a la periferia. Dejar secar al menos durante cinco minutos para que de tiempo a ser efectiva.
 - Retirada de la povidona con alcohol en el punto de infiltración.

5.6.2.4. Punción. Los siguientes pasos deben tomarse en consideración:

- Inmediatamente previo a la punción se procede a la activación del plasma rico en plaquetas mediante la combinación de jeringa de 5 ml (PRP) y la jeringa de 1 ml (cloruro de calcio) en un recipiente estéril.
- Una norma básica y primordial es no tocar el punto de punción una vez realizada la esterilización del mismo.
- Introducir la aguja de forma suave, sin brusquedad, unidireccionalmente y sin vencer resistencias inesperadas.
- Antes de inyectar el fármaco, se debe proceder a aspirar, asegurándonos que no estamos en zona intravascular.
- Es aconsejable preguntar al paciente durante el procedimiento si nota dolor lancinante o parestesias. En caso afirmativo se debe retirar la aguja y reconsiderar la vía de abordaje.
- Retirada de la aguja con cuidado y protección del punto de punción con gasa.

Capítulo 6. Resultados.

6.1. Constitución y distribución de la muestra.

El reclutamiento de los pacientes que han formado parte de este estudio comenzó en junio de 2013 y la última revisión con toma de datos se realizó en mayo de 2015. De los 124 potenciales participantes para ser incluidos en el presente estudio, 106 cumplieron con los criterios de inclusión pudiendo ser aleatoriamente distribuidos entre los tres grupos de tratamiento de los que se compone este estudio. Fueron excluidos 18 por las causas representadas en la Figura 24. Un total de 98 pacientes completaron el estudio (33 pacientes tratados con PRP, 32 pacientes tratados con ácido hialurónico y 33 pacientes tratados con AINES).

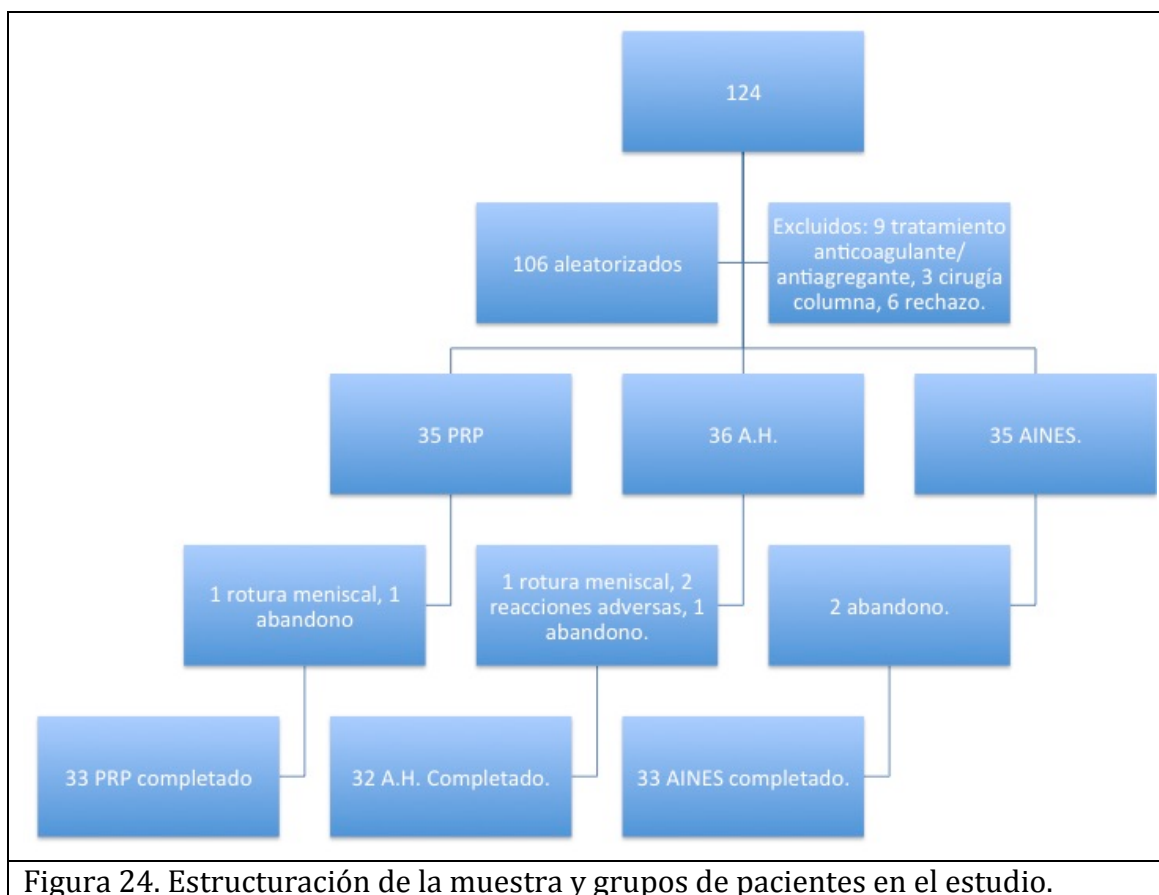


Figura 24. Estructuración de la muestra y grupos de pacientes en el estudio.

6.2. Tratamiento de los datos y metodología estadística.

Las características demográficas (edad, sexo, índice de masa corporal) y el grado de afectación artrósica (grado de afectación radiológica) se pueden observar en la Tabla 6.

VARIABLE	GRUPO CONTROL	A.H.	P.R.P.
n	33	32	33
EDAD	57,42+/-3,1	56,63+/-2,9	56,15+/-3,001
IMC 0m	25,2+/-0,48	24,9+/-0,41	24,9+/-0,43
IMC 6m	25,3+/-0,32	25,01+/-0,37	25,12+/-0,42
IMC 12m	25,5+/-0,51	25,2+/-0,44	25,2+/-0,5
SEXO			
HOMBRE	16	15	16
MUJER	17	17	17
RX (KL) 0 m (1/2)	17/16	18/14	18/15
RX (KL) 12 m (1/2)	14/19	15/17	16/17
Tabla 6. Características demográficas de los grupos de estudio.			

En el presente estudio se han tomado en consideración las siguientes variables:

- Edad.
- Sexo.
- Índice de masa corporal.
- Escalas clínicas WOMAC y EVA.
- Grado de afectación radiológica según la escala de Kellgren y Lawrence.
- Grosor del cartílago femoral y tibial.
- Grado de afectación del tejido óseo subcondral en fémur y tibia (lesiones BML).
- Tipo de tratamiento.

Para la recogida de los datos se confeccionó un protocolo (Anexo IV) que sirvió para la tabulación de los datos obtenidos confeccionando un fichero en MS Excel. Dicha tabulación reflejó tanto las variables cualitativas (expresadas como un número completo) como las cuantitativas de todos los pacientes que completaron el estudio (Anexo V).

Para la características demográficas de la muestra, las variables cuantitativas representadas por la edad, índice de masa corporal junto con el grosor del cartílago medido mediante RMN en las diferentes regiones (tibia y fémur) y las escalas clínicas (WOMAC y EVA) se calcularon la media, mediana, desviación típica, errores mínimo y máximo.

Se llevó a cabo un análisis estadístico de dichos datos a través del programa estadístico informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v19.0.

6.3. Resultados clínicos entre los grupos de tratamiento.

Los resultados de las escalas WOMAC (dolor, rigidez, capacidad funcional y resultado total) y EVA, obtenidos en los tres grupos de tratamiento al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses y la variación en términos absolutos y porcentuales entre dichos momentos se muestran en la Tabla 7.

GRUPO		WOMAC DOLOR	RIGIDEZ	FUNCIONAL	TOTAL	EVA
G.C.	0m	6,12+/- 0,48	4,06+/- 0,49	32,48+/- 1,003	42,66+/- 1,4	6,15+/-0,4
	6m	5,75+/- 0,43	4,18+/- 0,39	32,69+/- 0,8	42,63+/- 1,02	5,81+/- 0,39
	12m	5,72+/- 0,45	4,27+/- 0,45	32,78+/-0,73	42,78+/- 1,02	5,75+/- 0,43
	Variación 0-6 m	-0,36+/- 0,48 (-5,9%)	0,12+/- 0,07 (2,9%)	0,21+/-0,16 (0,6%)	-0,02+/- 0,04 (-0,06%)	-0,33+/- 0,6(-5,4%)
	Variación 0-12 m	-0,39+/-0,6 (-6,4%)	0,21+/- 0,5(4,9%)	0,3+/-0,15 (0,9%)	0,12+/- 0,05 (0,2%)	-0,39+/- 0,6(-6,4%)
A.H.	0m	6,03+/- 0,47	4,06+/- 0,35	32,53+/-0,6	42,62+/- 0,9	6,06+/-0,4
	6m	5,15+/- 0,84	3,56+/- 0,5	28,62+/-0,9	37,34+/- 1,2	5,21+/-0,6
	12m	5,96+/-0,4	4,03+/- 0,3	32,65+/-0,7	42,65+/- 0,9	6,25+/-0,4
	Variación 0-6 m	-0,87+/-0,9 (-14,5%)	-0,5+/- 0,06 (-12,3%)	-3,9+/-0,1 (-12%)	-5,2+/-0,4 (-12,39%)	-0,84+/- 0,81 (-13,92%)
	Variación 0-12 m	-0,06+/-0,5 (-1,036%)	-0,03+/- 0,3 (-0,7%)	0,12+/- 0,12(0,3%)	0,03+/- 0,06 (0,07%)	0,187+/- 0,64(3%)
P.R.P.	0m	6,09+/- 0,45	4,12+/- 0,4	32,36+/-0,5	42,57+/- 0,9	6,15+/-0,4
	6m	4,72+/- 0,87	3,36+/- 0,5	25,51+/-0,6	33,6+/-1,2	4,9+/-0,52
	12m	4,84+/-0,7	3,45+/- 0,5	26,21+/-0,8	34,51+/- 1,2	5,03+/-1,7
	Variación 0-6 m	-1,36+/-0,8 (-22,38%)	-0,75+/- 0,1 (-18,3%)	-6,84+/-0,9 (-21,1%)	-8,96+/-0,7 (-21,06%)	-1,24+/-0,7 (-20,2%)
	Variación 0-12 m	-1,24+/- 0,79 (-20,39%)	-0,66+/- 0,7 (-16,1%)	-6,15+/-1,06 (-19%)	-8,06+/-0,5 (-18,9%)	-1,12+/-0,5 (-18,2%)

Tabla 7. Resultados clínicos.

Teniendo en cuenta que los pacientes pertenecientes a los tres grupos de tratamiento parten de una situación clínica similar en relación a las escalas WOMAC (subescalas dolor, rigidez y capacidad funcional) y EVA, cuyos valores quedan reflejados a continuación:

- Grupo AINES (WOMAC dolor 6,12 $\pm$ 0,48, rigidez 4,06 $\pm$ 0,49, capacidad funcional 32,48 $\pm$ 1,003, total 42,66 $\pm$ 1,4; EVA 6,15 $\pm$ 0,4).
- Grupo ácido hialurónico (WOMAC dolor 6,03 $\pm$ 0,47, rigidez 4,06 $\pm$ 0,35, capacidad funcional 32,53 $\pm$ 0,6, total 42,62 $\pm$ 0,9; EVA 6,06 $\pm$ 0,4).
- Grupo PRP (WOMAC dolor 6,09 $\pm$ 0,45, rigidez 4,12 $\pm$ 0,4, capacidad funcional 32,36 $\pm$ 0,5, total 42,57 $\pm$ 0,9; EVA 6,15 $\pm$ 0,4).

Podemos observar como la evolución, a lo largo del tiempo del estudio, ha sido notablemente diferente en función del tipo de tratamiento y de la escala clínica aplicada.

Parámetros clínicos a los 6 meses (26 semanas).

Tras la realización de un análisis de la varianza (ANOVA) se evidenció la existencia de diferencias en las medias de las escalas clínicas (WOMAC, EVA) en relación a los distintos grupos de tratamiento. Las pruebas pos hoc (HSD de Tukey) con contrastes múltiples entre las medias de las distintas escalas clínicas (WOMAC, EVA) y los grupos de tratamiento (PRP, ácido hialurónico y AINES) determinaron la existencia de una serie de correlaciones estadísticamente significativas. Los resultados obtenidos tras la utilización de la prueba ANOVA y del análisis post-hoc (HSD de Tukey) son los siguientes:

Dentro de la escala clínica WOMAC, en la subescala DOLOR, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución del dolor en el grupo tratado con PRP frente al grupo tratado con AINES (diferencia de medias -1,00000 $\pm$ 0,19031), de mayor intensidad a la producida en el grupo ácido hialurónico frente al grupo AINES (-0,51136 $\pm$ 0,19179) y a su vez mayor que la del grupo PRP frente al de ácido hialurónico (-0,48864 $\pm$ 0,19179). Por tanto se puede decir que se ha producido una disminución del dolor en los 3 grupos de tratamiento, siendo esta disminución de forma más intensa en el grupo tratado con PRP, seguido del grupo tratado con ácido hialurónico y por último del grupo tratado con AINES.

Con respecto a la subescala RIGIDEZ, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución de la rigidez en el grupo PRP frente al grupo AINES (diferencia de medias -1,63636

+/- 0,20334) que es de mayor intensidad a la que se ha producido entre el grupo ácido hialurónico y el grupo AINES (-0,86080 +/- 0,20492) y ésta a su vez mayor que la producida entre el grupo PRP y AH (-0,77557 +/- 0,20492). La disminución de la rigidez se ha producido tanto en el grupo PRP como ácido hialurónico, siendo de mayor intensidad en el primero, habiéndose producido un empeoramiento de dicha rigidez en el grupo tratado con AINES.

En referencia a la subescala CAPACIDAD FUNCIONAL, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una mejoría de la capacidad funcional en el grupo PRP frente al grupo AINES (diferencia de medias -7,30303 +/- 0,33379) que es de mayor intensidad a la que se ha producido entre el grupo AH y el grupo AINES (-4,025570 +/- 0,33639) y ésta a su vez mayor que la producida entre el grupo PRP y AH -3,27746 +/- 0,33379). Esto se traduce en una mejoría de la capacidad funcional tanto en el grupo PRP como ácido hialurónico, siendo de mayor intensidad en el primero, habiéndose producido un empeoramiento de dicha capacidad funcional a los 6 meses en el grupo tratado con AINES.

Tomando la escala WOMAC en su conjunto, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución en el grupo tratado con PRP frente al grupo tratado con AINES (diferencia de medias -9,03 +/- 0,184), de mayor intensidad a la producida entre el grupo ácido hialurónico frente al grupo AINES (-5,29 +/- 0,186) y a su vez mayor que la del grupo PRP frente al de ácido hialurónico (-3,74 +/- 0,214). La mejoría de la escala WOMAC se ha producido en los 3 grupos de tratamiento, siendo esta mejoría de forma más intensa en el grupo tratado con PRP, seguido del grupo tratado con ácido hialurónico y por último del grupo tratado con AINES.

En cuanto a la escala clínica EVA, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución del valor de la escala EVA en el grupo tratado con PRP frente al grupo tratado con AINES (diferencia de medias -0,90909 +/- 0,18443). También de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución del valor de la escala EVA en el grupo ácido hialurónico frente al grupo AINES (diferencia de medias -0,68845 +/- 0,18586).

No se han objetivado diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses del tratamiento en la escala EVA entre los grupos PRP y ácido hialurónico.

Esto se traduce en que se ha producido una disminución de los valores de la escala EVA a los 6 meses en los 3 grupos de tratamiento, siendo esta disminución de forma más intensa en los grupos tratados con PRP y AH (no diferencias significativas entre ambos) con respecto al grupo AINES.

En resumen, a los 6 meses de tratamiento, la evolución de las escalas clínicas en relación al tratamiento llevado a cabo ha sido la siguiente:

- Subescala DOLOR de WOMAC. Ha mejorado en los tres grupos de tratamiento, de forma más intensa en el grupo PRP, seguido de ácido hialurónico y AINES.
- Subescala RIGIDEZ de WOMAC. Se ha objetivado una mejoría en el grupo PRP de mayor intensidad al grupo ácido hialurónico, mientras que en el grupo AINES ha empeorado.
- Subescala CAPACIDAD FUNCIONAL de WOMAC. Se ha producido una mejoría en el grupo PRP de mayor intensidad al grupo ácido hialurónico, mientras que en el grupo AINES ha empeorado.
- Escala WOMAC tomada globalmente. La mejoría de los datos obtenidos se ha producido en los tres grupos de tratamiento, siendo de forma más intensa en el grupo PRP, seguido del grupo ácido hialurónico y AINES.
- Escala EVA. Se ha producido una disminución de los valores de dicha escala en los 3 grupos de tratamiento, siendo esta disminución de forma más intensa en los grupos tratados con PRP y ácido hialurónico (no diferencias significativas entre ambos) en relación al grupo AINES.

Evolución de los parámetros clínicos a los 12 meses (52 semanas).

Al igual que en los datos obtenidos a los 6 meses se utilizó inicialmente ANOVA seguido de la prueba poshoc HSD de Tukey. Los resultados obtenidos se presentan a continuación.

Dentro de la escala clínica WOMAC, en la subescala DOLOR, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución del dolor en el grupo tratado con PRP frente al grupo tratado con ácido hialurónico (diferencia de medias $-1,17992 \pm 0,16061$), de mayor intensidad a la que se ha producido en el grupo PRP en relación al grupo AINES ($-0,84848 \pm 0,15937$).

Se ha producido una disminución en los 3 grupos de tratamiento, siendo esta disminución de forma más intensa en el grupo tratado con PRP, seguido por los grupos AINES y ácido hialurónico. No han existido diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ácido hialurónico y AINES.

Con respecto a la subescala RIGIDEZ, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producida una disminución de la rigidez en el grupo PRP frente al grupo AINES (diferencia de medias $-0,87879 \pm 0,14247$) que es de mayor intensidad a la que se ha producido entre el grupo PRP y el grupo ácido hialurónico ($-0,63542 \pm 0,14358$).

Se ha producida una disminución tanto en el grupo PRP como ácido hialurónico, siendo de mayor intensidad en el primero, habiéndose producido un empeoramiento de dicha rigidez a los 12 meses en el grupo tratado con AINES.

En referencia a la escala CAPACIDAD FUNCIONAL, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producida una mejoría de la capacidad funcional en el grupo PRP frente al grupo AINES (diferencia de medias $-6,69697 \pm 0,32096$) que es de mayor intensidad a la que se ha producido entre el grupo PRP y el grupo ácido hialurónico ($-6,61174 \pm 0,32346$). La capacidad funcional ha mejorado en el grupo PRP, habiéndose producido un empeoramiento de dicha capacidad funcional tanto en el grupo tratado con ácido hialurónico como con AINES. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ácido hialurónico y AINES.

Tomando la escala WOMAC en su conjunto, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución en el grupo tratado con PRP frente al grupo tratado con AINES (diferencia de medias $-8,27 \pm 0,136$), de mayor intensidad a la producida entre el grupo PRP y el grupo

AH (-8,14 +/- 0,156). Se puede decir que se ha producido una mejoría de la escala WOMAC tomada en su conjunto en el grupo PRP a los 12 meses, mientras que tanto en el grupo ácido hialurónico como AINES han empeorado aunque no han existido diferencias estadísticamente significativas entre estos dos últimos grupos.

En cuanto a la escala clínica EVA, de forma estadísticamente significativa (nivel de confianza 95%, $p < 0,05$) se ha producido una disminución del valor de la escala EVA a los 12 meses en el grupo tratado con PRP frente al grupo tratado con AH (diferencia de medias -1,13068 +/- 0,14954), de mayor intensidad a la disminución producida entre el grupo PRP frente al grupo AINES (-0,72727 +/- 0,14838) y ésta a su vez mayor que la producida entre el grupo AINES y el grupo AH (-0,40341 +/- 0,14954).

En esta escala clínica se ha producido una disminución a los 12 meses tanto en el grupo PRP como AINES, siendo esta disminución de forma más intensa en el grupo tratado con PRP. Por otro lado, se ha producido un empeoramiento de dichos valores en el grupo ácido hialurónico.

En resumen, a los 12 meses de tratamiento, la evolución de las escalas clínicas en relación al tratamiento llevado a cabo ha sido la siguiente:

- Subescala DOLOR de WOMAC. Ha disminuido en los tres grupos de tratamiento, siendo de forma más intensa en el grupo PRP. No han existido diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ácido hialurónico y AINES.
- Subescala RIGIDEZ de WOMAC. Ha mejorado tanto en el grupo PRP como ácido hialurónico, disminuyendo más intensamente en el primer grupo. En el grupo AINES se ha producido un empeoramiento de la rigidez.
- Subescala CAPACIDAD FUNCIONAL de WOMAC. Ha mejorado en el grupo PRP, empeorando los otros dos grupos aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
- Escala WOMAC tomada globalmente. Ha mejorado en el grupo PRP, empeorando en los otros dos grupos de tratamiento aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.
- Escala EVA. Han mejorado los valores de esta escala tanto en el grupo PRP como AINES, siendo de mayor intensidad la mejoría en el grupo PRP. El grupo ácido hialurónico ha sufrido un empeoramiento.

La Tabla 8 muestra esquemáticamente las mejorías en las escalas clínicas tomadas en consideración en los tres grupos de tratamiento tanto a los 6 como a los 12 meses y la significancia estadística obtenida.

6m	
WOMAC DOLOR	PRP > AH > AINES
WOMAC RIGIDEZ	PRP > AH
WOMAC CAPACIDAD FUNCIONAL	PRP > AH
WOMAC GLOBAL	PRP > AH > AINES
EVA	PRP = AH > AINES
12m	
WOMAC DOLOR	PRP > AH = AINES
WOMAC RIGIDEZ	PRP > AH
WOMAC CAPACIDAD FUNCIONAL	PRP
WOMAC GLOBAL	PRP
EVA	PRP > AINES
Tabla 8. Mejoría en las escalas clínicas con significancia estadística (>:mejoría estadísticamente significativa; = no diferencias significativas). PRP (plasma rico en plaquetas), AH (ácido hialurónico) y AINES (antiinflamatorios no esteroideos).	

Tomando en consideración los criterios de mejoría clínica de la OARSI (Osteoarthritis Research Society International) además de los propuestos por Hmamouchi o Angst, el número de pacientes que se pueden considerar que han presentado una mejoría clínicamente importante en cada uno de los grupos de tratamiento (PRP, ácido hialurónico, AINES) queda representado en la Tabla 9.

CRITERIO	OARSI	Hmamouchi	Angst
TRATAMIENTO.			
PRP			
6m WOMAC DOLOR	16	33	33
WOMAC FUNCIÓN	15	31	33
EVA	10	30	31
12m WOMAC DOLOR	10	28	33
WOMAC FUNCIÓN	9	26	32
EVA	5	31	32
A.H.			
6m WOMAC DOLOR	0	3	14
WOMAC FUNCIÓN	0	1	8
EVA	0	20	22
12m WOMAC DOLOR	0	0	0
WOMAC FUNCIÓN	0	0	0
EVA	0	0	3
AINES			
6m WOMAC DOLOR	0	0	0
WOMAC FUNCIÓN	0	2	3
EVA	0	6	12
12m WOMAC DOLOR	0	0	0
WOMAC FUNCIÓN	0	0	0
EVA	2	7	11

Tabla 9. Pacientes con mejoría clínica importante.

6.4. Correlación de las escalas clínicas con la radiografía simple.

La Tabla 10 muestra el número de pacientes en cada grupo de tratamiento en función del grado radiológico presente tanto al inicio del tratamiento como a los 12 meses (52 semanas), según la escala de Kellgren y Lawrence.

Rx	GRUPO	AINES	A.H.	PRP.
INICIO	GRADO 1	17	18	18
	GRADO 2	16	14	15
52 SEMANAS	GRADO 1	14	15	16
	GRADO 2	19	17	17
Tabla 10. Distribución de pacientes en función del tratamiento realizado y el grado radiológico según la escala de Kellgren y Lawrence.				

Para estudiar la relación existente entre la gradación radiológica de los pacientes y las escalas clínicas tomadas en consideración en el presente estudio (WOMAC y EVA) se realizaron contrastes de medias 2 a 2 según el método de T-Student entre dichas escalas clínicas y los grados radiológicos, según el grupo de tratamiento.

En los tres grupos de estudio y en la totalidad de la muestra, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,02$), el dolor, valorado mediante la subescala DOLOR de WOMAC, ha sido de mayor intensidad en el grado radiológico 2 de la escala de Kellgren y Lawrence tanto al inicio como al fin del tratamiento. Así mismo, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,04$), el dolor, valorado mediante la escala EVA, ha sido de mayor intensidad en el grado radiológico 2 de la escala de Kellgren y Lawrence tanto al inicio como al fin del tratamiento.

Por su parte, las subescalas RIGIDEZ y CAPACIDAD FUNCIONAL de WOMAC no han mostrado ningún tipo de correlación estadísticamente significativa al ser comparadas con los grados radiológicos de la escala de Kellgren y Lawrence, ni al inicio ni al final del tratamiento.

Por otro lado, de cara a conocer si existe algún tipo de correlación entre la evolución de las escalas clínicas utilizadas en el presente estudio (WOMAC y EVA), desde el inicio del estudio hasta las 52 semanas y el grado de afectación radiológica según la escala de Kellgren y Lawrence; se realizaron contrastes entre las medias de variación de las escalas clínicas y el grado de afectación radiológica,

según el método de Student. Dichos contrastes se llevaron a cabo por grupos de tratamiento y en la totalidad de la muestra del estudio.

Los resultados arrojaron que la intensidad de mejoría o empeoramiento de las escalas clínicas no guardan relación estadísticamente significativa con el grado de afectación radiológica en ninguno de los grupos de tratamiento ni en la totalidad de la muestra del estudio.

6.5 Correlación entre el tipo de tratamiento y el grosor cartilaginoso.

Se llevó a cabo un análisis estadístico de los resultados obtenidos mediante resonancia magnética nuclear en el grosor cartilaginoso en diferentes localizaciones de tibia y fémur. Las mediciones se realizaron en las subregiones centrales de fémur y tibia tanto medial como lateral así como en la zona posterior de la meseta tibial interna y externa.

Dichos valores se compararon con los tres tipos de tratamiento llevados a cabo. Para ello inicialmente se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) que evidenció que existían diferencias en las medias de la variación de dichos grosores cartilaginosos, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 52, en relación al tipo de tratamiento llevado a cabo.

Posteriormente se realizaron pruebas pos hoc (HSD de Tukey) con comparaciones múltiples entre las medias de la variación de los grosores cartilaginosos en las diferentes localizaciones tomadas en consideración y los tipos de tratamiento utilizados en este estudio (PRP, ácido hialurónico y AINES).

Dicho análisis estadístico evidenció que en ningún grupo de tratamiento se ha producido una mejoría en el grosor cartilaginoso. De hecho, en los tres grupos de tratamiento considerados se ha producido una disminución de dicho grosor.

El empeoramiento al año de haber iniciado el tratamiento se ha situado en un 2,72% en las mediciones de las subregiones centrales del fémur medial en el grupo PRP, 2,86% en el grupo AH y 2,78% en el grupo AINES. Con respecto a la meseta tibial interna, la media de empeoramiento ha sido de 2,503% en el grupo PRP, 2,55% en el grupo AH y 2,53% en el grupo AINES. El empeoramiento en el fémur lateral ha sido del 2,1% en el grupo PRP, 1,86 % en el grupo ácido hialurónico y 1,93 en el grupo AINES mientras que en la tibia lateral se ha situado en el 1,65% en el grupo PRP, 1,78% en el grupo ácido hialurónico y 1,69 % en el grupo AINES.

No obstante, no se evidenció ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los tres tipos de tratamiento en términos de evolución del grosor del cartílago cartilaginoso, en ninguna de las localizaciones consideradas.

6.6. Correlación entre las escalas clínicas y la resonancia magnética nuclear.

Para tratar de conocer si existe algún tipo de correlación entre las variables cuantitativas tales como las escalas clínicas (WOMAC y EVA) y el grosor cartilaginoso se han utilizado las correlaciones de Pearson y Tau_b de Kendall.

Los resultados obtenidos tras la realización de dichas correlaciones muestran que no existe una correlación lineal desde un punto de vista estadísticamente significativo entre las escalas clínicas WOMAC (con sus subescalas DOLOR, RIGIDEZ y CAPACIDAD FUNCIONAL) y EVA con el grosor cartilaginoso obtenido tanto en fémur como en tibia.

Así mismo se llevó a cabo una correlación entre los resultados obtenidos en las escalas clínicas WOMAC y EVA, en cada grupo de tratamiento tanto al inicio como al final del estudio, y la presencia del edema en la médula ósea subcondral (lesiones BML). Para ello se utilizó la prueba ANOVA y el análisis post-hoc (HSD de Tukey).

Los resultados obtenidos mostraron que en ninguno de los grupos de estudio existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados clínicos obtenidos y el grado de edema en la médula ósea subcondral, tanto al inicio como al final del tratamiento.

6.7. Comparación entre radiografía simple y resonancia magnética nuclear.

Tras la tabulación en Excel de los grosores cartilaginosos medidos mediante resonancia magnética nuclear en diferentes localizaciones de fémur y tibia en los pacientes incluidos en el presente estudio, se procedió a realizar la comparación entre el valor que presentaba dicho grosor cartilaginoso y la gradación radiológica de acuerdo con la escala de Kellgren y Lawrence (grados 1 y 2 en nuestro estudio), que presentaban los pacientes tanto al inicio del estudio como a los 12 meses. Así mismo se procedió a comparar la variación de dicho grosor cartilaginoso a lo largo de los 12 meses del estudio con el valor radiológico tanto al inicio como al final del mismo.

Para ello se han realizado contrastes de medias 2 a 2 según el método T-Student, realizándose correlaciones en cada uno de los grupos de tratamiento.

Los resultados obtenidos revelan que en nuestro estudio no existen diferencias estadísticamente significativas, en ningún grupo de tratamiento, entre el grosor cartilaginoso tanto en fémur como en tibia y la gradación radiológica de acuerdo con la escala de Kellgren y Lawrence ni al inicio ni a los 12 meses de iniciado el tratamiento. Tampoco existen diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio, para ningún grupo de tratamiento, entre la variación de dicho grosor cartilaginoso y el valor radiológico obtenido mediante la escala de Kellgren y Lawrence.

6.8. Influencia del sexo.

La Tabla 11 muestra la distribución por sexos y grupos de tratamiento de los pacientes incluidos en el presente estudio.

VARIABLE	GRUPO AINES	A.H.	P.R.P.
n	33	32	33
HOMBRE	16	15	16
MUJER	17	17	17
Tabla 11. Distribución por sexos de los grupos de estudio.			

Para tratar de objetivar si existe algún tipo de correlación entre el sexo del paciente y los datos registrados tanto del punto de vista clínico en las escalas WOMAC y EVA (tomándose en consideración los valores iniciales, a los 6 y 12 meses y la variación de los mismos) como de los obtenidos en la resonancia magnética nuclear (grosor cartilaginoso medido al inicio y al final del estudio, así como la variación producida entre dichos puntos temporales); se ha llevado a cabo una correlación entre dichas variables mediante contrastes de medias 2 a 2 según el método T-Student en los tres grupos de tratamiento.

En el presente estudio no existen diferencias estadísticamente significativas al correlacionar las escalas clínicas WOMAC y EVA con el sexo de los pacientes valorados.

Así mismo, en este estudio tampoco existen diferencias estadísticamente significativas al correlacionar el grosor del cartílago (medido al inicio y al final del estudio, así como la variación producida entre ambos periodos) con el sexo de los pacientes.

6.9. Influencia del índice de masa corporal y de la edad.

La Tabla 12 muestra la media de tanto de la edad de los pacientes como del índice de masa corporal de los mismos.

VARIABLE	GRUPO CONTROL	A.H.	P.R.P.
n	33	32	33
EDAD	57,42+/-3,1	56,63+/-2,9	56,15+/-3,001
IMC 0m	25,2+/-0,48	24,9+/-0,41	24,9+/-0,43
IMC 6m	25,19+/-0,32	24,98+/-0,37	24,91+/-0,42
IMC 12m	25,5+/-0,51	25,2+/-0,44	25,2+/-0,5
Tabla 12. Datos de edad e índice de masa corporal (IMC) en los grupos de estudio.			

Para tratar de conocer si existe algún tipo de correlación entre dichas variables cuantitativas y otras variables cuantitativas tales como las escalas clínicas (WOMAC y EVA) y el grosor cartilaginoso se han utilizado las correlaciones de Pearson y Tau_b de Kendall.

Antes de iniciado el tratamiento, las relaciones estadísticas existentes entre las escalas clínicas y el grosor cartilaginoso, en relación al índice de masa corporal, son los siguientes:

- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la subescala DOLOR de WOMAC en los grupos AINES (nivel de significancia 0,01; $r = 0,314$) y PRP (nivel de significancia 0,01; $r = 0,54$), mientras que el grupo ácido hialurónico no mostró correlación de ningún tipo. De este modo, al aumentar el índice de masa corporal aumentaba el dolor tanto en el grupo AINES como PRP.
- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la subescala RIGIDEZ de WOMAC en el grupo AINES (nivel de significancia 0,01; $r = 0,34$), siendo esa correlación negativa en el grupo AH (nivel de significancia 0,01; $r = -0,38$). De este modo, el aumento del índice de masa corporal empeoraba la rigidez en el grupo AINES mientras que mejoraba en el grupo AH.
- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre la subescala CAPACIDAD FUNCIONAL DE WOMAC y el índice de masa corporal en el grupo PRP (nivel de significancia 0,01; $r = 0,48$), no así en los grupos AINES ni ácido hialurónico. De esta forma, en el grupo PRP, al aumentar el índice de masa corporal empeoraba la

capacidad funcional.

- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la escala clínica EVA en los tres grupos estudiados: PRP (nivel de significancia 0,01; $r = 0,44$) AH (nivel de significancia 0,01; $r = 0,269$) Y AINES (nivel de significancia 0,01; $r = 0,27$). Así, al aumentar el índice de masa corporal, en los tres grupos de estudio se producía un aumento del dolor medido en la escala EVA.
- No se han encontrado una correlación lineal estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal de los distintos grupos de tratamiento y el grosor cartilaginoso medido en las diferentes localizaciones de fémur y tibia.

A los 6 meses de haber iniciado el tratamiento, las relaciones obtenidas ha sido las siguientes:

- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la subescala CAPACIDAD FUNCIONAL en el grupo PRP (nivel de significancia 0,01; $r = 0,27$).
- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la escala clínica EVA en el grupo PRP (nivel de significancia 0,01; $r = 0,208$). Así, al aumentar el índice de masa corporal, se producía un aumento del dolor en el grupo PRP.
- No se han encontrado una correlación lineal estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal de los distintos grupos de tratamiento y el grosor cartilaginoso medido en las diferentes localizaciones de fémur y tibia.

Por otro lado, los resultados obtenidos a las 52 semanas del tratamiento muestran las siguientes relaciones estadísticas entre las variables cuantitativas tomadas en consideración y el índice de masa corporal:

- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la subescala CAPACIDAD FUNCIONAL de WOMAC del grupo AINES (nivel de significancia 0,01; $r=0,41$) y PRP (nivel de significancia 0,01; $r=0,27$), no así en el grupo ácido hialurónico. De este modo, en los grupos AINES y PRP se al aumentar el índice de masa corporal se produce un empeoramiento de la capacidad funcional.
- De forma estadísticamente significativa existe una correlación lineal positiva entre el índice de masa corporal y la escala EVA en los tres grupos de tratamiento: PRP (nivel de significancia 0,01; $r=0,27$) AH (nivel de significancia 0,01; $r=0,28$) Y AINES (nivel de significancia 0,01; $r=0,35$). De este modo, en los tres grupos de tratamiento se ha producido un empeoramiento del dolor, medido en la escala EVA, al aumentar el índice de masa corporal.
- No se han encontrado una correlación lineal estadísticamente significativa entre el índice de masa corporal de los distintos grupos de tratamiento y las subescalas DOLOR y RIGIDEZ de WOMAC, así como entre el índice de masa corporal y el grosor cartilaginoso medido en las diferentes localizaciones de fémur y tibia.

La Tabla 13 esquematiza los datos anteriores.

IMC 0m	AINES	A.H.	PRP
DOLOR	+		+
RIGIDEZ	+	-	
C.FUNCIONAL			+
EVA	+	+	+
RMN			
IMC 6m			
DOLOR			
RIGIDEZ			
C.FUNCIONAL			+
EVA			+
RMN			
IMC 12m			
DOLOR			
RIGIDEZ			
C.FUNCIONAL	+		+
EVA	+	+	+
RMN			
Tabla 13. Correlación de variables cuantitativas con el IMC en los tres grupos de tratamiento.			

Influencia de la edad.

Tomando en consideración la edad de los pacientes en los tres grupos de tratamiento, se han realizado las correlaciones de Pearson y Tau_b de Kendall entre la edad de dichos pacientes con las escalas clínicas WOMAC y EVA (a los 0, 6 y 12 meses) y con el grosor cartilaginoso medido tanto en fémur como en tibia.

En nuestro estudio no existe correlación lineal entre la edad de los pacientes en los diferentes grupos de tratamiento y los resultados obtenidos en las escalas clínicas WOMAC y EVA en ningún momento del estudio.

Tampoco existe ningún tipo de correlación entre la edad de los pacientes en los diferentes grupos de estudio y el grosor cartilaginoso medido tanto en fémur como en tibia.

Capítulo 7. Discusión.

A la hora de realizar el presente estudio nos planteamos valorar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas en pacientes afectados de artrosis de rodilla, como una opción terapéutica a largo plazo (12 meses) tanto en términos clínicos como estructurales (valoración mediante resonancia magnética nuclear) y comparar dicha eficacia con el tratamiento mediante infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico y la administración oral de antiinflamatorios no esteroideos.

Los resultados de nuestro estudio muestran la eficacia clínica a largo plazo de dicho tratamiento con plasma rico en plaquetas en pacientes afectados de artrosis de rodilla. En este sentido, tanto las escalas de dolor como de función articular han sufrido una importante mejoría en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con PRP, en comparación al grupo que recibieron un tratamiento con ácido hialurónico o al de AINES, que solamente vieron mejorados los valores en las escalas de dolor (no así en las escalas de función articular) al final del tratamiento y siempre de manera inferior al PRP.

En este sentido, tomando como referencia los 6 meses desde el inicio del tratamiento, tanto la infiltración intraarticular con PRP como con ácido hialurónico han mejorado las escalas clínicas de dolor y de función articular. No así el tratamiento con AINES, que únicamente produjo una mejoría en las escalas de dolor.

Como se ha indicado previamente los resultados de nuestro estudio indican que el PRP mejora tanto el dolor como la función articular a los 12 meses de tratamiento mientras que el ácido hialurónico y los AINES solamente el dolor. A los 6 meses el tratamiento con PRP mejoró el dolor y la función articular en mayor medida que el tratamiento con ácido hialurónico. Chang et al (203) revisaron en un metaanálisis (1543 pacientes) los efectos del tratamiento intraarticular con inyecciones de PRP en comparación con ácido hialurónico. Demostraron que el tratamiento con PRP en pacientes con artrosis de rodilla proporciona una mejoría significativa en términos de dolor y función articular, siendo dicha mejoría superior en intensidad y duración al ácido hialurónico, alcanzando al menos 12 meses desde la aplicación del tratamiento con PRP.

Nuestros resultados también concuerdan con el metaanálisis llevado a cabo por Khoshbin et al (202) en el que se comparó la eficacia clínica del tratamiento intraarticular con PRP, ácido hialurónico y suero salino (577 pacientes); se concluyó que el tratamiento con PRP intraarticular es superior a las dos otras opciones. No obstante, este metaanálisis basó sus conclusiones en los datos obtenidos a los 6 meses de tratamiento.

Los resultados obtenidos en el presente estudio también concuerdan con los obtenidos en los estudios llevados a cabo por Kon (227), Wang-Saegusa (223), Filardo (224) y el de Sánchez (219).

Kon et al llevaron a cabo un estudio (150 pacientes) en 2011 comparando el tratamiento intraarticular con PRP y con ácido hialurónico de bajo y alto peso molecular a 6 meses (tres infiltraciones). En dicho estudio las escalas de valoración clínica fueron IKDC y EVA y se realizaron tres infiltraciones de cada modalidad terapéutica (centrifugado simple en caso de PRP). Al igual que en nuestro estudio, a los 6 meses del tratamiento se produjo una reducción en las escalas clínicas de dolor y función articular, de mayor intensidad en el grupo PRP.

Wang-Saegusa et al llevaron a cabo un estudio en 2011 en el que trataron a 261 pacientes afectados de artrosis de rodilla con PRP (3 infiltraciones, centrifugado simple). A los 6 meses del tratamiento tanto las escalas EVA, SF-36 y WOMAC se redujeron de forma estadísticamente significativa.

Filardo et al publicó en 2011 un estudio en el que trató a 91 pacientes afectados de artrosis de rodillas tratados con 3 infiltraciones de PRP (doble centrifugado), realizando un seguimiento de dos años. Al año de tratamiento se produjo una disminución significativa en las escalas de dolor y función articular, obteniendo unos resultados más discretos en la revisión a los 2 años.

Sánchez et al ya en 2008 trató de demostrar la efectividad del tratamiento intraarticular con PRP (3 infiltraciones, simple centrifugación) en comparación al ácido hialurónico (60 pacientes). La tasa de reducción del dolor en el grupo PRP fue del 33,4% en comparación al 10% del grupo de ácido hialurónico. Dicho estudio basó sus conclusiones en los datos obtenidos de forma retrospectiva a las 5 semanas del tratamiento.

No obstante, nuestros resultados discrepan con el estudio realizado por Sánchez et al (231) en 2012. En dicho estudio se llevó a cabo un ensayo clínico en el que no encontraron diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses de tratamiento con el uso de plasma rico en plaquetas (3 infiltraciones, centrifugado simple) o ácido hialurónico en 176 pacientes afectados de artrosis de rodilla.

En relación a la graduación radiológica de los pacientes incluidos en el presente estudio, cabe destacar que fueron incluidos pacientes que presentaban unos grados radiológicos 1 y 2 de la clasificación de Kellgren y Lawrence. Como se ha indicado previamente, con respecto a las escalas clínicas, tanto la subescala DOLOR de WOMAC como la escala EVA han registrado peores datos, medidos al inicio y al final del estudio y en los tres grupos de tratamiento, en los grados radiológicos 2 de la clasificación de Kellgren y Lawrence.

Con respecto a las subescalas DOLOR y CAPACIDAD FUNCIONAL no han mostrado diferencias estadísticamente significativas en relación a la escala radiológica.

En relación a lo indicado previamente, podríamos destacar dos estudios:

Cerza et al (234) realizaron un estudio en 2012 en el que compararon el tratamiento mediante 4 infiltraciones de PRP (centrifugado simple) y ácido hialurónico (Hyalgan©) con un seguimiento de 6 meses a 120 pacientes. Concluyeron que la mejoría a los 6 meses en la escala WOMAC fue superior en el grupo tratado con PRP. En el grupo PRP los peores resultados se obtuvieron en un grado radiológico 3 de la escala de Kellgren y Lawrence, mientras que no hubo diferencias de disminución de los datos clínicos respecto a la gradación radiológica en el grupo tratado con ácido hialurónico. Como se ha indicado, en el presente estudio, a diferencia del estudio realizado por Cerza, solamente se incluyeron pacientes con grado de afectación radiológica 1 y 2 de la clasificación de Kellgren y Lawrence.

Filardo et al (233) publicaron un ensayo clínico en el que incluyeron 109 pacientes y compararon el tratamiento con PRP (3 infiltraciones, doble centrifugado) y ácido hialurónico (3 infiltraciones de Hyalubrix©, 1500 Kd) no encontrando diferencias estadísticamente significativas en términos de dolor y función articular al año de seguimiento. Una tendencia favorable al tratamiento con PRP se produjo en los pacientes con una afectación radiológica menor o igual a 2 en la escala de Kellgren-Lawrence.

Con respecto a la intensidad en la mejoría de las escalas del dolor y función articular en los grupos de tratamiento, ya se ha comentado que en el presente estudio es favorable al grupo PRP.

En la bibliografía publicada hasta el momento se objetiva una amplia variedad de datos en relación a la intensidad de dicha mejoría. De este modo, en un metaanálisis (10 ensayos clínicos) publicado por Laudy et al (207) en el que revisaron estudios que trataban de determinar el efecto del PRP en pacientes afectados de artrosis de rodilla, con un seguimiento medio de 6 meses; la media en la reducción del dolor fue de 2,45 puntos en la EVA en pacientes que recibieron una única infiltración de PRP y de 2,07 en aquellos que recibieron dos infiltraciones. La mejoría del dolor medido en la escala WOMAC fue estadísticamente significativo tanto en el grupo PRP como ácido hialurónico, aunque existían una gran variabilidad en cuanto a la intensidad de dicha disminución.

Si utilizamos como criterio de respuesta al tratamiento el porcentaje de disminución de las escalas de dolor y función articular con respecto a los valores basales, los resultados arrojados por el presente estudio continúan siendo favorables al grupo PRP, aunque con matices. De este modo, ajustándonos a los criterios OARSI, únicamente el tratamiento con PRP a los 6 meses podría considerarse efectivo. En cambio, al reducir el porcentaje necesario (criterios de Hmamouchi y Angst) para considerar que se ha producido un cambio clínicamente relevante, el número de pacientes aumenta en los tres grupos de tratamiento tanto a los 6 como a los 12 meses (véase Tabla 9). Los resultados obtenidos en el presente estudio, considerando dichos criterios, concordarían con los resultados obtenidos en el metaanálisis de Laudy pero discreparían con el estudio llevado a cabo por Vaquerizo (238).

En el metaanálisis de Laudy, con respecto a la escala WOMAC, la mejoría de la función articular y el dolor en los estudios revisados fue superior de una forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con PRP en relación a los que recibieron placebo, aunque existía una gran variabilidad entre los distintos estudios en cuanto al número de pacientes que experimentaron dicha mejoría. Dicha mejoría se expresó como una disminución de al menos un 50% de las subescalas WOMAC de rigidez o capacidad funcional o de la escala WOMAC tomada en su conjunto.

Vaquerizo et al obtuvieron una tasa de respuesta en el 46% de los 96 pacientes incluidos en su estudio, en la subescala dolor, 37% en la subescala rigidez y un 40% en la subescala capacidad funcional de WOMAC de forma superior en los pacientes tratados con PRP (infiltración única, centrifugado simple) frente a los tratados con AH (Durolane®), a un año de seguimiento (considerando como respuesta una disminución del 30% en dichas escalas).

La intensidad en la mejoría de las escalas clínicas en el presente estudio sería congruente con el metaanálisis publicado por Laudy. No obstante, no se ha obtenido una mejoría de tal intensidad a la publicada por los estudios previamente citados de Wang-Saegusa y Khoshbin.

Wang-Saegusa et al obtuvieron, a los 6 meses de realizar el tratamiento con PRP, una mejoría del 65,5% en la subescala dolor, del 48,2% en la subescala rigidez y de un 67,4% en la subescala capacidad funcional de WOMAC.

Khoshbin et al obtuvieron una disminución de unos 18 puntos en la escala WOMAC en pacientes tratados con PRP frente a pacientes tratados con ácido hialurónico o placebo, a los 6 meses del tratamiento.

Por el contrario, los resultados obtenidos en el presente estudio contrastan con los datos obtenidos por Filardo et al (240), quien llevó a cabo un ensayo clínico en el que comparó el tratamiento con PRP (doble centrifugado, tres infiltraciones) y ácido hialurónico (alto peso molecular, tres infiltraciones) en 443 pacientes con un año de seguimiento; concluyendo que ambas opciones terapéuticas consiguieron mejorar el dolor y la función articular (escalas IKDC, KOOS), no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambas modalidades terapéuticas.

Número de infiltraciones.

Con respecto al número de infiltraciones de PRP requeridas para obtener unos datos clínicos satisfactorios, los resultados del presente estudio han demostrado que una única infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas es efectiva desde el punto de vista clínico con un seguimiento de 12 meses.

Nuestros resultados concuerdan con las publicaciones de Torrero (195) y Patel (197), que también demostraron la eficacia clínica de una única infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas.

Patel et al realizaron un ensayo clínico en 2013 en el que compararon una infiltración única con doble infiltración de PRP (centrifugado simple) en el tratamiento de 78 pacientes afectados de artrosis de rodilla, con un seguimiento de 6 meses. Concluyeron que tanto una única infiltración como dos son efectivas al reducir de una forma estadísticamente significativa las subescalas de WOMAC, sin existir diferencias entre ambas opciones.

Torrero et al en un ensayo clínico en el que trató a 30 pacientes afectados de artrosis de rodilla y un seguimiento de 6 meses determinó que una única infiltración de PRP (centrifugado simple) es efectiva en reducir el dolor y mejorar la función articular.

Sin embargo, existen discrepancias con el estudio llevado a cabo por Görmeli et al (201). Llevaron a cabo un ensayo clínico para comparar la eficacia de una ó múltiples inyecciones intraarticulares de PRP (doble centrifugado) frente a ácido hialurónico en el tratamiento de diferentes estadios de artrosis de rodilla. Incluyeron 162 pacientes con grados radiológicos de Kellgren-Lawrence de 1 a 4 y un seguimiento de 6 meses, divididos en 4 grupos (3 dosis PRP, 1 dosis PRP, tres dosis ácido hialurónico y una de placebo). Concluyeron que la infiltración de 3 dosis de PRP obtiene los mejores resultados. No encontraron diferencias en cuanto a una única dosis de PRP o 3 de ácido hialurónico a los 6 meses. En grados iniciales de artrosis, los resultados son más efectivos con 3 dosis de PRP, mientras que en estadios avanzados no existen diferencias entre los distintos tratamientos.

Los resultados obtenidos en el grupo ácido hialurónico, como ya se ha indicado previamente, muestran que disminuye tanto el dolor como la función articular a los 6 meses de realizado el tratamiento y únicamente el dolor a los 12 meses. Todo ello siempre de una forma menos intensa a la que lo hace el plasma rico en plaquetas.

En relación al ácido hialurónico, los estudios publicados hasta el momento muestran una amplia variedad de resultados, informando de unos tiempos de seguimiento habitualmente no superiores a los 6 meses. Dicha variabilidad en cuanto a la eficacia clínica podría deberse, en su mayor parte, a la falta de homogeneidad con respecto al tipo de ácido hialurónico empleado en los distintos estudios.

La mejoría clínica obtenida en el presente estudio no concuerda con la obtenida por el estudio de Borrás (230) ni con el metaanálisis de Colen (150) pero sería similar a la obtenida por Palmieri (239).

Borrás et al (79 pacientes) informa de una mejora de la función articular, valorada con WOMAC, de hasta un 47,5% a los 6 meses de recibir una única infiltración de ácido hialurónico (Ostenil® plus).

En un metaanálisis de Colen et al en el que revisaron 74 publicaciones, concluyeron que la disminución del dolor en pacientes que han recibido ácido hialurónico alcanza un 40-50%, persistiendo al menos 3 meses. Dicho metaanálisis informó de la gran heterogeneidad de los estudios publicados con ácido hialurónico, no pudiendo concluir que un determinado peso molecular, concentración o volumen de ácido hialurónico ofrezca diferencias en términos de resultados clínicos.

Por su parte, Palmieri (62 pacientes) informa de una mejora del 10,1% del dolor en la escala EVA, tras 6 meses de una única infiltración de ácido hialurónico (Variofill®, 1 mD).

Como ya se ha comentado, el presente estudio pone de manifiesto que una única infiltración intraarticular de ácido hialurónico es eficaz en reducir el dolor y mejorar la función articular a los 6 meses de realizar el tratamiento, de forma superior a los antiinflamatorios no esteroideos que únicamente mejoran el dolor y de forma inferior. Estos resultados concuerdan con los publicados por Zhang (135) pero discrepan con el estudio de Van der Weegen (141) y nuevamente con el publicado por Vaquerizo.

Zhang et al publicaron un estudio (349 pacientes) en el que compararon una única infiltración de Durolane® con 5 infiltraciones de Artz®. A los 6 meses no encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de dolor o

función articular en la escala WOMAC entre realizar una o cinco infiltraciones intraarticulares.

Van der Weegen et al compararon los efectos de un ácido hialurónico de intermedio peso molecular (2,2 Md) con placebo (196 pacientes), no encontrando diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses, en términos de mejoría de las subescalas de WOMAC.

En el estudio previamente indicado de Vaquerizo, en el que compararon el tratamiento con PRP y AH (Durolane®), a un año de seguimiento ambos productos mejoraron el dolor y la función articular, siendo superior el tratamiento con PRP.

Cambios en el cartílago.

En nuestro estudio se ha producido una pérdida en el grosor cartilaginoso en los tres grupos de tratamiento. La intensidad de dicha pérdida de grosor ya se ha indicado previamente y concuerda con los estudios publicados tanto por Eckstein (92) como Wirth (93).

Nuestros resultados también concuerdan con dos recientes estudios publicados por Halpern et al (211) y Hart et al (212) que concluyen que las inyecciones con PRP son efectivas desde un punto de vista clínico pero no han demostrado producir un aumento en el grosor cartilaginoso.

Con respecto al tratamiento con ácido hialurónico, nuestro estudio tampoco ha conseguido demostrar una mejoría en el grosor del cartílago articular. En ese sentido, nuestros resultados son congruentes con los estudios de Anandacoomarasamy (158) pero discrepan con los estudios de Wang (159) y Chareancholvanich (161).

Anandacoomarasamy et al no encontraron cambios en el volumen cartilaginoso o en los defectos del cartílago a los 6 meses del tratamiento con hilano GF-20 en los 32 pacientes incluidos en su estudio.

Chareancholvanich et al siguieron 40 pacientes divididos en dos grupos (control e infiltración semestral de ácido hialurónico-Hyalgan®). Al año del inicio del seguimiento, el grupo tratado con ácido hialurónico presentó un aumento en el volumen total del cartílago articular.

Wang et al realizaron el seguimiento de 78 pacientes durante 2 años, con grupo control y un grupo que recibió infiltraciones semestrales de hilano GF-20. Al final del periodo de seguimiento, el grupo tratado con ácido hialurónico presentó una menor pérdida del volumen cartilaginoso.

Influencia del IMC.

Con respecto a la posible influencia que el IMC ha podido tener sobre el grosor cartilaginoso, tanto Joseph (94) como Bucknor (95) relacionaron la influencia de dicho índice con un empeoramiento en el grosor cartilaginoso en los pacientes afectados de artrosis de rodilla. En el presente estudio, dicha relación no ha quedado constatada.

Influencia del sexo.

A diferencia de Kumar (96), que encontró una mayor afectación de los patrones de desgaste cartilaginoso en mujeres, en el presente estudio no se han encontrado cambios en el cartílago de forma estadísticamente significativos con respecto al sexo.

Seguridad.

El presente estudio no recoge ningún evento adverso tras la infiltración de PRP ni ningún paciente de dicho grupo ha tenido que abandonar el seguimiento por ninguna complicación derivada de dicha infiltración. Tanto los estudios publicados por Zhu et al, Smyth et al y Pourcho et al confirmaron la seguridad del tratamiento con PRP intraarticular en pacientes afectados de artrosis de rodilla.

Filardo et al (200) realizaron en 2012 un ensayo clínico (144 pacientes) en el que compararon si existían diferencias entre la realización de uno o dos ciclos de centrifugado en la preparación del PRP. Aunque no existieron diferencias clínicas significativas, la realización de dos ciclos de centrifugado conllevó la aparición de un mayor número de episodios dolorosos y de inflamación postpunción. Dicho autor explica dicha diferencia a la presencia de un mayor número de leucocitos en el caso de realizar un doble centrifugado. En nuestro estudio, habiéndose realizado un doble centrifugado en la preparación del PRP, no se han producido episodios de dolor o inflamación postpunción.

En este sentido cabría citarse la revisión llevada a cabo por Riboh et al (208) de cara a conocer la influencia de la concentración de leucocitos. Incluyeron 6 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1055 pacientes sometidos a infiltraciones con preparados de PRP con baja y alta concentración de leucocitos. Concluyeron que la baja concentración de leucocitos obtiene mejores datos clínicos pero en cuanto a la incidencia de efectos adversos no encontraron diferencias entre los dos grupos por lo que la aparición de efectos adversos en el tratamiento con PRP podría no estar relacionada con la concentración de leucocitos.

Con respecto al grupo ácido hialurónico, en nuestro estudio se produjeron 2 casos de dolor e inflamación que requirieron del uso de antiinflamatorios no esteroideos durante 2 semanas, excluyéndose dichos pacientes del estudio.

Hamburger et al (162), en este sentido, realizaron una revisión de los ácidos hialurónicos utilizados en infiltración articular, concluyendo que se tratan de terapias seguras.

Coste de aplicación.

Say et al (196) compararon una única infiltración de PRP frente al tratamiento con un única infiltración de ácido hialurónico en un estudio que incluyó 90 pacientes afectados de artrosis de rodilla y un seguimiento de 6 meses. Concluyeron que el tratamiento con PRP fue superior al ácido hialurónico. Dicho autor resaltó el coste económico inferior de la aplicación del plasma rico en plaquetas.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en el presente estudio tanto en términos clínicos como económicos, ya que el coste de aplicación del plasma rico en plaquetas es inferior al de ácido hialurónico. Para ello hay que tomar en consideración que los sistemas de preparación de PRP abiertos (obviando las inversiones necesarias para contar con una infraestructura que ofrezca unas condiciones de seguridad y manejo del PRP adecuadas) suponen un importante ahorro en relación a los sistemas cerrados proporcionados por las diferentes distribuidoras comerciales y frente a los diferentes ácidos hialurónicos comercializados actualmente. Por tanto, la utilización del PRP en pacientes afectados de artrosis de rodilla puede ser una opción terapéutica interesante en términos de coste-beneficio.

Para finalizar, se podría decir que la disparidad de estudios publicados en términos de variación de los distintos ácidos hialurónicos utilizados y del tipo de preparación del PRP debería invitarnos a reflexionar sobre la necesidad de realizar estudios adicionales que pudieran arrojar luz sobre estas consideraciones.

En este sentido, sería preciso la realización de ensayos clínicos que comparen la eficacia de los distintos tipos de ácido hialurónico disponibles en el mercado para determinar la influencia que el peso molecular, la concentración de ácido hialurónico en la preparación y el volumen inyectado pueden tener en términos de eficacia clínica y de cambios estructurales en las rodillas de pacientes afectados de artrosis de rodilla.

Adicionalmente, también sería preciso la realización de ensayos clínicos que determinen si un determinado método de preparación del PRP, con la consiguiente diferencia de concentración de los distintos factores plaquetarios y la posible presencia de elementos tales como los leucocitos, puede producir variaciones en términos de eficacia clínica y de cambios estructurales en las rodillas de pacientes afectados de artrosis de rodilla.

Capítulo 8. Conclusiones.

Tomando como referencia los objetivos planteados inicialmente, a continuación se muestran las conclusiones que se pueden extraer del presente estudio:

1. La infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas reduce el dolor y mejora la función articular en pacientes con gonartrosis, a los 6 y 12 meses pero no reduce la pérdida progresiva del grosor cartilaginoso.
2. La infiltración intraarticular de ácido hialurónico reduce el dolor y mejora la función articular en pacientes con gonartrosis, a los 6 meses del tratamiento. A los 12 meses únicamente mejora el dolor, no reduciendo la pérdida progresiva del grosor cartilaginoso.
3. El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos reduce el dolor en pacientes con gonartrosis tanto a los 6 como a los 12 meses de tratamiento. No mejora la función articular ni reduce la pérdida de grosor cartilaginoso.
4. La infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas disminuye el dolor y mejora la función articular, más que la infiltración intraarticular de ácido hialurónico.
5. La infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas disminuye el dolor y mejora la función articular, más que el tratamiento con AINES.
6. La infiltración intraarticular de ácido hialurónico, a los 6 meses, disminuye el dolor y la función articular en mayor medida que el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, mientras que a los 12 meses se invierte la eficacia y los antiinflamatorios no esteroideos mejoran el dolor más que el ácido hialurónico, no mejorando ninguno la función articular.

Capítulo 9. Bibliografía.

La bibliografía empleada en la redacción del presente estudio se presenta a continuación:

1. Real Academia Española. (2014). Diccionario de la lengua española (23.a ed.). Consultado en <http://www.rae.es/diccionario-de-la-lengua-espanola/la-23a-edicion-2014>
2. Keuttner KE, Goldberg VM: Introduction, in Keuttner KE, Goldberg VM (eds): Osteoarthritic Disorders. Rosemont, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1995, pp xxi-xxv.
3. Gutfraind E La artrosis. Actualizaciones en reumatología. Sociedad Argentina de Reumatología. Disponible en <http://web.archive.org/web/20040320184729/http://www.dic.org.ar/reumatologia/capitulo1.pdf>
4. Fibel KH, Hillstrom HJ, Halpern BC. State-of-the-Art management of knee osteoarthritis. World J Clin Cases. 2015 Feb 16;3(2):89-101 PMID: PMC4317618
5. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2014 Jul;10(7):437-41 PMID: 24662640
6. Youm J, Chan V, Belkora J, Bozic KJ. Impact of Socioeconomic Factors on Informed Decision Making and Treatment Choice in Patients With Hip and Knee OA. J Arthroplasty. 2015 Feb;30(2):171-5 PMID: 25301018
7. Dunlop DD, Manheim LM, Yelin EH, Song J, Chang RW. The cost of arthritis. Arthritis Rheum 2003;49:101-113. PMID: 12579600
8. Comas M, Sala M, Román R, Hoffmeister L, Castells X.. Variaciones en la estimación de la prevalencia de artrosis de rodilla según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios poblacionales. Gac Sanit. 2010 Vol 24. Num 1;24:28-332. PMID: 19748161
9. Informe de prevalencia de enfermedades reumáticas. Disponible en http://www.ser.es/actualidad/Informes_Estadisticos.php
10. Busija L, Bridgett L, Williams SR, Osborne RH, Buchbinder R, March L, Fransen M. Osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Dec;24(6):757-68. PMID: 21665124
11. Urbano Solis Cartas, Dinorah Marisabel Prada Hernández, Claudino Molinero Rodríguez, Arelys de Armas Hernandez, Valia García González , Ana Hernández Yane . Rasgos demográficos en la artrosis de rodilla. Revista Cubana de Reumatología. 2015 17(1):32-39.
12. Vidal-Lorenzo JC, Acasuso-Diaz M. Impacto del gasto farmacológico de la artrosis de rodilla en un centro de salud de atención primaria. Semergen. 2012;38(4):220-225. PMID: 23544723
13. Battle-Gualda E Estudio ArtRoCad: evaluación de la utilización de los recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera. Presentación de resultados preliminares. Revista Española de Reumatología. 2005;32(1):22-27.
14. Dossiers sobre la osteoartritis. Disponibles en: <http://www.arthrolink.com/es/dossiers-osteoartritis>

15. Miguel Alonso, A. Las ediciones de la obra de Dioscórides en el siglo XVI. Fuentes textuales e iconográficas. 1999. Ed Laguna. Madrid.
16. Vesalius, A. De humanis corporis fabrica libri septem Basilea: Ex officina Joannis Oporini, 1543. Basilea.
17. Junqueira y Carneiro (1987). Histología Básica 3ª edición. Salvat editores. Barcelona, España. 544 pps.
18. Fisiopatología del cartílago articular. Manual de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT. Panamericana. 2004. Cap 13:128-41.
19. Gartner LP, Hiatt J. Atlas de Histología. McGraw-Hill. 2002. México.
20. Cugat R, Cuscó X, Seijas R, Álvarez P, Steinbacher G, Ares O, Wang-Saegusa A, García-Ballethó M. Biologic Enhancement of Cartilage Repair: The Role of Platelet-Rich Plasma and Other Commercially Available Growth Factors. Arthroscopy. 2015 Feb 7. PMID: 25670338
21. Nummenmaa E, Hämäläinen M, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. Effects of FGF-2 and FGF receptor antagonists on MMP enzymes, aggrecan, and type II collagen in primary human OA chondrocytes. Scand J Rheumatol. 2015 Mar 6:1-10 PMID: 25743336
22. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. World J Orthop. 2015 Jan 18;6(1):95-105. PMCID: PMC4303794.
23. Egsgaard LL, Eskehave TN, Bay-Jensen AC, Hoeck HC, Arendt-Nielsen L. Identifying specific profiles in patients with different degrees of painful knee osteoarthritis based on serological biochemical and mechanistic pain biomarkers: a diagnostic approach based on cluster analysis. Pain. 2015 Jan;156(1):96-107. PMID: 25599306
24. Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. J Cell Physiol. 2007;213:626-634. PMID:17786965
25. Chen C, Xie J, Rajappa R, Deng L, Fredberg J, Yang L. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α increase stiffness and impair contractile function of articular chondrocytes. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2015 Feb;47(2):121-9. PMCID: PMC4351355.
26. Trujillo E, Monfort J. Mecanismos de destrucción y reparación del cartílago. Manual SER de la artrosis. Batlle E, Benito P, Blanco FJ, Martín-Mola E (eds). Madrid. IM&C, 2002: 43-61.
27. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, Teichtahl AJ, Jones G, Ding C, Cicuttini FM. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Mar;16(3):337-42. PMID: 17698376
28. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. Int Orthop. 2015 Feb 26. PMID: 25716111
29. Carnes J, Stannus O, Cicuttini F, Ding C, Jones G. Knee cartilage defects in a sample of older adults: natural history, clinical significance and factors influencing change over 2.9 years. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Dec;20(12):1541-7. PMID: 22960091
30. Leyland KM, Hart DJ, Javaid MK, Judge A, Kiran A, Soni A, Goulston LM, Cooper C, Spector TD, Arden NK. The natural history of radiographic knee osteoarthritis: a fourteen-year population-based cohort study. Arthritis Rheum. 2012 Jul;64(7):2243-51. PMID: 22422507.

31. Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, Teichtahl AJ, Jones G, Ding C, Cicuttini FM. The natural history of cartilage defects in people with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Mar;16(3):337-42. PMID: 17698376
32. Ding C, Cicuttini F, Scott F, Cooley H, Boon C, Jones G. Natural history of knee cartilage defects and factors affecting change. *Arch Intern Med*. 2006. Mar 27;166(6):651-8. PMID: 16567605
33. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, Levy D. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1995 Oct;38(10):1500-5. PMID: 7575700
34. Atukorala I, Kwoh CK, Guermazi A, Roemer FW, Boudreau RM, Hannon MJ, Hunter DJ. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec 8. PMID: 25488799.
35. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, van Osch GJ, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Bloem JL, Nelissen RG, Huizinga TW, Kloppenburg M. Association of pain in knee osteoarthritis with distinct patterns of synovitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Mar;67(3):733-40. PMID: 25418977.
36. P. Benito-Ruiz. Artrosis. Etiopatogenia, epidemiología y clasificación. En: *Manual SER de las Enfermedades Reumatológicas*. 2004. Editorial Panamericana. Cap 55 pp 315-19.
37. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-1049. PMID: 3741515
38. Alvarez A La artrosis de rodilla y escalas para su evaluación. *AMC*. 2012. 16(6):1777-1790.
39. Williams VJ, Piva SR, Irrgang JJ, Crossley C, Fitzgerald GK. Comparison of reliability and responsiveness of patient-reported clinical outcome measures in knee osteoarthritis rehabilitation. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012. Aug;42(8):716-23. PMID: PMC3435439.
40. Escobar A, Quintana JM, Bilbao A, Azkárte J, Güenaga JI. Validation of the Spanish Version of the WOMAC Questionnaire for patients with hip or knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2002 Nov;21(6):466-71. PMID: 12447629
41. Ware JE Jr, Keller SD, Hatoum HT, Kong SX. The SF-36 Arthritis-Specific Health Index (ASHI): I Development and cross-validation of scoring algorithms. *Med Care*. 1999;37(5):40-50. PMID: 10335742
42. Davis AM, Perruccio AV, Canizares M, Hawker GA, Roos EM, Maillefert JF, Lohmander LS. Comparative, validity and responsiveness of the HOOS-PS and KOOS-PS to the WOMAC physical function subscale in total joint replacement for osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(7):843-7. PMID: 19215728
43. Rasmussen PS, Sorensen SE. Tibial condylar fractures: non-operative treatment of lateral compression fractures without impairment of knee-joint stability. *Injury*. 1973;4(3):265-71. PMID: 4717105
44. Singh-Ranger G. Patient and physician satisfaction with rofecoxib in osteoarthritis: results of the EVA survey. *Medical Research*. 2001;17(2):81-8. PMID: 11999146

45. Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999;26:38-45.
46. Disponible en http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/IndicesCuestionarios/correccion_WOMAC.pdf
47. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 May;12(5):389-99. PMID:15094138
48. Hmamouchi I, Allali F, Tahiri L, Khazzani H, Mansouri LE, Ali Ou Alla S, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Clinically important improvement in the WOMAC and predictor factors for response to non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritic patients: a prospective study. *BMC Res Notes*. 2012 Jan 23;5:58. PMID: 22269793
49. Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;45(4):384-91. PMID: 11501727
50. Wright RW Osteoarthritis classification scales: interobserver reliability and arthroscopic correlation. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Jul 16;96(14):1145-1151. PMID: PMC4083772
51. Kellgren JH, Lawrence JS Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502. PMID: PMC1006995
52. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1034-6. PMID: 18198197
53. Escala de Kellgren / Lawrence. Disponible en http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/IndicesCuestionarios/Kellgren_Lawrence.pdf.
54. Schiphof D, de Klerk BM, Kerkhof HJ, Hofman A, Koes BW, Boers M, Bierma-Zeinstra SM. Impact of different descriptions of the Kellgren and Lawrence classification criteria on the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1422-7. PMID: 21555325
55. Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Coward DB, Scott SM. The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-bearing radiograph of the knee. *J Bone Surg AM*. 1988;70-A:1479-83. PMID: 3198672
56. Fontboté R C, Nemtala U F, Contreras O O, Guerrero R. Proyección de Rosenberg en la evaluación radiológica de la osteoartrosis de rodilla. *Rev Med Chile*. 2008;136:880-884. PMID: 18949164
57. Damen J, Schiphof D, Wolde ST, Cats HA, Bierma-Zeinstra SM, Oei EH. Inter-observer reliability for radiographic assessment of early osteoarthritis features: the CHECK (cohort hip and cohort knee) study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jul;22(7):969-74. PMID: 24857977
58. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic

- joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):550-6. PMID: PMC3095747
59. Toivanen AT, Arokoski JP, Manninen PS, Heliövaara M, Haara MM, Tyrväinen E, Niemitukia L, Kröger H. Agreement between clinical and radiological methods of diagnosing knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;36(1):58-63. PMID: 17454937
60. Spahn G, Schiele R, Hofmann GO, Schiltenswolf M, Grifka J, Vaitl T, Schneider S, Liebers F, Klinger HM. The prevalence of radiological osteoarthritis in relation to age, gender, birth-year cohort, and ethnic origins. *Z Orthop Unfall*. 2011 Apr;149(2):145-52. PMID: 21243591
61. Cibere J, Zhang H, Thorne A, Wong H, Singer J, Kopec JA, Guermazi A, Peterfy C, Nicolaou S, Munk PL, Esdaile JM. Association of clinical findings with pre-radiographic and radiographic knee osteoarthritis in a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Dec;62(12):1691-8. PMID: 20665737
62. Sanghi D, Avasthi S, Mishra A, Singh A, Agarwal S, Srivastava RN. Is radiology a determinant of pain, stiffness, and functional disability in knee osteoarthritis? A cross-sectional study. *J Orthop Sci*. 2011 Nov;16(6):719-25. PMID: 21874334
63. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Nov;19(11):1270:85. PMID: 21907813
64. Hayashi D, Felson DT, Niu J, Hunter DJ, Roemer FW, Aliabadi P, Guermazi A. Pre-radiographic osteoarthritis changes are highly prevalent in the medial patella and medial posterior femur in older persons: Framingham OA study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Jan;22(1):76-83. PMID: 24185108
65. Spector TD, Cooper C. Radiographic assessment of osteoarthritis in population studies: whither Kellgren and Lawrence? *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Oct;1(4):203-206. PMID: 15449506
66. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann WM, Wright EA, McAlindon TE, Losina E. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 August;16(8):873-882. PMID: 18280757
67. Muñoz Gutierrez J. Atlas de mediciones radiográficas en ortopedia y traumatología. 2ª ed. 2011. McGraw Hill. México D.F.
68. Lim BW, Hinman RS, Wrigley TV, Bennel KL. Varus malalignment and its association with impairments and functional limitations in medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jul 15;59(7):935-42. PMID: 18576296
69. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, Wluka AE, Berry P, Urquhart DM. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):459-67. PMID: 19333985
70. Finn EJ, Alonso M. Magnetic Field. Physics, 5ª ed. Addison Wesley. Essex:1995. P. 569-585:690-711.
71. Weir J. Atlas de anatomía humana por técnicas de imagen. 2011. Elsevier. Madrid.
72. Gili J. 16 Curso de Introducción biofísica a la Resonancia Magnética. 2001. Capítulo 5.

73. Oleaga-Zufiría L, Lafuente-Martínez J Aprendiendo los fundamentos de la resonancia magnética. 2007. Ed. Panamericana. Capítulo 3.
74. Hani AF, Kumar D, Malik AS, Ahmad RM, Razak R, Kiflie A. Non-invasive and in vivo assessment of osteoarthritic articular cartilage: a review on MRI investigations. *Rheumatol. Int.* 2015 Jan;35(1):1-16. PMID: 24879325
75. Gonzalo-Delgado P Evaluación del cartílago articular con resonancia magnética. *Rev Chil Radiol.* 2009;15 Supl (1):39-44.
76. Figueroa D, Calvo R, Vaisman A, Carrasco MA, Moraga C, Delgado I. Knee chondral lesions: Incidence and correlation between arthroscopic and magnetic resonance findings. *Arthroscopy.* 2007;23(3):312-5. PMID: 17349476
77. Williams TG, Holmes AP, Bowes M, Vincent G, Hutchinson CE, Waterton JC, Maciewicz RA, Taylor CJ. Measurement and visualisation of focal cartilage thickness change by MRI in a study of knee osteoarthritis using a novel image analysis tool. *The British Journal of Radiology.* 2010. 83:940-948. PMCID: PMC3473735
78. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology.* 2004;232(2):592-8. PMID: 15215540
79. Cromer MS, Bourne RM, Fransen M, Fulton R, Wang SC. Responsiveness of quantitative cartilage measures over one year in knee osteoarthritis: Comparison of radiography and MRI assessments. *J Magn Reson Imaging.* 2014 Jan;39(1):103-9. PMID: 23580461
80. Netter FH. Atlas de anatomía humana. 4ª edición. Masson. Barcelona. 2007.
81. Driban JB, Price L, Lo GH, Pang J, Hunter DJ, Miller E, Ward RJ, Eaton CB, Lynch JA, McAlindon TE. Evaluation of bone marrow lesion volumen as a knee osteoarthritis biomarker – longitudinal relationships with pain and structural changes: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Res Ther.* 2013 Sep 10;15(5):R112. PMCID: PMC3978948
82. Lin W, Alizai H, Joseph GB, Srikkum W, Nevitt MC, Lynch JA, McCulloch CE, Link TM. Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Oct;21(10):1558-66. PMCID: PMC3874212
83. Urish KL, Keffalas MG, Durkin JR, Miller DJ, Chu CR, Mosher TJ. T2 texture index of cartilage can predict early symptomatic OA progression: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Oct;21(10):1550-7. PMCID: PMC3779506
84. Na H, Yan Z, Min S, Zhi-hong W, Jin J, Fei B, Wei M, Jin X, Bo J, Dong L, Zheng-yu J. T2 mapping of articular cartilage in knee osteoarthritis using a magnetic resonance staging. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2011 Apr;33(2):169-74. PMID: 21529445
85. Stahl R, Jain SK, Lutz J, Wyman BT, Le Graverand-Gastineau MP, Vignon E, Majumdar S, Link TM. Osteoarthritis of the knee at 3.0 T: comparison of a quantitative and a semi-quantitative score for the assessment of the extent of cartilage lesion and bone marrow edema pattern in a 24-month longitudinal study. *Skeletal Radiol.* 2011 Oct;40(10):1315-27. PMCID: PMC3346275

86. Balamoody S, Williams TG, Waterton JC, Bowes M, Hodgson R, Taylor CJ, Hutchinson CE. Comparison of 3T MR scanners in regional cartilage-thickness analysis in osteoarthritis: a cross-sectional multicenter, multivendor study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R202. PMID: PMC2991039
87. Hunter DJ, Bowes MA, Eaton CB, Holmes AP, Mann H, Kwok CK, Maciewicz RA, Samuels J, Waterton JC. Can cartilage loss be detected in knee osteoarthritis (OA) patients with 3-6 months' observation using advanced image analysis of 3T MRI? *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 May;18(5):677-83. PMID: 20219688
88. Eckstein F, Yang M, Guermazi A, Roemer FW, Hudelmaier M, Picha K, Baribaud F, Wirth W, Felson DT. Reference values and Z-scores for subregional femorotibial cartilage thickness--results from a large population-based sample (Framingham) and comparison with the non-exposed Osteoarthritis Initiative reference cohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Oct;18(10):1275-83. PMID: PMC2982217
89. Le Graverand MP, Buck RJ, Wyman BT, Vignon E, Mazzuca SA, Brandt KD, Piperno M, Charles HC, Hudelmaier M, Hunter DJ, Jackson C, Kraus VB, Link TM, Majumdar S, Prasad PV, Schnitzer TJ, Vaz A, Wirth W, Eckstein F. Change in regional cartilage morphology and joint space width in osteoarthritis participants versus healthy controls: a multicentre study using 3.0 Tesla MRI and Lyon-Schuss radiography. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):155-62. PMID: 19103634
90. Cromer MS, Bourne RM, Fransen M, Fulton R, Wang SC. Responsiveness of quantitative cartilage measures over one year in knee osteoarthritis: Comparison of radiography and MRI assessments. *J Magn Reson Imaging.* 2014 Jan;39(1):103-9. PMID: 23580461
91. Eckstein F, Nevitt M, Gimona A, Picha K, Lee JH, Davies RY, Dreher D, Benichou O, Le Graverand MP, Hudelmaier M, Maschek S, Wirth W; Osteoarthritis Initiative Investigators Group. Rates of change and sensitivity to change in cartilage morphology in healthy knees and in knees with mild, moderate, and end-stage radiographic osteoarthritis: results from 831 participants from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Mar;63(3):311-9. PMID: PMC3106126
92. Eckstein F, Maschek S, Wirth W, Hudelmaier M, Hitzl W, Wyman B, Nevitt M, Le Graverand MP; OAI Investigator Group. One year change of knee cartilage morphology in the first release of participants from the Osteoarthritis Initiative progression subcohort: association with sex, body mass index, symptoms and radiographic osteoarthritis status. *Ann Rheum Dis.* 2009 May;68(5):674-9. PMID: PMC2976866
93. Wirth W, Hellio Le Graverand MP, Wyman BT, Maschek S, Hudelmaier M, Hitzl W, Nevitt M, Eckstein F; OAI Investigator Group. Regional analysis of femorotibial cartilage loss in a subsample from the Osteoarthritis Initiative progression subcohort. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009 Mar;17(3):291-7. PMID: PMC2778007
94. Joseph GB, McCulloch CE, Nevitt MC, Heilmeyer U, Nardo L, Lynch JA, Liu F, Baum T, Link TM. A reference database of cartilage 3 T MRI T2 values in knees without diagnostic evidence of cartilage degeneration: data from the

- osteoarthritis initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Feb 11. pii: S1063-4584(15)00047-3. PMID: 25680652
95. Bucknor MD, Nardo L, Joseph GB, Alizai H, Srikhun W, Nevitt MC, Lynch JA, McCulloch CE, Link TM Association of cartilage degeneration with four year weight gain - 3T MRI data from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis Cartilage. 2015 Jan 12. pii: S1063-4584(15)00003-5. PMID: 25591445
96. Kumar D, Souza RB, Subburaj K, MacLeod TD, Singh J, Calixto NE, Nardo L, Link TM, Li X, Lane NE, Majumdar S. Are There Sex Differences in Knee Cartilage Composition and Walking Mechanics in Healthy and Osteoarthritis Populations? Clin Orthop Relat Res. 2015 Feb 26. PMID: 25716211.
97. McNicholas MJ, Brooksbank AJ, Walker CM. Observer agreement analysis of MRI grading of knee osteoarthritis. J R Coll Surg Edinb. 1999 Feb;44(1):31-3. PMID:10079665
98. Krampla W, Roesel M, Svoboda K, Nachbagauer A, Gschwantler M, Hruby W. MRI of the knee: how do field strength and radiologist's experience influence diagnostic accuracy and interobserver correlation in assessing chondral and meniscal lesions and the integrity of the anterior cruciate ligament? Eur Radiol. 2009 Jun;19(6):1519-28. PMID:19184034
99. Park HJ, Kim SS, Lee SY, Park NH, Park JY, Choi YJ, Jeon HJ. A practical MRI grading system for osteoarthritis of the knee: association with Kellgren-Lawrence radiographic scores. Eur J Radiol. 2013 Jan;82(1):112-7. PMID:23107172
100. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Hirko K, Menashe L, Reichmann WM, Losina E. Responsiveness and reliability of MRI in knee osteoarthritis: a meta-analysis of published evidence. Osteoarthritis Cartilage. 2011 May;19(5):589-605. PMID:PMC3625963
101. Pendleton A, Arden N, Dougados M, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Cluzeau F, Cooper C, Dieppe PA, Günther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis PM, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Mola EM, Pavelka K, Serni U, Swoboda B, Verbruggen AA, Weseloh G, Zimmermann-Gorska I. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2000;59:936-44. PMID: PMC1753053
102. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; .. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2003 Dec;62(12):1145-55. PMID: PMC1754382
103. Blanco FJ; Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología (SER). Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. Reumatol Clin. 2005;1(1):38-48. PMID: 21794235
104. Lapane KL, Yang S, Driban JB, Liu SH, Dubé CE, McAlindon TE, Eaton CB. Effects of prescription nonsteroidal antiinflammatory drugs on symptoms and

- disease progression among patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):724-32. PMID: PMC4342290
105. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B, Ayral X, Guerin C, Noel E, Thomas P, Fautrel B, Mazieres B, Dougados M. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of knee. Results of a multicenter, randomised, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42:475-82. PMID: 10088770
106. Morgado I, Pérez AC, Moguel M, Pérez-Bustamante FJ, Torres LM. Guía de manejo clínico de la artrosis de cadera y rodilla. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12:289-302.
107. Chard J Osteoarthritis: clinical evidence. A compendium of the best evidence for effective health care. Londres: BMJ Publishing Group, 2002. p.1212-37.
108. Herrero-Beaumont Cuenca G., De la Cruz Tapiador C. Guías europeas en el tratamiento de la artrosis. *Arthros.* Vol II num 1. 2005 pp 27-33.
109. Felson DT. Osteoarthritis: priorities for osteoarthritis research: much to be done. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Aug;10(8):447-8. PMID: 24846498
110. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekken I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, da Silva JA, de la Torre J, Zanolli G, Vliet Vlieland TP; EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jul;72(7):1125-35. PMID: 23595142.
111. Conaghan PG, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma JW Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug;73(8):1442-5. PMID: 24625626
112. Haraoui B, Raynauld BH. Intra-articular therapy in osteoarthritis. Tsokos GC, editor. *Modern therapeutics in rheumatic diseases.* Totowa, NJ: Humana Press; 2001. P.193-200
113. Gossec L, Dougados M.. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis.* May 2004;63(5):478-482. PMID: PMC1755011
114. Balazs EA, Hogberg B, Laurent TC. The biological activity of hyaluron sulfuric acid. *Acta Physiol Scand.* 1951 Aug 25;23(2-3):168-78. PMID: 14868516
115. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in sinovial fluid. Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritis human fluids. *Arthritis Rheum.* 1967 Aug;10(4):357-76. PMID: 6046018
116. Stafford CT, Niedermeier W, Holley HL, Pigman W. Studies on the concentration and intrinsic viscosity of hyaluronic acid in sinovial fluids of patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* Mar 1964; 23(2): 152-157. PMID: PMC1010360
117. Balazs EA, Delinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993 Aug;39:3-9. PMID: 8410881
118. Balazs E. The physical properties of sinovial fluid and the specific role of hyaluronic acid. *Disorders of the knee.* JB Lippincott; 1982. P. 61-74.
119. Belcher C, Yaqub R, Fawthrop F, Bayliss M, Doherty M. Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans and

- hyaluronan in arthritic and normal knees. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1997; 56:299-307. PMID: PMC1752377
120. Tanimoto K, Ohno S, Fujimoto K, Honda K, Ijuin C, Tanaka N, Doi T, Nakahara M, Tanne K. Proinflammatory cytokines regulate the gene expression of hyaluronic acid synthetase in cultured rabbit synovial membrane cells. *Connect Tissue Res.* 2001;42(3):187-95. PMID: 11913490
121. Ishida O, Tanaka Y, Morimoto I, Takigawa M, Eto S. Chondrocytes are regulated by cellular adhesion through CD44 and hyaluronic acid pathway. *J Bone Miner Res* 1997 Oct;12(10):1657-63. PMID: 9333126
122. Moreland LW Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54-67. PMID: PMC165033
123. Peña Ede L, Sala S, Rovira JC, Schmidt RF, Belmonte C. Elastoviscous substances with analgesic effects on joint pain reduce stretch-activated ion channel activity in vitro. *Pain.* 2002 Oct;99(3):501-8. PMID: 12406526
124. Stöve J, Gerlach C, Huch K, Günther KP, Puhl W, Scharf HP. Effects of hyaluronan on proteoglycan content of osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Journal of Orthopaedic Research.* 2002 May;20(3):551-555. PMID: 12038630
125. Punzi L, Schiavon F, Cavasin F, Ramonda R, Gambari PF, Todesco S. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol.* 1989 May-Jun;7(3):247-50. PMID: 2547540
126. Sato H, Takahashi T, Ide H, Fukushima T, Tabata M, Sekine F, Kobayashi K, Negishi M, Niwa Y. Antioxidant activity of synovial fluid, hyaluronic acid, and two subcomponents of hyaluronic acid. Synovial fluid scavenging effect is enhanced in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1988 Jan;31(1):63-71. PMID: 3345232
127. Elmorsy S, Funakoshi T, Sasazawa F, Todoh M, Tadano S, Iwasaki N. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Oct. 1063-4584. PMID: 24185110
128. Peyron JG A new approach to the treatment of osteoarthritis: viscosupplementation. *Osteoarthritis Cartilage.* 1993 Apr;1(2):85-7. PMID: 8886083
129. Balazs EA Viscosupplementation for treatment of osteoarthritis: from initial discovery to current status and results. *Surg Technol Int.* 2004;12:278-89. PMID: 15455338
130. Vitanzo PC Jr, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? *Am J Orthop* 2006 Sep;35(9):421-8. PMID: 17036778
131. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Berenbaum F, Maasalu K, Berenbaum F. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 May-Jun;29(3): 527-35. PMID: 21722501
132. Khanasuk Y, Dechmaneenin T, Tanavalee A. Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-ml injection of hylan G-F 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: a preliminary study. *J Med Assoc Thai.* 2012 Oct;95 Suppl 10:S92-7. PMID: 23451445

133. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacobelli G, Chevalier X, Rannou F, Rovati LC, Maheu E. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1454-60. PMID: PMC3414228
134. Zóboli AA, de Rezende MU, de Campos GC, Pasqualin T, Frucchi R, de Camargo OP. Prospective randomized clinical trial: single and weekly viscosupplementation. *Acta Ortop Bras*. 2013;21(5):271-5. PMID: PMC3874997
135. Zhang H, Zhang K, Zhang X, Zhu Z, Yan S, Sun T, Guo A, Jones J, Steen RG, Shan B, Zhang J, Lin J. Comparison of two hyaluronic acid formulations for safety and efficacy (CHASE) study in knee osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, 26-week non-inferiority trial comparing Durolane to Artz. *Arthritis Res Ther*. 2015 Mar 10;17(1):51. PMID: PMC4391669
136. Guideline on clinical investigation of medical products used in the treatment of osteoarthritis. Committee for Proprietary Medicinal Products, The European Agency for the evaluation of Medicinal Products. 2010. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003440.pdfhuman/ewp/078497en.pdf
137. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis (OA). Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/2199dft.doc>
138. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833-40. PMID: 3068365
139. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):292-8. PMID: 11822921
140. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Hyaluronic acid in knee osteoarthritis: preliminary results using a four months administration schedule. *Int J Rheum Dis*. 2015 May 5. PMID: 25944257
141. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RA. No difference between intra-articular injection of hyaluronic Acid and placebo for mild to moderate knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind trial. *J Arthroplasty*. 2015 May;30(5):754-7. PMID: 25548079
142. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1704-11. PMID: 19950318
143. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP, Zummer M. The role of viscosupplementation with hylan GF-20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan GF-20 alone, hylan GF-20 with non-steroidal anti-

- inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage*. 1995 Dec;3(4):213-25. PMID: 8689457
144. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jan 6;162(1):46-54. PMID: 25560713.
145. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med*. 2015 Mar;43(3):734-44. PMID: 24866892
146. Wang F, He X. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015 Feb;9(2):493-500. PMCID: PMC4280939
147. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Apr;43(5):593-9. PMID: 24216297
148. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013 Sep 1;6:57-63. PMCID: PMC3767581
149. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7;157(3):180-91. PMID: 22868835
150. Colen S, van den Bekerom MP, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *Biodrugs* 2012 Aug 1;26(4):257-68. PMID: 22734561
151. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis: meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Un 19(6):611-9. PMID: 21443958
152. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009 Dec 15;61(12):1704-11. PMID: 19950318
153. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, Jüni P, Trelle S. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1410-8. PMID: 18050181
154. Campbell J, Bellamy N, Gee T. Differences between systematic reviews / meta-analyses of hyaluronic acid / hyaluronan / hylan in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Dec;15(12):1424-36. PMID: 17448701
155. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2005 Apr 12;172(8):1039-43. PMCID: PMC556045

156. Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Mar;86-A(3):538-45. PMID: 14996880
157. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA.* 2003 Dec 17;290(23):3115-21. PMID: 14679274
158. Anandacoomarasamy A, Bagga H, Ding C, Burkhardt D, Sambrook PN, March LM. Predictors of clinical response to intraarticular Hylan injections -- a prospective study using synovial fluid measures, clinical outcomes, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2008 Apr;35(4):685-90. PMID: 18278831
159. Wang Y, Hall S, Hanna F, Wluka AE, Grant G, Marks P, Feletar M, Cicuttini FM. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Aug 24;12:195. PMCID: PMC3201041
160. van Tiel J, Reijman M, Bos PK, Hermans J, van Buul GM, Bron EE, Klein S, Verhaar JA, Krestin GP, Bierma-Zeinstra SM, Weinans H, Kotek G, Oei EH. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) shows no change in cartilage structural composition after viscosupplementation in patients with early-stage knee osteoarthritis. *PLoS One.* 2013 Nov 6;8(11):e79785. PMCID: PMC3819245
161. Chareancholvanich K, Pornrattanamaneewong C, Narkbunnam R. Increased cartilage volume after injection of hyaluronic acid in osteoarthritis knee patients who underwent high tibial osteotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Jun;22(6):1415-23. PMCID: PMC4028547
162. Hamburger MI, Lakhanpal S, Mooar PA, Oster D. Intra-articular hyaluronans: a review of product-specific safety profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2003 Apr;32(5):296-309. PMID: 12701040
163. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol.* 1998 Nov;25(11):2203-12. PMID: 9818665
164. Disla E, Infante R, Fahmy A, Karten I, Cuppari GG. Recurrent acute calcium pyrophosphate dihydrate arthritis following intraarticular hyaluronate injection. *Arthritis Rheum* 1999 Jun;42(6):1302-3. PMID: 10366130
165. Bernadeau C, Bucki B, Lioté F. Acute arthritis after intra-articular hyaluronate injection: onset of effusions without cristal. *Ann Rheum Dis.* 2001 May; 60 (5).518-20. PMCID: PMC1753628
166. Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Sep;84-A(9):1619-23. PMID: 12208919
167. McCarrel TM, Mall NA, Lee AS, Cole BJ, Butty DC, Fortier LA. Considerations for the use of platelet-rich plasma in Orthopedics. *Sports Med.* 2014 Aug;44(8):1025-36. PMID: 24760591
168. Cowan WM Viktor Hamburger and Rita Levi-Montalcine: the path to the discovery of nerve growth factor. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:551-600. PMID: 11283321

169. Cohen S Origins of growth factors: NGF and EGF. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1038:98-102. PMID: 15838103
170. Sánchez M. El plasma rico en plaquetas: ¿Una moda o una realidad? *Archivos de medicina del deporte: revista de la Federación Española de Medicina del Deporte y la Confederación Iberoamericana de Medicina del Deporte.* 2010. 138: 252-254.
171. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1648-53. PMID: 14523300
172. Lozano ML Fisiología de la hemostasia. En: Moraleda JM, editor. *Pregrado de Hematología 3ª ed.* Madrid: Luzán 5, S.A.; 2011. P. 517-535.
173. Wroblewski AP, Mejia HA, Wright VJ. Application of platelet-rich plasma to enhance tissue repair. *Oper Tech Orthop* 2010;20:98-105.
174. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas. 2013 Disponible en <http://www.Aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>.
175. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91:4-15. PMID: 14691563
176. Rodríguez J, Palomar MA, Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial.* 2012. 34(1):8-17.
177. George JN Platelets. *Lancet.* 2000.; 355:1531-9. PMID: 10801186
178. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, Sangiorgi L, Cenacchi A, Del Vento AM, Meotti C, Bertoja AZ, Giardino R, Fornasari PM, Mercuri M, Picci P. Platelet-derived growth factor enhance proliferation of human stomal stem cells. *Biomaterials.* 2003;24:3095-100. PMID: 12895582
179. Marx RE Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:489-96. PMID: 15085519
180. Peñarrocha M Factores de crecimiento proteínas que influyen en el crecimiento óseo: aplicaciones en implantología oral. *Periodoncia:* 2001;11:205-16.
181. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. *J Orthop Trauma.* 2008;22:432-8. PMID: 18594311
182. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor, age, sex and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg.* 2002;30:97-102. PMID: 12069512
183. Kaux JF, Le Goff C, Seidel L, Péters P, Gothot A, Albert A, Crielaard JM. Comparative study of five techniques of preparation of platelet-rich plasma. *Pathol Biol (Paris).* 2011 Jun;59(3):157-60. PMID: 19481375
184. Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. The type of platelet-rich plasma may influence the safety of the approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Jul;22(7):1708-9. PMID: 22569632
185. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010 Feb;26(2):269-78. PMID: 20141991

186. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: A review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:147e-59e. PMID: 17051095
187. Keszy L, Kopczyński P, Baszczuk A, Kopczyński Z. Methods of preparation of the platelet-rich plasma used in medicine as an accelerator of tissue regeneration. *Pol Merkur Lekarski*. 2014 Apr;36(214):283-6. PMID: 24868905
188. Santa-Coloma E. La actualidad del plasma rico en plaquetas en traumatología del deporte. *Revista de la asociación argentina de traumatología del deporte*. 2011. 18(1):30-43.
189. Edwards SG, Calandruccio JH. Autologous blood injection for refractory lateral epicondylitis. *J Hand Surg*. 2003;28(2):272-278. PMID: 12671860
190. Barrett S. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry today*. 2004;17:37-42.
191. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 29;4:CD010071. PMID: 24782334
192. Krüger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res*. 2012. Jun;30(6):845-52. PMID: 22058056
193. Pereira RC, Scaranari M, Benelli R, Strada P, Reis RL, Cancedda R, Gentili C. Dual effect of platelet lysate on human articular cartilage: a maintenance of chondrogenic potential and a transient proinflammatory activity followed by an inflammation resolution. *Tissue Eng Part A*. 2013 Jun;19(11-12):1476-88. PMID: 23360471
194. Beitzel K, McCarthy MB, Cote MP, Apostolakis J, Russell RP, Bradley J, ElAttrache NS, Romeo AA, Arciero RA, Mazzocca AD. The effect of ketorolac tromethamine, methylprednisolone, and platelet-rich plasma on human chondrocyte and tenocyte viability. *Arthroscopy*. 2013 Jul;29(7):1164-74. PMID: 23809450
195. Torrero JL, Aroles F, Ferrer D. Treatment of knee chondropathy with platelet rich plasma. Preliminary results at 6 months of follow-up with only one injection. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Apr-Jun;26(2 Suppl 1):71S-78S. PMID: 23648201
196. Say F, Gürlü D, Yener K, Bülbül M, Malkoc M. F Platelet-rich plasma injection is more effective than hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2013;80(4):278-283. PMID: 24119476
197. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med*. 2013 Feb;41(2):356-64. PMID: 23299850
198. Raeissadat SA, Rayegani SM, Babaee M, Ghorbani E. The effect of platelet-rich plasma on pain, function, and quality of life of patients with knee osteoarthritis. *Pain Res Treat*. 2013;2013:165967. PMCID: PMC3872432
199. Rayegani SM, Raeissadat SA, Taheri MS, Babaee M, Bahrami MH, Eliaspour D, Ghorbani E. Does intra articular platelet rich plasma injection improve function, pain and quality of life in patients with osteoarthritis of the knee?

- A randomized clinical trial. *Orthop Rev (Pavia)*. 2014 Sep 18;6(3):5405. PMID: PMC4195987
200. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012 Oct;20(10):2082-91. PMID: 22203046
201. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015 Aug 2. PMID: 26233594
202. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie-Harris D, Gandhi R, Takhar K, Lum G, Chahal J. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy*. 2013 Dec;29(12):2037-48. PMID: 24286802
203. Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Mar; 95(3):562-75. PMID: 24291594
204. Anitua E, Sánchez M, Aguirre JJ, Prado R, Padilla S, Orive G. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2014 Aug;30(8):1006-17. PMID: 24996872
205. Tietze DC, Geissler K, Borchers J. The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review. *Phys Sportsmed*. 2014 May;42(2):27-37. PMID: 24875970
206. Jayabalan P, Hagerty S, Cortazzo MH. The use of platelet-rich plasma for the treatment of osteoarthritis. *Phys Sportsmed*. 2014 Sep;42(3):53-62. PMID: 25295767
207. Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2014 Nov 21. PMID: 25416198
208. Riboh JC, Saltzman BM, Yanke AB, Fortier L, Cole BJ. Effect of Leukocyte Concentration on the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2015 Apr 29. pii: 0363546515580787. PMID: 25925602
209. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr, Cole BJ, Verma NN. Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. *Arthroscopy*. 2015 May 18. pii: S0749-8063(15)00257-1. PMID: 25998016
210. Lai LP, Stitik TP, Foye PM, Georgy JS, Patibanda V, Chen B. Use of Platelet Rich Plasma in Intra-Articular Knee Injections for Osteoarthritis: A Systematic Review. *PM R*. 2015 Jun;7(6):637-48. PMID: 25687110
211. Halpern B, Chaudhury S, Rodeo SA, Hayter C, Bogner E, Potter HG, Nguyen J. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med*. 2013 May;23(3):238-9. PMID: 23238250

212. Hart R, Safi A, Komzák M, Jajtner P, Puskeiler M, Hartová P. Platelet-rich plasma in patients with tibiofemoral cartilage degeneration. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2013 Sep;133(9):1295-301. PMID: 23736793
213. Zhu Y, Yuan M, Meng HY, Wang AY, Guo QY, Wang Y, Peng J. Basic science and clinical application of platelet-rich plasma for cartilage defects and osteoarthritis: a review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Nov;21(11):1627-37. PMID: 23933379
214. Smyth NA, Murawski CD, Fortier LA, Cole BJ, Kennedy JG. Platelet-rich plasma in the pathologic processes of cartilage: review of basic science evidence. *Arthroscopy.* 2013 Aug;29(8):1399-409. PMID: 23669235
215. Pourcho AM, Smith J, Wisniewski SJ, Sellon JL. Intraarticular platelet-rich plasma injection in the treatment of knee osteoarthritis: review and recommendations. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014 Nov;93(11 Suppl 3):S108-21. PMID: 24879553
216. Toda Y, Tsukimura N A comparison of intra-articular hyaluronan injection accuracy rates between three approaches based on radiographic severity of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Sep;16(9):980-5. PMID: 18339561
217. Cubukçu D, Ardiç F, Karabulut N, Topuz O. Hylan G-F 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol.* 2005 Aug;24(4):336-41. PMID: 15599642
218. Anandacoomarasamy A, Bagga H, Ding C, Burkhardt D, Sambrook PN, March LM. Predictors of clinical response to intraarticular Hylan injections - a prospective study using synovial fluid measures, clinical outcomes, and magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 2008 Apr;35(4):685-90. PMID: 18278831
219. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct;26(5):910-3. PMID: 19032827
220. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010 Apr;18(4):472-9. PMID: 19838676
221. Jørgensen A, Stengaard-Pedersen K, Simonsen O, Pfeiffer-Jensen M, Eriksen C, Bliddal H, Pedersen NW, Bødtker S, Hørslev-Petersen K, Snerum LØ, Egund N, Frimer-Larsen H. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jun;69(6):1097-102. PMID: 20447955
222. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010 Dec;89(12):961-9. PMID: 21403592
223. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Balletbó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Mar;131(3):311-7. PMID: 20714903

224. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Apr;19(4):528-35. PMID: 20740273
225. Li M, Zhang C, Ai Z, Yuan T, Feng Y, Jia W. Therapeutic effectiveness of intra-knee-articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011 Oct;25(10):1192-6. PMID: 22069972
226. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, Gimeno M, Herrero-Beaumont G. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1957-62. PMCID: PMC3184238
227. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011 Nov;27(11):1490:501. PMID: 21831567
228. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health.* 2012 Mar;4(2):162-72. PMCID: PMC3435904
229. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012 May;91(5):411-7. PMID: 22513879
230. Borrás-Verdera A, Calcedo-Bernal V, Ojeda-Levenfeld J, Clavel-Sainz C. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of 2% hyaluronic acid plus mannitol in knee osteoarthritis over a 6-month period. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2012 Jul-Aug;56(4):274-80. PMID: 23594845
231. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2012 Aug;28(8):1070-8. PMID: 22840987
232. Khanasuk Y, Dechmanee N, Tanavalee A. Prospective randomized trial comparing the efficacy of single 6-ml injection of hylan G-F 20 and hyaluronic acid for primary knee arthritis: a preliminary study. *J Med Assoc Thai.* 2012 Oct;95 Suppl 10:S92-7. PMID: 23451445
233. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Nov 23;13:229. PMCID: PMC3532098
234. Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, De Biasi G, Ciuffreda M. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma,

- intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012 Dec;40(12):2822-7. PMID: 23104611
235. Vincent HK, Montero C, Conrad BP, Horodyski M, Connelly J, Martenson M, Seay AN, Vincent KR. "Functional pain", functional outcomes, and quality of life after hyaluronic acid intra-articular injection for knee osteoarthritis. *PM R.* 2013 Apr;5(4):310-8. PMID: 23416148
236. Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 Jul;23(5):573-80. PMID: 23412170
237. Heisel J, Kipshoven C. Safety and efficacy findings from a non-interventional study of a new hyaluronic acid/sorbitol formulation (GO-ON® Matrix) for intra-articular injection to relieve pain and disability in osteoarthritis patients. *Drug Res (Stuttg).* 2013 Sep;63(9):445-9. PMID: 23599036
238. Vaquerizo V, Plasencia MÁ, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, Anitua E. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2013 Oct;29(10):1635-43. PMID:24075613
239. Palmieri B, Rottigni V, Iannitti T. Preliminary study of highly cross-linked hyaluronic acid-based combination therapy for management of knee osteoarthritis-related pain. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:7-12. PMCID: PMC3544341
240. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, Marcacci M, Kon E. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2015 May 7. PMID: 25952818
241. Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *J Pain Res.* 2015 May 7;8:217-28. PMID: 26005358

Capítulo 10. ANEXOS.

Anexo I.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN ESTUDIO CLÍNICO.

A. - Título del Estudio: Plan de Tesis Doctoral. Valoración clínica y radiológica de la gonartrosis.

B. - Apellido y Nombre del Director del Proyecto o Plan: David Buendía López.

D Información al participante o representante legal:

1.- Objetivos del estudio: Comparar la eficacia de distintos tratamientos utilizados actualmente en el arsenal terapéutico de la artrosis de rodilla.

2.- Criterios de Selección : Cumplir criterios diagnósticos para artrosis de rodilla.

3.- Declaración de la voluntariedad de participar y de retirarse cuando lo considere. D.....he sido informado/a suficientemente de la actuación que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para participar en este estudio clínico. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

4.- Características y Metodologías del estudio: Dahe sido informado de la duración del estudio, del procedimiento que se va a realizar, consistente en comparar los datos relativos a mi enfermedad con el de otros pacientes de cara a valorar la eficacia de distintos tratamientos utilizados en el manejo de la artrosis de rodilla; y de cuantas dudas me han surgido, entendiéndolo por mi parte los beneficios potenciales que pueden derivarse de los datos obtenidos de este estudio, habiéndome informado de la posibilidad de acceso irrestricto por mi parte a los resultados obtenidos.

5.- Queda garantizada la confidencialidad y anonimato de los resultados obtenidos tanto durante la recogida como en el manejo posterior.

6.- La aceptación para la participación en este estudio se realizará sin solicitar tipo alguno de gratificación al inicio, durante el estudio, al final del mismo o durante la fase de tratamiento de datos.

En Caravaca de la Cruz, a

Paciente.

Anexo II.

 Sociedad Española de Reumatología	Datos personales:
CONSENTIMIENTO INFORMADO	REUMATOLOGIA
ACTUACIÓN: INYECCIONES INTRAARTICULARES DE ACIDO HIALURÓNICO	

¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

1. Descripción de la actuación

-En qué consiste: en administrarle un producto denominado ácido hialurónico en el interior de la articulación. Habitualmente se realizará el en forma de ciclos de tres o cinco inyecciones con una frecuencia semanal.

-¿Qué es el ácido hialurónico?: Es un componente natural del cartílago articular y del líquido sinovial que se encuentra descendido en la artrosis y cuya administración puede mejorar los síntomas de esta enfermedad y retrasar la evolución de la misma.

-¿Cómo se realiza: Tras la correspondiente limpieza de la piel con un producto desinfectante, se introduce el preparado dentro de la articulación utilizando una aguja fina. En manos expertas, la actuación no suele causar más que una ligera molestia.

-Cuánto dura: El tiempo de administración no suele durar mas de cinco minutos, en los que se incluyen la limpieza de la piel y la inyección.

2. Qué objetivos persigue

Dado que existe una enfermedad degenerativa de su cartílago articular asociado, en parte, a un defecto en la síntesis de ácido hialurónico, se pretende frenar dicha patología administrando este producto en el lugar donde se ha producido la lesión.

¿QUÉ RIESGOS TIENE?

1. Riesgos generales:

En general, la inyección articular de ácido hialurónico no suele presentar complicaciones. En casos aislados se puede producir dolor en el punto de inyección o en la articulación que se resuelve espontáneamente. Ocasionalmente se observa un ligero brote inflamatorio relacionado con una reacción de la sinovial al producto inyectado que se resuelve en pocos días sin secuelas. La complicación mas grave, aunque muy rara si se respetan las condiciones de asepsia citadas, es la infección local. En el supuesto que note que el estado de su articulación empeora o aparece fiebre o signos que sugieran infección local deberá acudir lo antes posible a su reumatólogo o a un servicio médico.

2. Riesgos personalizados y profesionales:

Además de los riesgos anteriormente citados por la/s enfermedad/es que padece puede presentar otras complicaciones personales y para el ejercicio de su profesión

.....

3. Beneficios de la actuación a corto y medio plazo:

La inyección intraarticular de ácido hialurónico suele provocar una mejoría del dolor y de la rigidez articular, aunque sus potenciales efectos beneficiosos sobre el deterioro del cartílago se notan a mas largo plazo.

¿QUÉ OTRAS ALTERNATIVAS HAY?

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos vía general, bien oral o intramuscular es una alternativa y las infiltraciones intraarticulares de corticoides, aunque el efecto de estos solamente es sintomático y de menor duración que con el ácido hialurónico que le proponemos.

¿NOS AUTORIZA?

Por este documento solicitamos su autorización para realizarle la actuación y/o prueba, y usar imágenes e información de su Historia Clínica con fines docentes o científicos. Su anonimato será respetado.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda sobre su enfermedad, no dude en preguntarnos. Le atenderemos con mucho gusto. Le informamos que tiene derecho a revocar su decisión y retirar su consentimiento.

1. Relativo al paciente:

D./D.^a con D.N.I.

He sido informado/a suficientemente de la actuación que se me va a realizar, explicándome sus riesgos, complicaciones y alternativas; la he comprendido y he tenido el tiempo suficiente para valorar mi decisión. Por tanto, estoy satisfecho/a con la información recibida. Por ello, doy mi consentimiento para que se me realice dicha actuación por el médico responsable y/o médico residente supervisado por facultativo especialista. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno, sin que esta decisión repercuta en mis cuidados posteriores.

Autoriza SI ☐ NO ☐ para utilizar material gráfico e información de su Historia Clínica SI ☐ NO ☐ relativa a su enfermedad con fines docentes y científicos.

Firma del paciente
/.....

Fecha:...../.....

Menor de 12 a 15 años "Yo,, de años de edad, he sido informado de manera adecuada y suficiente acerca del tratamiento/intervención que el médico quiere realizar con el fin de mejorar mi enfermedad (o de diagnosticar lo que padezco)."

Firma del paciente

Fecha:/...../.....

2. Relativo al médico:

Dr./Dra. he informado al paciente y/o al tutor o familiar del objeto y naturaleza de la actuación que se le va a realizar explicándole los riesgos, complicaciones y alternativas posibles.

Firma del médico

Fecha:/...../.....

3. Relativo a los familiares y tutores:

El paciente D./Dña. no tiene capacidad para decidir en este momento.

D./D.^a con D.N.I.

y en calidad de he sido informado/a suficientemente de la actuación que se me va a realizar. Por ello, doy expresamente mi consentimiento. Mi aceptación es voluntaria y puedo retirar este consentimiento cuando lo crea oportuno.

Firma del tutor o familiar

Fecha:/...../.....

Anexo III.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL TRATAMIENTO MÉDICO MEDIANTE LA APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO

La presente conformidad se solicita al objeto de dar cumplimiento a lo establecido en el artículo 10.6 de la ley General de Sanidad 14/86 (B.O.E.) nº 102/29-4-86.

1. PROCEDIMIENTO.

Consiste en la aplicación de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF) localmente o mediante infiltración intra-articular.

Para su preparación se realiza una extracción sanguínea, se centrifuga la sangre produciéndose la separación de sus componentes y se obtiene el plasma rico en factores de crecimiento (PRGF).

Esta fracción de plasma con alto contenido en plaquetas es activada con cloruro cálcico al 10% y es aplicada por los cirujanos mediante infiltración intra-articular y/o lo cal en el lugar de la lesión, pre-intervención y/o post-intervención según protocolo de tres fases.

2. APLICACIÓN.

La aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) será llevada a cabo de forma protocolizada y siguiendo todas las normas sanitarias existentes.

3. EFECTOS DEL PRGF

Investigaciones realizadas en los últimos años han aportado evidencias experimentales y clínicas que demuestran que los factores de crecimiento favorecen la regeneración tisular.

Las plaquetas poseen en su interior factores de crecimiento, proteínas que pueden acelerar los procesos de curación de los tejidos. Al activar las plaquetas con el cloruro cálcico, se liberan estos factores que se encuentran en los gránulos alfa de las plaquetas al tejido donde se han aplicado.

Aunque no se puede descartar absolutamente algún efecto adverso, experiencias previas han demostrado que se trata de un método seguro.

Con esta técnica se aplica plasma del propio paciente y no existe el riesgo de reacciones inmunológicas a su aplicación.

La obtención y aplicación del PRGF se realiza bajo estrictas condiciones de asepsia, minimizando el riesgo de contaminación y la posibilidad de infección en la zona de aplicación.

4. Posibles riesgos en la aplicación del PRGF.

- infección superficial en la zona de aplicación.
- Riesgos relacionados con la extracción sanguínea (en la venopunción, en la manipulación de la sangre extraída, etc.)
- Riesgos relacionados con la infiltración del PRGF (lesión de estructuras adyacentes al punto de inyección)
- Además de las mencionadas pueden producir interferencias a consecuencia de patología concomitante y/o asociada.

5. UTILIZACIÓN DE DATOS Y RESULTADOS.

Los pacientes a los que se les ha aplicado PRGF entrarán en un protocolo de estudios cuyos datos o imágenes serán analizados y preservando la confidencialidad del paciente (LOPD), quedarán a disposición de cualquier información suplementaria. Su médico responsable quedará a su disposición para cualquier información complementaria.

DECLARACIONES Y FIRMAS

El médico Dr. David Buendía López me ha explicado de forma satisfactoria qué es, cómo se realiza y para qué sirve la aplicación de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF), mediante infiltración intra-articular.

También me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones y que es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual. He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente, en virtud de los derechos que marca la ley General de Sanidad, para que el Dr. y el personal adyacente que precise me realicen la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) mediante infiltración intra-articular. Puedo retirar mi consentimiento cuando desee, antes de la realización del procedimiento.

Y para que conste, firmo el presente documento después de leído.

Caravaca de la Cruz a de del 20.....

Fdo. D./Dña.....DNI.....

MEDICO

Yo, Dr. David Buendía López he informado a este paciente o a su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento de la aplicación de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF) mediante infiltración intra-articular, así como de sus riesgos y alternativas.

Anexo IV.

DATOS IDENTIFICATIVOS:	SEXO	PESO1	PESO2	IMC1	IMC2		
		ALTURA1	ALTURA2				
ANALÍTICA:							
CLÍNICA:		DOLOR	RIGIDEZ	FUNCIONAL	GLOBAL		
1. FECHA.	WOMAC.						EVA.
2. FECHA.	WOMAC.						EVA.
3. FECHA.	WOMAC.						EVA.
RADIOGRAFÍA:							
1. FECHA.	GRADO K/L.						
2. FECHA.	GRADO K/L.						
R.N.M.							
1. FECHA.	CARTÍLAGO	FÉMUR:	LATERAL.				BML.
			MEDIAL.				
		TIBIA:	LATERAL.				
			MEDIAL.				
2. FECHA.	CARTÍLAGO	FÉMUR:	LATERAL.				BML.
			MEDIAL.				
		TIBIA:	LATERAL.				
			MEDIAL.				
GRUPO:							
CONTROL.	A.H.		PRP.				

ANEXO V. Datos demográficos y clínicos de los pacientes que han finalizado el estudio.

n	E	S	P1	P2	P3	A1	A2	A3	IMC1	IMC2	IMC3	WOMAC1	D1	R1	F1	EVA1	RX1	WOMAC2	D2	R2	F2	EVA2	RX2	WOMAC3	D3	R3	F3	EVA3	G		
1	63	1	75,5	75	75,6	1,72	1,72	1,72	25,52	25,35	25,55	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1	5	4	33	6	1	5	4	33	6	1
2	59	1	77,2	78	76,5	1,72	1,72	1,72	26,1	26,37	25,86	7	5	32	7	2	6	4	32	6	2	5	4	33	5	1	4	33	5	1	
3	60	2	66,8	66,5	68	1,65	1,65	1,64	24,54	24,43	25,28	6	4	34	6	2	6	4	33	6	2	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1
4	61	2	73,7	74	73,8	1,72	1,72	1,72	24,91	25,01	24,95	6	4	32	6	1	6	4	32	6	1	5	4	32	5	1	4	32	5	1	
5	57	1	79	79	80,1	1,77	1,77	1,77	25,22	25,22	25,57	7	3	32	7	1	6	4	32	6	2	6	5	33	6	1	5	4	32	6	1
6	56	2	69,4	68,8	70,5	1,66	1,66	1,66	25,19	24,97	25,58	6	4	35	6	2	6	4	34	6	2	6	4	34	6	1	5	4	34	6	1
7	60	2	77,9	77,5	79	1,78	1,78	1,78	24,59	24,46	24,93	5	4	32	5	1	5	5	32	6	1	5	4	32	5	1	4	32	5	1	
8	50	1	82,6	82,6	83,8	1,8	1,8	1,8	25,49	25,49	25,86	6	3	32	6	1	6	4	33	5	2	5	4	34	6	1	5	4	34	6	1
9	54	2	81	80,6	79,6	1,79	1,79	1,79	25,28	25,16	24,84	6	4	31	6	2	6	4	32	6	2	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1
10	59	1	82,5	82,5	83,5	1,81	1,81	1,81	25,18	25,18	25,49	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1
11	57	2	79,7	80	80,8	1,77	1,77	1,77	25,44	25,54	25,79	6	4	34	6	2	6	4	34	6	2	5	4	34	6	1	5	4	34	6	1
12	53	1	78,7	78,5	79,6	1,74	1,74	1,74	25,99	25,93	26,29	7	5	34	6	2	6	5	33	6	2	6	5	33	6	1	5	4	33	6	1
13	54	1	79	79	82,1	1,75	1,75	1,75	25,8	25,8	26,81	6	5	35	6	1	6	5	35	5	1	6	5	34	6	1	5	4	34	6	1
14	62	2	75,6	75,6	76,7	1,73	1,73	1,73	25,26	25,26	25,63	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1
15	59	1	76,6	76,5	77,8	1,78	1,78	1,78	24,18	24,14	24,55	6	4	32	6	2	5	4	32	6	2	6	4	32	5	1	4	32	5	1	
16	61	2	74,7	74,7	75,9	1,72	1,72	1,72	25,25	25,25	25,66	6	4	31	7	1	5	4	33	6	2	5	4	33	5	1	4	33	5	1	
17	56	2	81	81,3	82,4	1,79	1,79	1,79	25,28	25,37	25,72	6	4	32	6	2	6	4	32	6	2	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1
18	55	2	68,6	69	69,8	1,66	1,66	1,66	24,89	25,04	25,33	6	4	32	6	1	6	4	32	6	1	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1
19	54	1	72,3	72,3	73,5	1,72	1,72	1,72	24,44	24,44	24,84	6	4	33	6	2	5	4	34	5	2	6	4	33	5	1	4	33	5	1	
20	59	2	74,9	74,5	75	1,74	1,74	1,74	24,74	24,61	24,77	6	3	32	6	1	5	4	33	6	1	5	4	33	6	1	5	4	33	5	1
21	57	1	78,8	78,8	79,9	1,75	1,75	1,75	25,73	25,73	26,09	7	4	32	7	2	6	4	32	6	2	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1
22	61	1	72,4	73	73,5	1,7	1,7	1,7	25,05	25,26	25,43	6	4	32	6	2	6	4	32	5	2	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1
23	62	1	77,5	77,5	78,7	1,74	1,74	1,74	25,6	25,6	25,99	6	4	33	6	2	6	4	33	6	2	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1
24	60	2	72,3	72,3	73,5	1,7	1,7	1,7	25,02	25,02	25,43	7	5	32	7	2	6	5	32	6	2	6	5	32	6	1	5	4	32	6	1
25	57	1	77	77	78,2	1,75	1,75	1,75	25,14	25,14	25,53	6	4	32	6	2	6	4	33	6	2	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1
26	55	2	74,1	74	75,4	1,72	1,72	1,72	25,05	25,01	25,49	7	4	34	7	2	6	4	33	6	2	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1
27	56	1	72,3	72,3	73,5	1,71	1,71	1,71	24,73	24,73	25,14	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1	5	4	32	6	1
28	55	2	70,5	70,3	71,6	1,68	1,68	1,68	24,98	24,91	25,37	6	4	32	6	1	6	4	32	6	1	6	4	32	6	1	5	4	32	6	1
29	57	1	81,2	81	80,5	1,79	1,79	1,79	25,34	25,28	25,12	6	4	33	6	2	6	5	33	6	2	6	5	33	6	1	5	4	33	6	1
30	57	2	72,4	72,5	73,6	1,69	1,69	1,69	25,35	25,38	25,77	6	4	32	6	2	5	4	32	5	2	5	4	32	5	1	4	32	5	1	
31	55	1	75,7	75,7	76,9	1,71	1,71	1,71	25,89	25,89	26,3	6	4	32	6	2	6	4	33	6	2	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1
32	53	2	77,5	78	78,5	1,74	1,74	1,74	25,6	25,76	25,93	6	5	32	6	1	5	5	34	5	1	5	5	34	5	1	4	34	5	1	
33	61	2	74,3	75	75,6	1,75	1,75	1,75	24,26	24,49	24,69	6	4	32	6	1	6	4	33	6	2	6	4	33	6	1	5	4	33	6	1
34	56	2	72,4	72,6	73,5	1,71	1,71	1,71	24,76	24,83	25,14	6	4	33	6	1	4	3	29	5	2	7	4	32	6	2	6	4	32	6	2
35	58	1	78,9	79	80	1,81	1,81	1,81	24,08	24,11	24,42	6	4	32	6	1	5	4	29	6	1	6	4	29	6	1	5	4	29	6	2
36	56	2	74,2	75	75,3	1,72	1,72	1,72	25,08	25,35	25,45	7	3	33	6	1	5	3	30	5	1	6	3	33	6	2	6	4	33	6	2
37	55	1	78,3	78,3	79,5	1,76	1,76	1,76	25,28	25,28	25,67	6	4	32	7	2	4	4	29	6	2	6	4	29	6	1	5	4	29	6	2
38	56	1	74,8	75,1	75,9	1,74	1,74	1,74	24,71	24,81	25,07	5	4	32	5	2	5	4	29	5	2	6	4	29	5	1	4	29	5	1	
39	61	2	67,2	68	68,4	1,68	1,68	1,68	23,81	24,09	24,23	6	5	34	6	1	6	3	29	6	1	6	3	29	6	1	5	4	29	6	2
40	62	2	77	77,5	78,3	1,75	1,75	1,75	25,14	25,31	25,57	6	4	32	6	1	5	4	30	5	1	6	4	32	6	2	6	4	32	6	2
41	55	1	79,6	79,6	81,2	1,8	1,8	1,8	24,57	24,57	25,06	6	4	33	6	1	6	3	30	5	2	6	3	30	5	1	4	30	5	1	
42	60	2	77,2	78	78,3	1,75	1,75	1,75	25,21	25,47	25,57	7	4	33	7	2	5	3	29	5	2	6	4	29	5	1	4	29	5	1	
43	59	2	71,5	71,5	72,7	1,68	1,68	1,68	25,33	25,33	24,8	6	4	32	6	1	4	3	29	6	1	6	4	29	6	1	5	4	29	6	2
44	56	1	71,4	72	72,5	1,71	1,71	1,71	24,42	24,62	24,79	5	4	33	5	1	5	4	27	5	1	5	4	27	5	1	4	27	5	1	
45	57	2	74,5	74,5	75,5	1,72	1,72	1,72	25,18	25,18	25,52	7	4	34	6	2	6	4	29	5	2	6	4	29	5	1	4	29	5	1	
46	52	2	68,2	69	68,6	1,66	1,66	1,66	24,75	25,04	24,89	6	4	34	6	2	5	4	30	5	2	6	4	30	5	1	4	30	5	1	
47	55	2	82,3	82,3	83,5	1,81	1,81	1,81	25,12	25,12	25,49	6	4	32	6	1	6	3	29	6	1	6	3	29	6	1	5	4	29	6	2
48	54	1	72	72,5	73,1	1,71	1,71	1,71	24,62	24,79	25	6	4	32	6	2	4	4	28	4	2	6	4	28	4	1	4	28	4	1	
49	57	1	74,5	74,5	75,7	1,73	1,73	1,73	24,89	24,89	25,29	6	4	32	6	1	3	4	27	5	1	6	4	27	5	1	4	27	5	1	
50	56	2	74,7	74	75,8	1,72	1,72	1,72	25,25	25,01	25,62	6	4	32	6	1	6	3	28	6	1	6	3	28	6	1	5	4	28	6	2
51	59	1	71,2	71,2	72,3	1,7	1,7	1,7	24,64	24,64	25,02	6	5	32	6	1	6	4	28	4	2	6	4	28	4	1	4	28	4	1	
52	53	1	70,5	71	69,2	1,69	1,69	1,69	24,68	24,86	24,23	7	4	33	7	2	6	4	29	6	2	6	4	29	6	1	5	4	29	6	2
53	60	1	74,6	74,6	75,8	1,71	1,71	1,71	25,51	25,51	25,92	6	4	33																	

