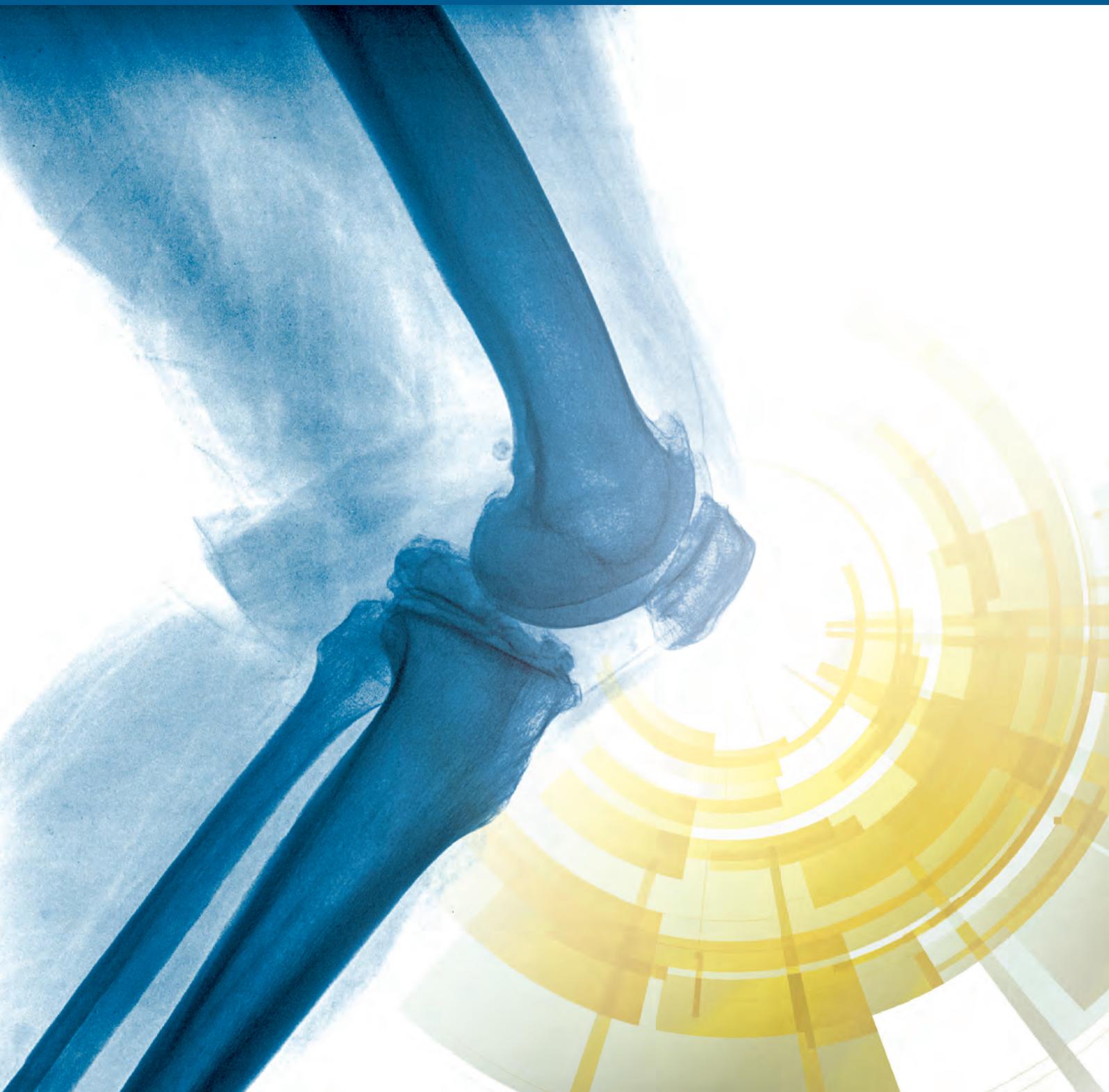


Journal of
cartilage
disease

Año 2017 - Nº 4



Coordinador de *Journal of Cartilage Disease*:

Dr. Antonio Maestro Fernández

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología y en Medicina de la Educación Física y el Deporte. Actualmente es Jefe Médico Regional de FREMAP Mutua Patronal. Jefe de los servicios médicos del Sporting de Gijón.

©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

esmon@esmon.es

DL B 16262-2016

ISBN: 978-84-946605-9-7

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Journal of Cartilage Disease no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta publicación.

Journal of cartilage disease

Año 2017 - Nº 4

Coordinador: **Dr. Antonio Maestro Fernández**

Sumario

REVISIÓN

Corticoides en patología del aparato locomotor. Efectos sobre las estructuras articulares a largo plazo

Francisco Javier Navarro Blasco.....4

ARTÍCULOS BREVES

Biología y bases racionales para el uso terapéutico del hialuronano en las artropatías: el tamaño es importante

José A. Vega..... 11

Osteoartrosis de rodilla: eficacia y duración del efecto tras una infiltración de hilano G-F 20

M^a Dolores Rodrigo Royo, María Pilar Acín Lázaro, Helena Benito Naverac, Pablo Baltanás Rubio..... 19

Tratamiento de la lesión condral en el paciente anciano. Evidencia y experiencia propia

Marta Novoa Cortiñas, Luis García-Paino Rollón30

Aplicación de la viscosuplementación en el deportista profesional

Juan José García Cota37

NORMAS DE PUBLICACIÓN.....42

Corticoides en patología del aparato locomotor. Efectos sobre las estructuras articulares a largo plazo

Francisco Javier Navarro Blasco

Reumatólogo. Hospital General Universitario de Elche. Elche, Alicante.

Prof. Asociado de Inmunología y Biotecnología. Universidad de Alicante.

Correspondencia:

Francisco Javier Navarro Blasco

E-mail: navarro_frabla@gva.es

Resumen

Los glucocorticoides (GC) son ampliamente empleados en patología del aparato locomotor, y su uso intralesional comenzó en paralelo a su uso sistémico, pagando una revocación de sus espectaculares efectos por el sobreuso y sus efectos adversos. En un clima más racional y científico, actualmente siguen teniendo su papel, junto al resto de las medicaciones y recomendaciones innovadoras sobre la evolución de la artrosis, en especial con fenómenos inflamatorios asociados. Se requieren estudios bioquímicos y metabólicos, no solo anatómicos, a largo plazo, para constatar la acción sobre el cartílago articular de los GC y de cualquier medicación que quiera demostrar su eficacia y mejoría pronóstica de la artrosis.

Palabras clave

Glucocorticoides. Mecanismo de acción. Cartílago articular. Artrosis.

Introducción

La revolución científica médica que surgió con la introducción de los glucocorticoides (GC) en la medicina moderna puede ser comparable con la que está ocurriendo actualmente con las medicaciones biológicas. Desde que se aisló la cortisona en 1935, su síntesis en 1944 y el uso por Hench¹ en 1949 en una paciente con artritis reumatoide (AR), con un resultado inmediato considerado milagroso (recibió el premio Nobel de Medicina), los GC y sus derivados sintéticos han salvado infinidad de vidas y son empleados en numerosas enfermedades como antiinflamatorios e inmunosupresores. En esta revisión valoraremos la evidencia sobre su efecto en el cartílago, en particular con su administración intraarticular.

Características de los corticoides

El colesterol es el precursor de todos los esteroides, que por su acción pueden clasificarse en hormonas sexuales, mineralocorticoides (aldosterona) y GC (cortisol); estos dos últimos sólo producidos en el córtex adrenal. Las modificaciones realizadas en sus moléculas han permitido el desarrollo de esteroides sintéticos más potentes y modificaciones en su actividad biológica. Existen diferencias cualitativas entre esteroides endógenos y exógenos, y entre estos últimos, lo cual da importancia a la elección del mismo. También hay diferencias cuantitativas dependiendo

de su estructura, que les proporcionan ser una prohormona (cortisona y prednisona), tener más afinidad por las proteínas modificando su biodisponibilidad, su metabolismo al modificar su vida media, y su afinidad por el receptor citosólico del glucocorticoide, aumentando su potencia (Tabla 1). La acción genómica se realiza mediante dos isoformas, alfa activa y beta inhibidora, del receptor citosólico; se requiere un mínimo de 30 minutos para la aparición de proteínas transcritas. Hay un receptor de membrana (probablemente relacionado con el citosólico) que no impide la pasiva difusión de los esteroides a través de la membrana celular. Ambos receptores poseen efectos no genómicos, especialmente a altas dosis, y aparecen rápidamente tras su administración con efectos antiproliferativos, antiinflamatorios e inmunosupresores². El complejo activo glucocorticoide-receptor se transloca al núcleo de las células diana uniéndose a las porciones de DNA de respuesta, regulando la transcripción de diversos genes en sentido positivo (transactivación), que es la causa de los efectos adversos a largo plazo (como diabetes, osteoporosis, atrofia cutánea, inhibición del crecimiento y Cushing), y en sentido negativo (transrepresión), en este caso mediante la interacción con factores transcripcionales (activador de proteína-1 y factor nuclear kappa B), causa de la inhibición de la síntesis de citocinas y prostaglandinas proinflamatorias³. La separación de estas dos acciones se está investigando y podría llevar a fármacos con un mayor potencial de beneficio terapéutico.

Los GC afectan a las células del sistema inmunitario, bien promoviendo su apoptosis por inhibición de su patrón de citocinas proinflamatorias tipo Th1 (interleucina [IL] IL1b, IL2, IL3, IL6, factor de necrosis tumoral alfa, IFg) sin afectar a las Th2

Tabla 1. Características farmacodinámicas de los glucocorticoides.

	Dosis (Mg), Equivalencia	Actividad Relativa	Actividad Mineralocorticoide	Unión a Proteínas	Vida Media Plasmática	Vida Media Biológica
Acción corta						
Cortisona	25	0,8	0,8	-	0,5	8-12
Cortisol	20	1	1	++++	1,5-2	8-12
Acción Intermedia						
Metilprednisolona	4	5	0,5	-	>3,5	18-36
Prednisolona	5	4	0,6	++	2,1-3,5	18-36
Prednisona	5	4	0,6	+++	3,4-3,8	18-36
Triamcinolona	4	5	0	++	2->5	18-36
Acción larga						
Dexametasona	0,75	20-30	0	++	3-4,5	36-54
Betametasona	0,6	20-30	0	++	3-5	36-54

reguladoras; su migración a los tejidos (inhibición de integrinas y selectinas); la producción de enzimas (metaloproteinasas-colagenasas) que intervienen en los fenómenos inflamatorios; y las prostaglandinas proinflamatorias (ciclooxigenasa 2, fosfolipasa A2). Todo esto podría ser favorable en el caso de los procesos degenerativos del hueso y el cartílago⁴.

Durante la inflamación aguda, las citocinas y las sustancias proinflamatorias (IL1-IL6, prostaglandinas) activan el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, fundamental en la supervivencia y el control de la inflamación, pero en el contexto de las enfermedades inflamatorias crónicas el incremento del cortisol puede ser inapropiadamente bajo (aunque con cifras normales plasmáticas) y llevar a una relativa insuficiencia adrenal que es incapaz de controlar la inflamación⁵. Por el contrario, la administración exógena de corticoides lleva a una supresión del eje hipófiso-adrenal generalmente en paralelo a su vida media biológica. Una dosis de 40 mg de acetónido de triamcinolona puede dar lugar a una respuesta adrenal deficitaria de 2 semanas de duración.

Relación de la corticoterapia sistémica con el daño articular

Hay numerosas enfermedades en las que se administran corticoides sistémicos de forma crónica con más o menos intensidad, con sus efectos articulares. Por experiencia, vemos que una dosis intravenosa o intramuscular de glucocorticoide puede controlar un ataque de gota⁶. De la misma forma, suponemos que los corticoides administrados crónicamente alcanzan la articulación y tendrán su efecto en las estructuras articulares. En la literatura hay trabajos sobre el tratamiento de AR crónica en los que la asociación con prednisolona no solo no empeoró la degradación del cartílago, sino que mejoró su preservación^{6,7}. En un estudio del grupo de Utrecht, en 2002, la progresión del daño articular fue controlada con 10 mg de prednisolona al día, que mantuvo el beneficio incluso después de su suspensión⁸. La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica y no básicamente degenerativa o inflamatoria local como la osteoartritis (OA), y el uso de corticoides a dosis bajas, aunque sea a largo plazo, o a dosis altas con descenso progresivo, en un determinado momento de la evolución de la enfermedad (especialmente al principio), supone una ventana de oportunidad terapéutica que debe considerarse por sus efectos sobre la degradación articular y protector del cartílago. En otras enfermedades crónicas, como el lupus, las enfermedades intestinales inflamatorias o la bronquitis

asmática, por ejemplo, en las que se usan dosis altas de corticoides durante años, no se ha constatado ningún efecto deletéreo sobre el cartílago articular. Mención aparte es el hueso, sobre el que es conocido su efecto osteoporótico y que habrá que tener en cuenta en la terapia intraarticular. Afortunadamente, hoy día es mucho más controlable con las medicaciones existentes antiosteoporóticas que deben ser consideradas en toda administración crónica de GC, también intraarticular.

Relación con el uso locorregional o intraarticular

La utilización de corticoides intralesionales e intraarticulares abarca un amplio espectro de enfermedades y situaciones que se han ido consolidando con la experiencia, empezando por las artritis, como la AR, en las que numerosos estudios, aunque no controlados, posteriores a 1950, realizados por Hollander y McCarty, comunicaban mejorías y remisiones articulares prolongadas^{9,10}. Actualmente pueden considerarse parte de la terapia modificadora de la enfermedad, siendo superior al uso sistémico, para obtener remisiones y evitar la progresión del daño articular^{11,12}. Otras muchas artritis agudas, como la microcristalina (gota, pseudogota), artritis traumáticas o lesiones de partes blandas, como bursitis, entesitis, tendinitis o atrapamientos nerviosos periféricos (síndrome del túnel carpiano), son susceptibles de tratamiento mediante infiltración de corticoides, sean hidrosolubles (sales de fosfato) con una acción rápida y menos efectos secundarios locales (atrofia cutánea o despigmentación), o insolubles (acetato), con una actividad mucho más prolongada y sin efectos mineralocorticoides asociados, aunque deben emplearse con mayor precaución porque pueden afectar al tejido conectivo y la piel. Desde la inicialmente utilizada hidrocortisona acetato hasta la triamcinolona hexacetónido hay todo un espectro de corticoides en cuanto a potencia y duración de acción para su uso intralesional.

Con respecto a las infiltraciones en partes blandas o abarticulares, muchos estudios no controlados y la experiencia nos indican un alto grado de eficacia; otros ensayos controlados señalan grados de mejoría dependiendo de si se considera un corto o largo periodo de seguimiento. La mejoría es mayor si se trata de estructuras que no requieren un alto grado de tensión, como son las bursitis, las afecciones ligamentarias y los atrapamientos nerviosos. Más comprometidas son las infiltraciones con GC en los tendones. En ensayos controlados, las tendinitis del manguito de

los rotadores muestran una mejoría a corto plazo del 70-80%, superando al tratamiento rehabilitador físico, aunque no deja de ser aditivo¹³. Igualmente, las infiltraciones en la tendinitis de Quervain o la fascitis plantar son eficaces, y las complicaciones son escasas. Las inyecciones en tendones potentes, como el tendón aquileo, el bicipital o el cuadrípital, que soportan mucha tensión durante la actividad articular, presentan con mayor frecuencia la posibilidad de rotura (estimada en un 10%)^{14,15}, aunque faltan ensayos controlados y realizados en un contexto inflamatorio. En las infiltraciones peritendinosas, el resultado puede ser satisfactorio¹⁶. Las complicaciones ocurren preferentemente en pacientes con alto grado de actividad. Hay que considerar que nos enfrentamos con un tendón dañado por un proceso inflamatorio o degenerativo, en el que la infiltración elimina o atenúa el proceso doloroso, por lo que el paciente fuerza su uso y la gran tensión sería la causa final de su rotura. En estas ocasiones habría que considerar el reposo e incluso la inmovilización durante un tiempo prudencial.

Se sabe que los GC afectan la proliferación de fibroblastos y la producción de mucopolisacáridos¹⁷⁻¹⁹, pero no todos los corticoides tienen las mismas propiedades en este sentido y expresan diferencias relacionadas con sus mecanismos de acción genómicos y no genómicos^{2,20}. La investigación actual se dirige a intentar separar estas dos acciones, e incluso genómicamente la transactivación de la transrepresión²¹. En la administración de GC tenemos que considerar los diferentes tejidos. Como hemos indicado, en los que tienen un alto grado de recambio, como la piel-fibroblastos, los tumores y el sistema inmunitario, producen una inhibición sobre su proliferación bloqueando su ciclo de reproducción en G1-G2, además de tener mecanismos funcionales y estimuladores de las mismas células para proliferar. El cartílago hialino es, por el contrario, un tejido con bajo índice de proliferación y un lento metabolismo de recambio. Los condrocitos solo representan el 1-2% del volumen total; el resto de los componentes orgánicos, el colágeno II y los proteoglicanos, representan el 20%. El recambio del colágeno ocurre con una vida media de 100 años, mientras que el de los glucosaminoglicanos sería de 3 a 24 años. El cartílago adulto es un tejido sin detectable actividad mitótica y con un bajo nivel de síntesis metabólica, en el que un equilibrio entre factores estimuladores e inhibidores mantiene la integridad funcional²². Los GC intraarticulares, usados como se hace en la práctica clínica actual, actuarían interfiriendo los mecanismos de transactivación y transrepresión, y los no genómicos, siendo escasa su acción sobre la proliferación.

La eficacia de una infiltración depende de varios factores: la propia afección para la que se utiliza, más o menos inflamatoria; la correcta localización de la infiltración²³ (en ocasiones se requiere ecografía de confirmación); el tamaño articular y la existencia de líquido sinovial con o sin drenaje del mismo; la realización de reposo o inmovilización tras la infiltración; el GC empleado, así como su dosis; y fundamentalmente, la biomecánica de la articulación. La biología del tejido articular responde a las cargas mecánicas mediante la modificación de factores bioquímicos. Una articulación inestable responderá peor, y la eliminación del dolor la llevará a una más rápida degeneración debido a una sobreutilización. En la literatura no hay evidencias seguras de cada cuánto se deben administrar las infiltraciones, pero dentro de una lógica prudencia se recomienda no repetir antes de 3 semanas ni administrar corticoides de acción prolongada más de 3 veces al año en la misma localización.

La complicación más temida, que es la infección, es muy rara. Se estima en un rango de una infección por cada 13.900 a 77.300 infiltraciones. Hollander⁹, en sus series, indica una incidencia del 0,005%. Los propios corticoides no solubles, en forma de microcristales, pueden provocar una inflamación transitoria. Alguna absorción sistémica puede ocurrir, en especial si no se realiza un reposo juicioso tras la infiltración, observable por la mejoría de otras articulaciones distantes afectas en el mismo paciente. Ya hemos indicado el bloqueo del eje hipotálamo-adrenal, pero es menor que con la administración parenteral²⁴. Sí se afecta la actividad osteoformadora. Una infiltración de triamcinolona en la rodilla provoca una reducción de los marcadores osteoformadores, que tardan 14 días en volver a sus valores basales, no afectando a los marcadores de la reabsorción²⁵. Este es un hecho importante que hay que tener en cuenta, ya que el hueso subcondral participa en la patogenia de la artrosis con la aparición inicial de una osteoporosis subcondral, clínicamente relacionada con microaplastamientos subcondrales y la posterior reacción osteosclerótica y osteofitaria; de ahí que los antiosteoporóticos estén considerándose en su evolución²⁶.

Relación con el cartílago articular y la artrosis

El efecto sobre el cartílago hialino de la administración intraarticular de GC ha sido y es objeto de discrepancias aún no resueltas. Con la introducción de las infiltraciones de corticoides y su sobreutilización en las décadas de 1950

a 1970 (se administraban 10 y hasta 100 infiltraciones durante años)²⁷, se observaron efectos degenerativos en clínica y en estudios experimentales²⁸. La investigación posterior no ha confirmado estos hechos, e incluso se han comunicado efectos beneficiosos con una reducción de osteofitosis y de metaloproteinasas o un aumento de la lubricación articular²⁹⁻³¹. En pacientes con procesos inflamatorios, como artritis crónica juvenil o AR, mejoran la evolución de la enfermedad sin aumentar el uso de prótesis articulares³²⁻³⁴.

La eficacia en la OA, especialmente en la rodilla, muestra mejorías significativas del 60-80%, aunque con un tiempo limitado de 12 semanas^{35,36}. El tiempo de durabilidad y la frecuencia, la cantidad y el tipo de GC, el drenaje o no de fluido sinovial, el reposo tras la infiltración, y la medicación concomitante durante la evolución, son todos factores que van a influir en la eficacia y probablemente también en la evolución de la OA y de los resultados en los estudios realizados³⁷. Aunque hemos indicado que la OA es básicamente degenerativa, los mecanismos inmunitarios e inflamatorios de bajo grado están presentes y son la causa del mantenimiento o la aceleración de los efectos catabólicos que se identifican en el cartílago (Figura 1). Dos trabajos, uno de Raynauld *et al.*³⁸ en Montreal y otro de McAlindon *et al.*³⁹ en Boston, realizados con una diferencia de años que puede ser significativa, pero con el mismo protocolo terapéutico de triamcinolona (40 mg cada 3 meses en comparación con solución salina fisiológica durante 2 años), muestran resultados contradictorios en cuanto a la afectación del cartílago articular y la clínica de dolor. Aunque el primero utiliza un sistema de radiografía computarizado y el segundo usa la resonancia magnética (RM), sus resultados basados solo en el aspecto anatómico no son suficientes para considerarlos como un patrón a seguir en sus aseveraciones, e incluso son contradictorias. En el estudio de McAlindon *et al.*³⁹, aunque la pérdida del grosor del cartílago dobla a la opción control (-0,21 vs. -0,10 mm), los propios autores reconocen que la cantidad mínima de pérdida de cartílago que puede representar una diferencia clínica significativa no está establecida, y de hecho no refieren ninguna diferencia con respecto a ningún parámetro clínico en el estudio y solo apuntan teóricamente una posibilidad de tener que recurrir a una utilización mayor de intervenciones protésicas, que no está comprobada. Curiosamente, se indica un mayor grado de fibrilación de la superficie del cartílago en el grupo control con solución salina, lo que sí indicaría un deterioro que puede progresar a más largo plazo. El aspecto anatómico hay que tenerlo en cuenta, pero hoy día puede conside-

Figura 1. Inmunoperoxidasa anti-IL 1b en las células de la íntima sinovial en la artrosis.

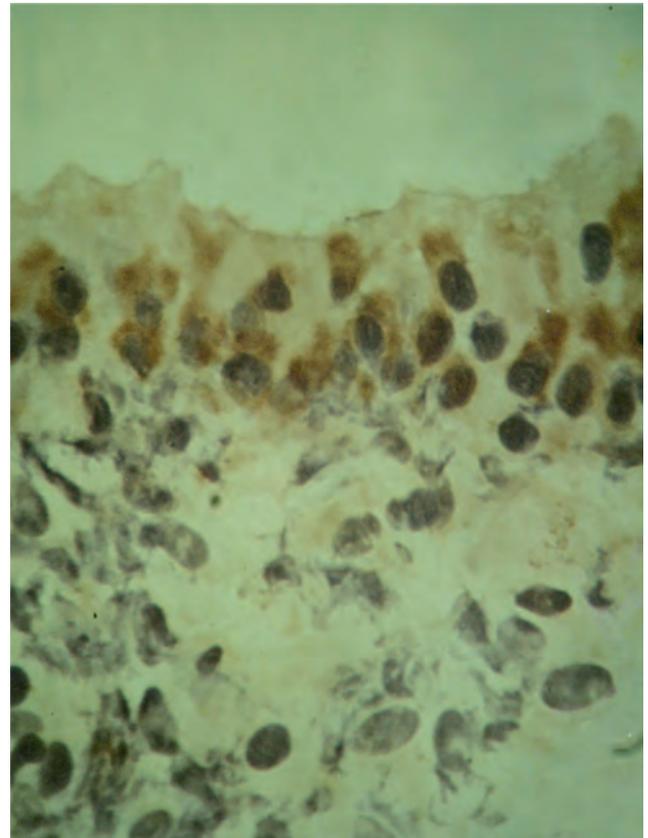


Foto del autor. Interleucina 1 y mastocitos en sinovial de artritis reumatoide y artrosis. Tesis doctoral. Universidad de Alicante, actual Miguel Hernández; 1991.

rarse tardío con respecto a fenómenos más incipientes que nos puedan despejar lo que está ocurriendo en el cartílago articular humano artrósico, tratado con cualquier medicación. El método de medida, la RM, con la que solo se realizan medidas métricas, pero no funcionales, para evaluar la pérdida de volumen de cartílago, no parece ser preciso para el diagnóstico ni para el seguimiento. El tamaño es variable entre individuos, y la edad, el sexo e incluso el peso corporal, tras el ajuste de masa corporal, puede enmascarar los resultados. Actualmente se están desarrollando biomarcadores de imagen que se centran en los componentes estructurales de la matriz extracelular, en especial los marcadores de degradación del colágeno tipo II. Ya se está utilizando el biomarcador de imagen *T2 mapping* con RM cuantitativa, que se correlaciona con la estructura del colágeno y la interacción del agua con la matriz extracelular, llevando a un incremento en el tiempo de relajación T2 proporcional al

grado de alteración artrósica del cartílago⁴⁰. Esta técnica está avalada por la Osteoarthritis Initiative (OIA), organización creada por los *National Institutes of Health* bajo la asesoría de la *Food and Drug Administration* en los Estados Unidos. La introducción de los marcadores bioquímicos de degradación y formación metabólica del cartílago es necesaria para aclarar la controversia, y es una de las recomendaciones de las agencias de medicamentos para la OA^{41,42}. En un reciente trabajo prospectivo, aleatorizado y doble ciego, con pacientes con gonartrosis tratados con ácido hialurónico, se ha constatado una reducción significativa del marcador de degradación del colágeno II (Coll2-1)⁴³. Aunque el estudio es a corto plazo y no encontró una correlación clínica, apoya la introducción de los marcadores bioquímicos, en líquido sinovial o sistémicos, y hace hincapié en el requerimiento de estudios a largo plazo en un proceso como la OA, que es de lenta evolución. En la última revisión Cochrane⁴⁴ para determinar los riesgos y los beneficios de los corticosteroides intraarticulares en comparación con placebo o ninguna intervención en pacientes con OA de rodilla en términos de dolor, función física, calidad de vida y seguridad, el grado de evidencia de los marcadores evolutivos se consideró bajo. Fueron más eficaces en el control del dolor y la función que los controles; mejoría que se visualiza si se usan al menos 50 pacientes por grupo o se utiliza concomitantemente viscosuplementación, aunque no se encontraron diferencias en la calidad de vida ni en el adelgazamiento del cartílago. Se indica un alto grado de heterogeneidad en los estudios y la pérdida de eficacia a las 26 semanas.

Actualmente, dentro de las recomendaciones para el tratamiento no quirúrgico (inestabilidad, mal alineamiento) de la enfermedad degenerativa del cartílago, se encuentran el control del peso, ejercicios de bajo impacto articular, uso razonable de antiinflamatorios y analgésicos, ciclos de viscosuplementación y modificadores de acción lenta de la artrosis. La utilización juiciosa de los GC sería útil en el control de los brotes de inflamación y dolor, y al contrario, su administración repetitiva se consideraría que puede afectar al hueso subcondral y al mismo cartílago, interviniendo en la evolución negativa de la OA⁴⁵.

Según el aforismo médico, hay enfermos y no enfermedades. No podemos sacar conclusiones de un estudio que plantea un tratamiento fijo independientemente de la evolución o la clínica del paciente, y la artrosis es lo suficientemente compleja, por los actores patogénicos existentes y su lenta evolución, como para no poder sacar conclusiones categóricas con una sola intervención terapéutica.

Bibliografía

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, *et al*. The effect of a hormone of adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report. *Proceedings Staff Meetings Mayo Clinic*. 1949;24:181-97.
2. Croxtall JD, Van Hal PT, Choudhury Q, *et al*. Different glucocorticoids vary in their genomic and non-genomic mechanism of action in A549 cells. *Br J Pharmacol*. 2002;135:511-9.
3. Truss M, Beato M. Steroid hormone receptors: interaction with deoxyribonucleic acid and transcription factors. *Endocr Rev*. 1993;14:459-79.
4. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids, new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005;353:1711-23.
5. Chikanza IC, Petrou P, Kingsley G, *et al*. Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:1281-8.
6. Kirwan JR. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. The Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:142-6.
7. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, *et al*. Randomized comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1997;350:309-18.
8. Jacobs JW, Van Everdingen AA, Verstappen SM, *et al*. Follow up radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1422-8.
9. Hollander JL. Intrasynovial corticosteroids therapy in arthritis. *Md State Med J*. 1970;19:62-6.
10. McCarty DJ, Harman JG, Grassanovich JL, *et al*. Treatment of rheumatoid joint inflammation with intrasynovial triamcinolone hexacetonide. *J Rheumatol*. 1995;22:1631-5.
11. Furtado RN, Oliveira LM, Natour J. Polyarticular corticosteroids injection versus systemic administration in treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32:1691-8.
12. Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P, *et al*. Combination treatment with methotrexate, cyclosporine, and intraarticular betamethasone in early active rheumatoid arthritis: an investigator initiated, multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1401-9.
13. Buchbinder R, Green S, Forbes A, *et al*. Arthrographic joint distension with saline and steroid improves function and reduce pain in patients with painful stiff shoulder: results of a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2004;6:302-9.
14. Gottlieb NL, Riskin WG. Complications of local corticosteroid injections. *JAMA*. 1980;243:1547-8.

15. Csizy M, Hintermann B. Rupture of the Achilles tendon after local steroid injection. Case reports and consequences for treatment. *Swiss Surg*. 2001;7:184-9.
16. Srivastava P, Aggarwal A. Ultrasound-guided retro-calcaneal bursa corticosteroid injection for refractory Achilles tendinitis in patients with seronegative spondyloarthropathy: efficacy and follow-up study. *Rheumatol Int*. 2016;36:875-80.
17. Priestley GC, Bron JC. Effects of corticosteroid on the proliferation of normal and abnormal human connective tissue cells. *Br J Dermatol*. 1980;102:35-41.
18. Papakonstinou E, Klagas I, Karakiulakis G, et al. Steroids and B2-agonist regulate hyaluronan metabolism in asthmatic airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;47:759-67.
19. Mathews L, Berry A, Ohanian V, et al. Caveolin mediates rapid glucocorticoid effects and couples glucocorticoid action to the antiproliferative program. *Mol Endocrinol*. 2008;22:1320-30.
20. Hapgood JP, Avenant C, Moliki JM. Glucocorticoid-independent modulation of GR activity: implications for immunotherapy. *Pharmacol Ther*. 2016;165:93-113.
21. Buttgerreit E, Spies CM, Bijlsma JW. Novel glucocorticoids: where are now and where do we want to go? *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 92):S29-33.
22. Oldring MB. Cartilage and chondrocytes. En: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, et al., editors. *Kelley's Textbook of rheumatology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 37-69.
23. Eustace JA, Brophy DP, Gibney RP, et al. Comparison of the accuracy of steroid placement with clinical outcome in patients with shoulder symptoms. *Ann Rheum Dis*. 1977;56:59-63.
24. Lazarevic MB, Skosey JL, Djordjevic-Denic G, et al. Reduction of cortisol levels after single intraarticular and intramuscular steroid injection. *Am J Med*. 1995;99:370-3.
25. Emkey RD, Lindsay R, Lyssy J, et al. The systemic effect of intraarticular administration of corticosteroid on markers of bone formation and bone resorption in patients with rheumatoid-arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39:277-82.
26. Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:179-86.
27. Chandler G, Wright V. Deleterious effect of intra-articular hydrocortisone. *Lancet*. 1958;2:661.
28. Moskowitz RW, Davis W, Sammarco J, et al. Experimentally induced corticosteroid arthropathy. *Arthritis Rheum*. 1970;13:236-43.
29. Gibson T, Buurry HC, Poswillo D, et al. Effect of intra-articular corticosteroid injections on primate cartilage. *Ann Rheum Dis*. 1977;36:74-9.
30. Williams JM, Brandt KD. Triamcinolone hexacetonide protects against fibrillation and osteophyte formation following chemically induced articular cartilage damage. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1267-74.
31. Hills BA, Erthell MT, Hodgson DR. Release of lubricating synovial surfactant by intra-articular steroid. *Br J Rheumatol*. 1988;37:649-52.
32. Ravelli A, Manzoni SM, Viola S, et al. Factors affecting the efficacy of intraarticular corticosteroid injection of knees in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2001;28:2100-2.
33. Roberts WN, Baccok EA, Breitbart SA, et al. Corticosteroid injection in rheumatoid arthritis does no increase rate of total joint arthroplasty. *J Rheumatol*. 1996;23:1001-4.
34. Young L, Katrib A, Cuello C, et al. Effects of intraarticular glucocorticoids on macrophage infiltration and mediators of joint damage in osteoarthritis synovial membrane. *Arthritis Rheum*. 2001;44:343-50.
35. Schumacher HR, Chen LX. Injectable corticosteroids in treatment of arthritis of the knee. *Am J Med*. 2005;118:1208-14.
36. Arroll B, Goodyear F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004;328:869.
37. Wernecke C, Hillary BS, Braun BS, et al. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage. *Orthop J Sport Med*. 2015;3:2325967115581163.
38. Raynaud JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injection in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48:370-7.
39. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, et al. Effect of intra-articular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis. A randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317:1967-75.
40. Jungmann PM, Baun T, Bauer JS, et al. Cartilage repair surgery: outcome evaluation by using noninvasive cartilage biomarkers based on quantitative MRI techniques. *Biomed Res Int*. 2014;2014:840170.
41. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: soluble biomarker assessments in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23:686-97.
42. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, et al. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:515-42.
43. Henrotin Y, Berenbaum F, Chevalier X. Reduction of the serum levels of a specific biomarker of cartilage degradation (Coll2-1) by hyaluronic acid (Kartilage® Cross) compared to placebo in painful knee osteoarthritis patients: the EPIKART Study, a pilot prospective comparative randomized double blind trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:222.
44. Jüni P, Hari R, Rutjes AWS, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328.
45. Burnet WD, Kontulainen SA, McLennan CE, et al. Proximal tibial trabecular bone mineral density is related to pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:200.

Biología y bases racionales para el uso terapéutico del hialuronano en las artropatías: el tamaño es importante

José A. Vega

Departamento de Morfología y Biología Celular, Universidad de Oviedo, España.

Correspondencia:

José A. Vega

E-mail: javega@uniovi.es

Resumen

El ácido hialurónico (AH) o hialuronano es un glucosaminoglicano formado por la secuencia repetida de unidades de un disacárido simple formado por ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina. Es un componente normal del cartílago articular y del líquido sinovial, cuyas propiedades físicas dependen de la concentración de AH y de su peso molecular. En las articulaciones que sufren procesos inflamatorios, como la osteoartritis, la concentración de AH, así como su peso molecular, se encuentran disminuidos. En la actualidad, una de las estrategias para el tratamiento de estas patologías es la administración intraarticular de AH. El mecanismo por el cual el AH mejora la clínica no está totalmente aclarado, pero al menos en parte depende de su peso molecular. El AH de alto peso molecular actúa como analgésico, antiinflamatorio y condroprotector, y también como restaurador de las propiedades reológicas (viscosidad) del líquido sinovial. Por el contrario, el AH de bajo peso molecular tiene efectos opuestos, lo que contribuye a empeorar, o al menos no mejorar, la clínica de las afecciones articulares. Esta revisión es una puesta al día sobre la biología del AH en función del peso molecular y las bases racionales para su utilización en el tratamiento de la patología articular.

Palabras clave

Articulaciones. Homeostasis articular. Hialuronano. Peso molecular. Inflamación. Osteoartritis.

Introducción

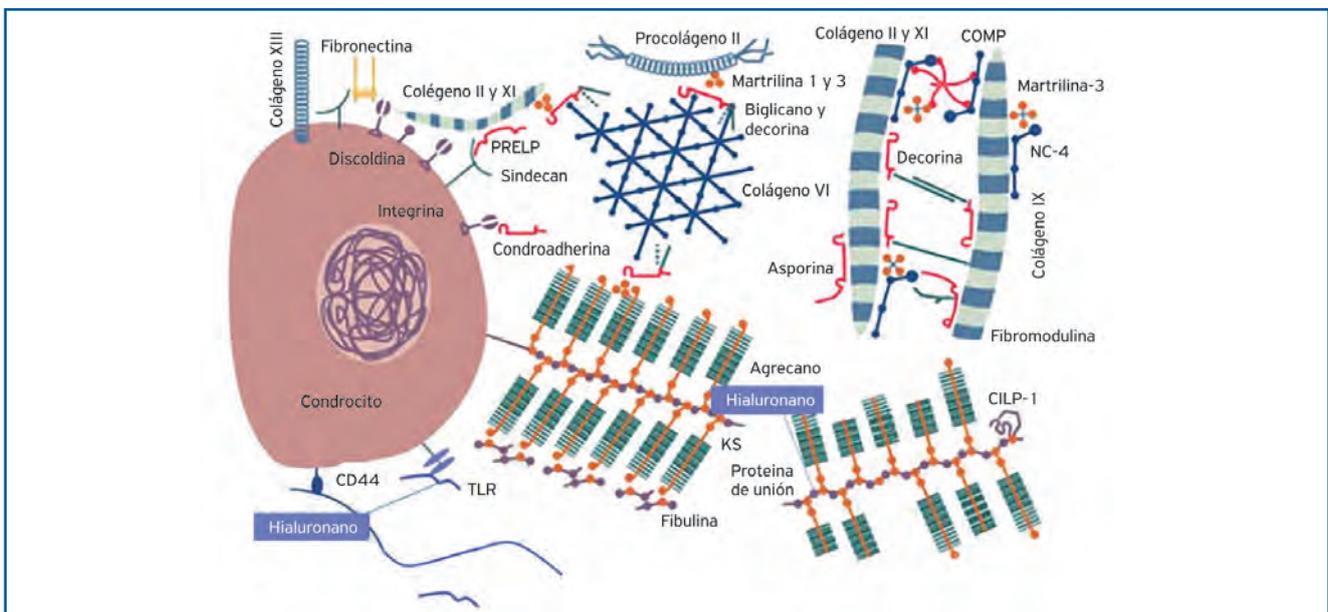
El ácido hialurónico (AH) o hialuronano es un componente de la matriz extracelular tisular y de los líquidos corporales, incluido el sinovial, que organiza los proteoglicanos y otras proteínas en la superficie de la membrana celular mediante uniones no covalentes, y en los líquidos biológicos determina sus propiedades reológicas (Figura 1).

La mayoría de las enfermedades articulares inflamatorias degenerativas, en especial la osteoartritis (OA), cursan con concentraciones locales elevadas de moléculas proinflamatorias y proteinasas que degradan el AH dando origen a fragmentos pequeños, de bajo peso molecular. Como consecuencia se produce una reducción de la elasticidad, la viscosidad y la lubricación del líquido sinovial, y de los efectos biológicos del AH mediados por receptor. Por ello, una de las estrategias terapéuticas para esas enfermedades se basa en restaurar las propiedades reológicas del líquido sinovial¹ y la homeostasis articular² mediante la administración intraarticular (IA) de AH. Sin embargo, la evidencia acumulada demuestra que los resultados obtenidos con este método no son homogéneos. ¿Por qué una molécula simple como el AH produce efectos tan dispares? La respuesta, probablemente, haya que buscarla en dos hechos: primero, que la mayoría de las investigaciones han explorado más las

propiedades reológicas del AH que sus efectos biológicos; y en segundo lugar, que no todos los productos identificados como AH son iguales ni tienen las mismas características y propiedades³.

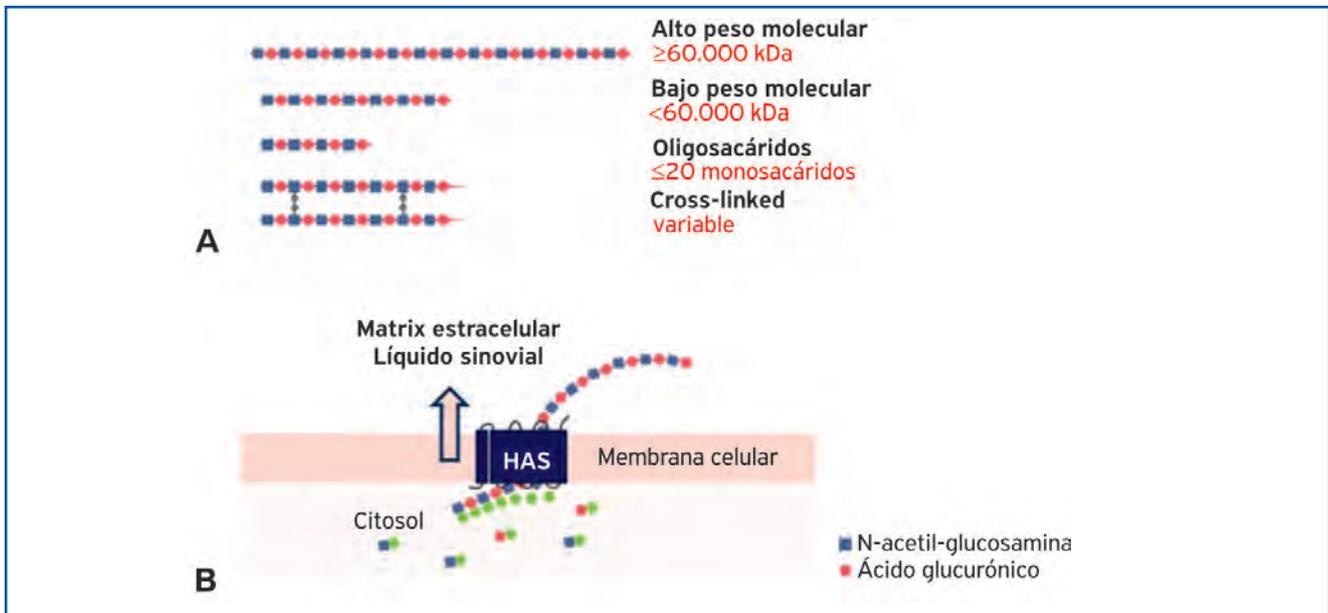
Antes de abordar el estudio de las funciones del AH y su importancia estratégica en la biología y la fisiopatología articulares es necesario aclarar la terminología utilizada actualmente en relación con su peso molecular. Todos los autores están de acuerdo en que las cadenas de AH lineal con un peso $\geq 10^6$ Da son de peso molecular alto (HMW-AH, *high-molecular weight hyaluronan*), las cadenas formadas por 20 monosacáridos o menos son oligosacáridos de AH (OAH), y todos los demás se consideran AH de bajo peso molecular (LMW-AH, *low-molecular weight hyaluronan*). En los líquidos humanos sanos y en tejidos, el peso molecular del AH es de 6.000-8.000 kDa⁴. Además del AH de cadena lineal, natural, existe AH no lineal, artificial, formado por cadenas de AH unidas entre sí por puentes de oxígeno (hilano) (Figura 2 A). Estos compuestos de AH son de HMW y sus propiedades reológicas son parecidas a las del AH presente en el líquido sinovial normal, pero sus efectos celulares no han sido investigados⁵. Sin embargo, en pacientes con OA sintomática de rodilla el hilano tiene una eficacia y una seguridad similares a las del HMW-AH lineal⁶.

Figura 1. Esquema de los principales componentes de la matriz extracelular en el cartílago articular. El hialuronano organiza los agreganos en la membrana celular y se une a diferentes receptores de membrana, sobre todo CD44 y TLR.



Modificada y adaptada de: Heinegard D, Saxne T. The role of the cartilage matrix in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:50-6.

Figura 2. A) Moléculas de hialuronano de diferentes pesos moleculares. **B)** Esquema de la síntesis de hialuronano en la membrana celular que implica a una familia de glucosiltransferasas de membrana formada por tres isoenzimas, denominadas sintasas de AH (HAS) 1, 2 y 3. El hialuronano neoformado se libera a la matriz extracelular o a los fluidos biológicos.



Síntesis y degradación del ácido hialurónico

El AH es una de las moléculas biológicas más simples que existen, pero participa en importantes y complejas funciones, a menudo contrarias⁷. Estructuralmente es un polímero de glucosaminoglicano formado por una secuencia simple y repetida de unidades del disacárido ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, unidas mediante enlaces glucosídicos alternantes β -1, β -1, 4 y 3.

El AH se sintetiza en la membrana de diferentes tipos celulares⁸ por la actividad de una familia de glucosiltransferasas de membrana formada por tres isoenzimas, denominadas sintasas del AH (HAS, *hyaluronic acid synthases*) 1, 2 y 3⁹⁻¹¹. Aunque las tres isoformas son similares y sintetizan un producto idéntico, difieren en su vida media, estabilidad, tasa de síntesis y afinidad por los sustratos. En consecuencia, cada HAS sintetiza cadenas de AH de longitudes variables. La HAS3 sintetiza polímeros de tamaño pequeño (100 a 1.000 kDa), mientras que la HAS1 y la HAS2 sintetizan polímeros más grandes (200 a 2.000 kDa), especialmente la HAS2 (su producto puede llegar a los 6.000-7.000 kDa)¹². Las cadenas de AH neoformadas fuera de la célula

pueden acoplarse entre ellas directamente o por medio de proteínas específicas (hialoadherinas) para formar grandes complejos, o también actuar como ligandos para algunos receptores de membrana, como CD44 y TLR (véase más adelante). La expresión de HAS está regulada por diferentes factores de crecimiento y citocinas¹³, y no se conocen cambios moleculares postsintéticos.

La degradación del AH puede seguir dos vías: una específica, mediada por hialuronidasas (HYAL, *hyaluronidase*), y otra no específica, común con muchas otras moléculas. Las HYAL son enzimas que pertenecen a diferentes familias, y entre ellas se encuentran HYAL, PH20 y HYALP 1^{10,14}. Las HYAL, sobre todo HYAL1 y HYAL2, hidrolizan uniones específicas β -1, 4 dentro de la molécula de AH. La HYAL2 actúa en la membrana celular, y los fragmentos de AH resultantes de su actividad pueden ser internalizados y transportados al endosoma primero y a los lisosomas después. Aquí la HYAL1 lisosomal degrada los fragmentos de AH en unidades de tetrasacáridos que se eliminan por exocitosis, y puede utilizarse en la neosíntesis de AH¹⁵. La internalización del AH mediada por receptor es esencial para su completa degradación, siendo el HARE (*hyaluronic acid receptor endocytosis*) o estabilina-2 y el CD44 (*cluster antigen differentiation 44*) los principales receptores impli-

cados en este proceso. Recientemente se ha identificado una proteína compleja, llamada KIAA 1199, que liga, internaliza e induce la degradación del AH¹⁶ (Figura 2 B).

En cuanto a las vías de degradación inespecífica del AH, los fragmentos grandes pueden degradarse por la acción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (ROS/NOS), entre las que se encuentran el superóxido, el peróxido de hidrógeno, el óxido y el peroxinitrito nítrico¹⁷⁻¹⁹.

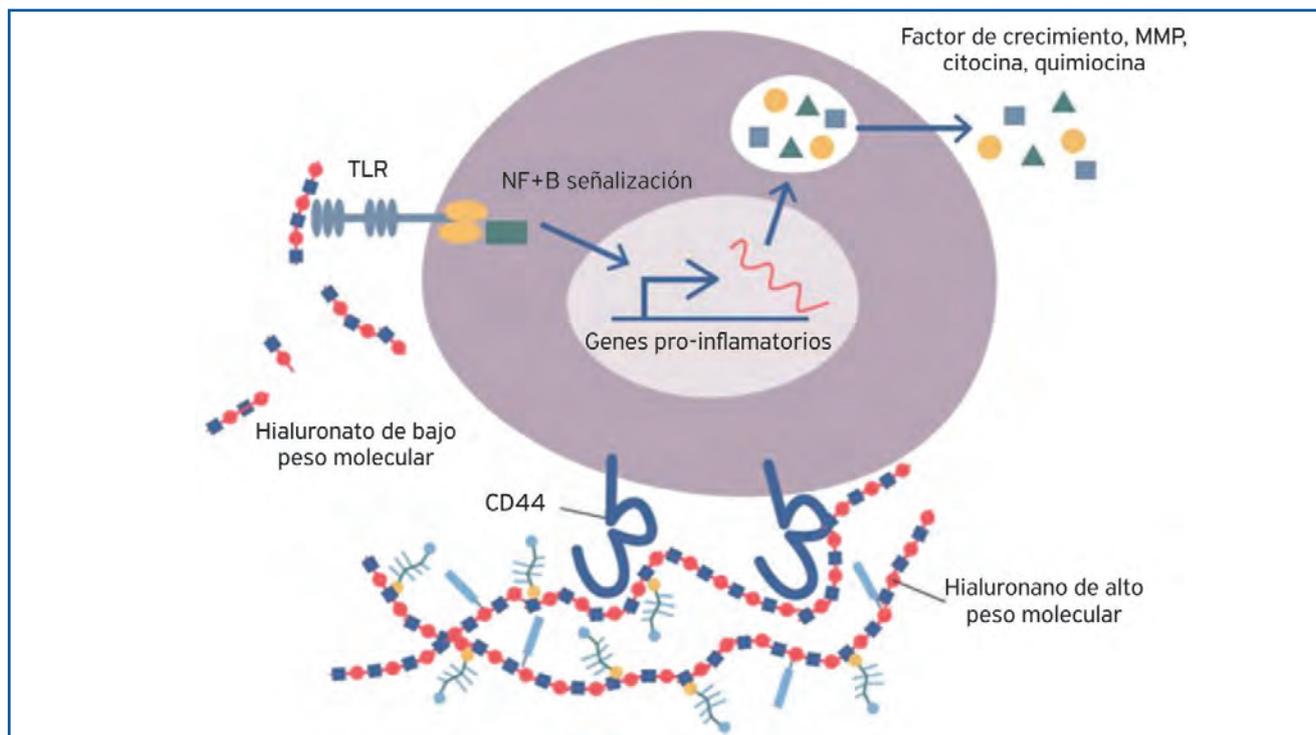
Señalización del ácido hialurónico por receptores de membrana

Tanto el AH como sus productos de degradación pueden unirse a diferentes receptores de membrana, como CD44, HARE, RHAMM (*receptor for hyaluronic acid mediated motility*), LYVE1 (*lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1*), TLR (*toll-like receptor*) 2 y TLR4¹¹. La unión a los receptores activa vías de señalización variables que mo-

difican el comportamiento celular (adherencia, movilidad, etc.) o activa genes que codifican para diferentes moléculas (factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, proteasas, etc.).

El tamaño de la cadena, el peso molecular, del AH influye en la activación de los receptores y en la manera en que estos señalizan. Se ha propuesto que la transmisión de la señal depende de interacciones cooperativas y multivalentes, o de la capacidad del AH de agrupar los receptores de membrana. La interacción AH-CD44 está fuertemente influenciada por factores específicos, en especial por el tamaño de la cadena de AH: las cadenas HMW facilitan su agrupación, mientras que los AHO no tienen ningún efecto²⁰. Los fragmentos de AH de diferentes tamaños también pueden unirse a los TLR. El LMW-AH se une a complejos CD44-TLR, o activa más de un tipo de TLR, induciendo la liberación de citocinas y de moléculas que intervienen en reacciones de hiperreactividad. Por otra parte, la unión de OAH a los TLR puede activar "señales peligrosas" en diversas células^{21,22}, incluidos los condrocitos²³⁻²⁵ y los fibroblastos sinoviales²⁶ (Figura 3).

Figura 3. El hialuronano de alto peso molecular se une a receptores CD44 y el de bajo peso molecular se une a receptores TLR, y producen efectos opuestos.



Adaptada de: Iijima J, Konno K, Itano N. Inflammatory alterations of the extracellular matrix in the tumor microenvironment. *Cancers* (Basel). 2011;3:3 189-205.

Los efectos biológicos del ácido hialurónico dependen de su tamaño

El AH puede ser proinflamatorio o antiinflamatorio, favorecer o inhibir la migración celular, y mejorar o bloquear la división y la diferenciación celulares⁷. ¿Qué determina esta heterogeneidad biológica? Los efectos dependen, principalmente, de factores específicos de la célula o tejido sobre el que actúa (expresión de receptores para AH, fase del ciclo celular y vías de señalización), pero también de otros propios del AH, en especial de su estructura tridimensional y del tamaño de la molécula. En efecto, se ha observado que el HMW-AH y el LMW-AH pueden tener efectos opuestos^{12,15,27,28}. El HMW-AH es antiinflamatorio y antiangiogénico, mientras que el LMW-AH es pro-inflamatorio, inmunestimulante y proangiogénico^{3,12,29}. Sin embargo, la capacidad del AH de actuar como pro inflamatorio o antiinflamatorio depende no solo del tamaño de la molécula de HA, sino también del microambiente y de la localización y la capacidad de señalar por medio de receptores específicos³⁰.

Hialuronano y articulaciones

El AH es de capital importancia en el funcionamiento de las articulaciones y el cartílago, así como en el mantenimiento de la viscosidad del líquido sinovial. El contenido en AH de los tejidos y del líquido sinovial de las diartrosis humanas es muy alto. El AH del líquido sinovial se sintetiza en los sinoviocitos y es, principalmente, HMW-AH (con valores medios de 6.000-7.000 kDa), que le confiere sus propiedades de viscoelasticidad y lubricación. Cuando el recambio articular de AH se altera y la tasa de degradación no se compensa con la nueva síntesis, aparecen en el líquido sinovial valores elevados de polímeros LMW-AH. Por tanto, la degradación del AH articular nativo afecta de forma negativa a las propiedades reológicas del líquido sinovial, con una reducción de su elasticidad y viscosidad, así como de su capacidad para lubricar.

Pero, además, los pequeños fragmentos resultantes de la degradación, actuando a través de diferentes receptores de membrana, puede estimular una respuesta inflamatoria en la capa sinovial y aumentar así la susceptibilidad al daño de los tejidos articulares, en especial del cartílago articular. Estudios experimentales han demostrado que el LMW-AH

induce la expresión de mediadores inflamatorios en los condrocitos normales, el AH con un peso molecular medio no tiene ningún efecto y el HMW-AH no influye en los condrocitos normales, pero disminuye la expresión de moléculas inflamatorias en los condrocitos patológicos^{18,19,23}.

Por otro lado, la degradación de los tejidos articulares en las enfermedades inflamatorias es mediada, en última instancia, por proteasas. Datos experimentales demuestran que la administración IA de HMW-AH inhibe la expresión de las metaloproteinasas de la matriz extracelular MMP1, MMP3 y MMP13, así como de ADAMTS4, inducidas en los condrocitos por moléculas proinflamatorias³¹⁻³⁴.

Hialuronano exógeno en el tratamiento de la osteoartritis

Como se ha expuesto en párrafos anteriores, en los pacientes con OA la concentración y el peso molecular del AH en el líquido sinovial están disminuidos, produciéndose una disminución de la lubricación y una activación de los efectos biológicos del LMW-A. Parece evidente, pues, que el AH desempeña un papel importante en la patogenia de las enfermedades articulares degenerativas y probablemente también en las traumáticas³⁵. Por lo tanto, el AH puede ser una importante arma terapéutica para el tratamiento de estas enfermedades.

A la administración IA de AH exógeno se la denomina comúnmente “viscosuplementación” y se la considera un procedimiento dirigido a restaurar las propiedades reológicas del líquido sinovial y a bloquear los procesos degenerativos en las articulaciones. Los estudios realizados hasta la fecha sobre la eficacia de la administración IA de AH en las articulaciones con OA ofrecen resultados bastante discordantes^{2,36-38}, y algunos incluso sugieren que el AH no tiene efecto³⁹. Sin embargo, los metaanálisis de los estudios en los que se ha utilizado AH^{40,41}, lo mismo que la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoarthritis*⁴², recomiendan la utilización de AH por vía IA si no ha habido respuesta a los tratamientos convencionales con fármacos antiinflamatorios (esteroideos y no esteroideos), ya que mejora la funcionalidad de la articulación y disminuye el dolor. A pesar de todo, existe recelo entre los clínicos sobre las ventajas del AH respecto a otras terapias de uso habitual. Por ejemplo, los corticosteroides IA son más eficaces que el AH en el alivio del dolor y en la funcionalidad a corto plazo, mientras que el AH es más efectivo a largo

término^{43,44}, y en combinación con plasma rico en plaquetas autólogo es más eficaz que si administra solo para el tratamiento de la OA de rodilla leve o moderada⁴⁵. Además, dos estudios farmacoeconómicos sobre el tratamiento de la OA de rodilla con AH por vía IA demuestran que el análisis de coste-utilidad es favorable al AH⁴⁶ respecto a los antiinflamatorios no esteroideos, y que el HMW-AH IA es rentable en el tratamiento normal de la OA de rodilla⁴⁷.

De acuerdo con los conocimientos actuales sobre las propiedades del AH, el tratamiento ideal para los procesos osteoartroticos sería la administración de HMW-AH nativo. El trabajo realizado por Altman *et al.*³ señala que el AH con un peso molecular ≥ 3.000 kDa tiene una mayor eficacia y es más seguro que el de peso molecular < 3.000 kDa. El HMW-AH puede inhibir la respuesta inflamatoria mediante complejas acciones biológicas del AH con la matriz extracelular y las células de la membrana sinovial, el cartílago articular y el hueso subcondral⁴⁸. No obstante, de los datos de los párrafos anteriores se deduce que las células y los tejidos están expuestos *in situ* a AH de diferentes tamaños, y es posible que la exposición a esa mezcla sea más que la simple suma de sus efectos por separado.

Existen numerosos tipos de AH disponibles comercialmente, obtenidos por diferentes métodos, de estructura lineal y no lineal (hilano), y con diversos pesos moleculares. Los hilanos pueden restaurar las propiedades reológicas del líquido sinovial en las articulaciones patológicas, pero no se han establecido sus posibles efectos sobre las células.

Algunos estudios han demostrado que la inyección IA de HMW-AH puede mejorar la rigidez, la funcionalidad y el dolor en pacientes con OA de rodilla inmediatamente después del inicio del tratamiento, y que los efectos se mantienen durante un año⁴⁹. Sin embargo, ni el HMW-AH ni el LMW-AH detienen el progreso de la enfermedad⁵⁰. Por otro lado, se ha observado que la asociación de LMW-AH y HMW-AH produce mejores resultados en los pacientes con OA de cadera en comparación con el HWM-AH solo⁵¹. Modelos experimentales *in vitro* demostraron que complejos híbridos de HMW/LMW-AH son más eficaces que el LMW-AH o el HMW-AH por separado en la reducción de los biomarcadores de inflamación en la degeneración del cartílago⁵², y que el HMW-AH aumenta la viscosidad, disminuye las citocinas proinflamatorias y tiene efecto condroprotector⁵³.

El hilano G-F 20 (Synvisc-One®) tiene estructura reticular y un peso molecular alto. Los resultados de los ensayos que comparan el hilano G-F 20 con el LMW-AH han demostrado que el hilano G-F 20 posee un efecto muy superior en el control del dolor⁵⁴.

De todo lo anteriormente expuesto puede concluirse que el AH puede ser un tratamiento efectivo para las patologías osteoarticulares, aunque queda mucha investigación básica y clínica por desarrollar para que su utilización terapéutica consiga resultados aceptables por toda la comunidad científica. Es prioritario en este sentido establecer qué dosis total de AH tiene que utilizarse en cada enfermedad y qué patrón temporal de administración debe seguirse^{55,56}.

Bibliografía

1. Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:216-24.
2. Rani N, Sabbioni G, Mazzotta A, Rocchi M, Stagni C, Filanti M, *et al.* Infiltrative therapy as conservative treatment in hip osteoarthritis: a literature review. *Hip Int*. 2016;26(Suppl 1):8-13.
3. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product differences in intra-articular hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Am J Sports Med*. 2016;44:2158-65.
4. Cowman MK, Schmidt TA, Raghavan P, Stecco A. Viscoelastic properties of hyaluronan in physiological conditions. *F1000Res*. 2015;4:622.
5. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, *et al.* Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1410-8.
6. Ha CW, Park YB, Choi CH, Kyung HS, Lee JH, Yoo JD, *et al.* Efficacy and safety of a single injection of cross-linked sodium hyaluronate vs. three injections of high molecular weight sodium hyaluronate for osteoarthritis of the knee: a double-blind, randomized, multi-center, non-inferiority study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18:223.
7. Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. *Acta Biomater*. 2014;10:1558-70.
8. Laurent TC, Fraser JRE. Hyaluronan. *FASEB J*. 1992;6:2397-404.
9. Itano N, Kimata K. Mammalian hyaluronan synthases. *IUBMB Life*. 2002;54:195-9.
10. Stern R, Jedrzejewski MJ. Hyaluronidases: their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. 2006;106:818-39.
11. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840:2452-9.
12. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol*. 2006; 85:699-715.

13. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev.* 2011;91:221-64.
14. Stern R. Hyaluronan catabolism: a new metabolic pathway. *Eur J Cell Biol.* 2004;83:317-25.
15. Erickson R, Stern R. Chain gangs: new aspects of hyaluronan metabolism. *Biochem Res Int.* 2012;2012:893947.
16. Yoshida H, Nagaoka A, Kusaka-Kikushima A, Tobiishi M, Kawabata K, Sayo T, et al. KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110:5612-7.
17. Monzon ME, Fregien N, Schmid N, Falcon NS, Campos M, Casalino-Matsuda SM, et al. Reactive oxygen species and hyaluronidase 2 regulate airway epithelial hyaluronan fragmentation. *J Biol Chem.* 2010;285:26126-34.
18. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, Prestipino V, Scuruchi M, Nastasi G, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis reduced inflammatory response in mouse synovial fibroblasts subjected to collagen-induced arthritis. *Arch Biochem Biophys.* 2012;518:42-52.
19. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, Scuruchi M, Nastasi G, Micali A, et al. The SOD mimic MnTM-2-PyP(5+) reduces hyaluronan degradation-induced inflammation in mouse articular chondrocytes stimulated with Fe (II) plus ascorbate. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;45:1610-9.
20. Yang C, Cao M, Liu H, He Y, Xu J, Du Y, et al. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering. *J Biol Chem.* 2012;287:43094-107.
21. Powell JD, Horton MR. Threat matrix: low-molecular weight hyaluronan (HA) as a danger signal. *Immunol Res.* 2005;31:2007-18.
22. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, Fenton MJ, Powell JD, Horton MR. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol.* 2006;177:1272-81.
23. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Traina P, Calatroni A. Differential effect of molecular size HA in mouse chondrocytes stimulated with PMA. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1353-67.
24. Campo GM, Avenoso A, Campo S, D'Ascola A, Nastasi G, Calatroni A. Small hyaluronan oligosaccharides induce inflammation by engaging both toll-like-4 and CD44 receptors in human chondrocytes. *Biochem Pharmacol.* 2010;80:480-90.
25. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, Prestipino V, Scuruchi M, Nastasi G, et al. Hyaluronan differently modulates TLR-4 and the inflammatory response in mouse chondrocytes. *Biofactors.* 2012;38:69-76.
26. Campo GM, Avenoso A, D'Ascola A, Prestipino V, Scuruchi M, Nastasi G, et al. 4-mer hyaluronan oligosaccharides stimulate inflammation response in synovial fibroblasts in part via TAK-1 and in part via p38-MAPK. *Curr Med Chem.* 2013;20:1162-72.
27. Viola M, Vigetti D, Karousou E, D'Angelo ML, Caon I, Moretto P, et al. Biology and biotechnology of hyaluronan. *Glycoconj J.* 2015;32:93-103.
28. Maytin EV. Hyaluronan: more than just a wrinkle filler. *Glycobiology.* 2016;26:553-9.
29. Zhao N, Wang X, Qin L, Guo Z, Li D. Effect of molecular weight and concentration of hyaluronan on cell proliferation and osteogenic differentiation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;465:569-74.
30. Petrey AC, de la Motte CA. Hyaluronan, a crucial regulator of inflammation. *Front Immunol.* 2014;5:101.
31. Hashizume M, Mihara M. High molecular weight hyaluronic acid inhibits IL-6-induced MMP production from human chondrocytes by up-regulating the ERK inhibitor, MKP-1. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;403:184-9.
32. Furuta J, Ariyoshi W, Okinaga T, Takeuchi J, Mitsugi S, Tominaga K, et al. High molecular weight hyaluronic acid regulates MMP13 expression in chondrocytes via DUSP10/MKP5. *J Orthop Res.* 2017;35:331-9.
33. Pohlig F, Guell F, Lenze U, Lenze FW, Mühlhofer HM, Schauwecker J, et al. Hyaluronic acid suppresses the expression of metalloproteinases in osteoarthritic cartilage stimulated simultaneously by interleukin 1 β and mechanical load. *PLoS One.* 2016;11:e0150020.
34. Kataoka Y, Ariyoshi W, Okinaga T, Kaneuji T, Mitsugi S, Takahashi T, et al. Mechanisms involved in suppression of ADAMTS4 expression in synoviocytes by high molecular weight hyaluronic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;432:580-5.
35. Guidolin D, Franceschi F. Viscosupplementation with high molecular weight native hyaluronan. Focus on a 1500-2000 KDa fraction (Hyalubrix®). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:3326-38.
36. Health Quality Ontario. Intra-articular viscosupplementation with hylan g-f 20 to treat osteoarthritis of the knee: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2005;5:1-66.
37. Newberry SJ, Fitzgerald JD, Maglione MA, O'Hanlon CE, Booth M, Motala A, et al. Systematic review for effectiveness of hyaluronic acid in the treatment of severe degenerative joint disease (DJD) of the knee. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); AHRQ Technology Assessments; 2015. Disponible en: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=101&bc=AAA-QAAAAAAAAA%3D%3D&>
38. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD010643.
39. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review of the evidence. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97:2047-60.
40. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr, Cole BJ, et al. 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;31:2036-45.
41. Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot EE, McAlindon TE. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24:2022-41.
 42. Maheu E, Rannou F, Reginster JY. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S28-33.
 43. He WW, Kuang MJ, Zhao J, Sun L, Lu B, Wang Y, et al. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2017;39:95-103.
 44. Vaishya R, Pandit R, Agarwal AK, Vijay V. Intra-articular hyaluronic acid is superior to steroids in knee osteoarthritis: a comparative, randomized study. *J Clin Orthop Trauma*. 2017;8:85-8.
 45. Lana JF, Weglein A, Sampson SE, Vicente EF, Huber SC, Souza CV, et al. Randomized controlled trial comparing hyaluronic acid, platelet-rich plasma and the combination of both in the treatment of mild and moderate osteoarthritis of the knee. *J Stem Cells Regen Med*. 2016;12:69-78.
 46. Thomas T, Amouroux F, Vincent P. Intra-articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: pharmaco-economic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS One*. 2017;12:e0173683.
 47. Hermans J, Reijman M, Goossens LM, Verburg H, Bierma-Zeinstra SM, Koopmanschap MA. A cost utility analysis of high molecular weight hyaluronic acid for knee osteoarthritis in everyday clinical care in patients in the working age. An economic evaluation of a randomized clinical trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Mar 20. doi: 10.1002/acr.23242. [Epub ahead of print]
 48. Bastow ER, Byers S, Golub SB, Clarkin CE, Pitsillides AA, Fosang AJ. Hyaluronan synthesis and degradation in cartilage and bone. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:395-413.
 49. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, Aggarwal A, Bansal H, et al. Long-term (1-year) safety and efficacy of a single 6-ml injection of hylan G-F 20 in Indian patients with symptomatic knee osteoarthritis. *Open Rheumatol J*. 2014;8:54-68.
 50. Gigis I, Fotiadis E, Nenopoulos A, Tsitas K, Hatzokos I. Comparison of two different molecular weight intra-articular injections of hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis. *Hippokratia*. 2016;20:26-31.
 51. Abate M, Salini V. Efficacy and safety study on a new compound associating low and high molecular weight hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30:89-93.
 52. Stellavato A, De Novellis F, Reale S, De Rosa M, Schiraldi C. Hybrid complexes of high and low molecular weight: evaluation using an in vitro model of osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;30(4 Suppl 1):7-16.
 53. Bauer C, Niculescu-Morzsza E, Jeyakumar V, Kern D, Späth SS, Nehrer S. Chondroprotective effect of high-molecular-weight hyaluronic acid on osteoarthritic chondrocytes in a co-cultivation inflammation model with M1 macrophages. *J Inflamm (Lond)*. 2016;13:31.
 54. Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C. Hylan G-F 20 versus low molecular weight hyaluronic acids for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *BioDrugs*. 2016;30:387-96.
 55. Chang KV, Hsiao MY, Chen WS, Wang TG, Chien KL. Effectiveness of intra-articular hyaluronic acid for ankle osteoarthritis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:951-60.
 56. Boutefnouchet T, Puranik G, Holmes E, Bell KM. Hylan GF-20 viscosupplementation in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee: clinical effect survivorship at 5 years. *Knee Surg Relat Res*. 2017;29:129-36.

Osteoartrosis de rodilla: eficacia y duración del efecto tras una infiltración de hilano G-F 20

M^a Dolores Rodrigo Royo¹, María Pilar Acín Lázaro², Helena Benito Naverac¹, Pablo Baltanás Rubio¹

¹Unidad del Dolor, Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

²Servicio de Anestesiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza.

Correspondencia:

M^a Dolores Rodrigo Royo

E-mail: mdrodrigo@salud.aragon.es

Resumen

Objetivo: Aportar datos de los resultados del tratamiento de la artrosis de rodilla con una inyección intraarticular de hilano G-F 20, en una serie de pacientes de una unidad del dolor, valorando la reducción del dolor, la mejoría de la función articular, el tiempo que han durado los efectos y la seguridad de este tratamiento.

Método: Se incluyen pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con osteoartritis de rodilla según diagnóstico clínico y radiológico, de más de 6 meses de evolución. Se recogió prospectivamente la información facilitada por el paciente según la práctica clínica habitual: características sociodemográficas y clínicas. Se realizaron valoraciones antes y después del tratamiento del dolor en reposo, a la deambulación y al subir/bajar escaleras, rigidez matutina, tiempo caminando y horas/calidad del descanso nocturno. En la visita postratamiento se registraron, además, el grado de mejoría experimentada, la duración de esta y la satisfacción del investigador. El tratamiento consistió en una única inyección intraarticular de hilano G-F 20.

Resultados: De 17 pacientes (27 rodillas), en 10 se trataron ambas rodillas (n = 20) y en siete una rodilla. La edad media era de 67,7 (rango: 45 a 89) y peso medio era de 77,1 kg. El 76,4% eran mujeres. El 85,1% tenía un tiempo de evolución superior a 12 meses. Se encontraban en grado clínico 4 el 29,6% (n = 8), en grado 3 el 55,5% (n = 15), en grado 2 el 14,8% (n = 4), y en grado radiológico III-IV el 70,3% (n = 19). El 44,4% se calificaron como casos graves. La valoración postratamiento mostró cambios importantes en todos los parámetros respecto a la situación inicial, con mejoría en las medidas de dolor y de funcionalidad. La mejoría global fue valorada como buena en el 74% y como muy buena en el 14,8%. La duración de la mejoría fue de 6 meses en 8 casos y de más de 6 meses en 14 casos. Se realizaron tres reinfiltraciones en 4 casos, dos en 11 casos y una en 9 casos.

Conclusiones: En nuestros pacientes se confirma la eficacia de una única inyección de hilano G-F 20 para reducir la sintomatología en pacientes con gonartrosis de diferentes grados clínicos. Esta mejoría ha durado un tiempo, que en la mayoría de los casos está por encima de los 6 meses.

Palabras clave

Gonartrosis. Viscosuplementación. Hilano G-F 20.

Introducción

La osteoartritis (OA) es la enfermedad reumática crónica más frecuente. Afecta a las articulaciones sinoviales y su característica fundamental es el deterioro paulatino del cartílago que lleva a una pérdida focal del componente hialino y nueva formación de hueso subcondral y marginal. Se debe a un desequilibrio entre la degradación y la síntesis de la matriz extracelular del cartílago articular; también están implicados el hueso subcondral y la membrana sinovial dentro de un proceso mediado por citocinas y factores de crecimiento que participan en la remodelación ósea y la destrucción articular.

La OA aparece en relación con la edad y su curso es, en muchas ocasiones, inevitablemente progresivo.

Es la causa más importante de discapacidad en la población anciana de muchos países del mundo occidental. En España, la prevalencia en las personas mayores de 20 años es de un 10,2%, y llega al 30% en los mayores de 60 años.

El resultado del desarrollo de una OA es consecuencia de la adaptación de las articulaciones sinoviales a diferentes agresiones biomecánicas, constitucionales o genéticas. Cuando estos factores no se conocen, nos encontramos ante una OA primaria, pero cuando la causa es conocida, en gran parte de los casos debida a una fractura, o a una meniscectomía en edad temprana, estamos ante una OA secundaria. El estadio final de ambos tipos puede ser el mismo, pero la progresión de la artrosis primaria es más lenta.

El dolor, con la repercusión funcional que implica, es la manifestación clínica habitual; puede ser continuo o episódico, y con mayor o menor intensidad.

La rodilla es una de las articulaciones en las que de forma prevalente asienta el problema de la OA. En ello influyen varios factores que en parte desconocemos, pero los requerimientos biomecánicos locales de esta articulación es uno de los más importantes.

La articulación de la rodilla está formada por diferentes estructuras cartilaginosas, musculares, ligamentosas, óseas y sinoviales que participan, dependiendo unas de otras, en la función de esa articulación.

Varios estudios han demostrado que una sobrecarga ponderal influye significativamente en el riesgo de desarrollar gonartrosis, y se ha calculado que por cada incremento de una unidad en el índice de masa corporal dicho riesgo aumenta un 15%¹.

Factores de riesgo

Modificables

- **Masa corporal en exceso:** son numerosos los estudios que muestran una clara relación entre la obesidad y la aparición y la progresión de la OA.
- **Ocupacionales:** la presencia y la gravedad de la gonartrosis están directamente relacionadas con la sobrecarga, por un estrés mecánico excesivo, a la que se somete esta articulación, por ejemplo al cargar y levantar peso, realizar movimientos con flexiones repetidas, trabajo físico exhaustivo, etc.
- **Lesiones articulares (deporte, trabajo, traumatismo):** una lesión traumática en la rodilla o la cadera durante la adolescencia o la juventud aumenta el riesgo de OA sintomática especialmente a partir de los 65 años de edad.
- **Nutricionales:** es recomendable mantener una alimentación variada y equilibrada que asegure el aporte de los nutrientes esenciales para la salud de los huesos y la prevención de la osteoporosis, sobre todo calcio, fósforo y vitamina D.
- **Desalineación estructural:** las alteraciones en la alineación de la articulación, como el *genu varo* y el *genu valgo*, conllevan una distribución anómala del eje de carga, y esto ocasiona trastornos mecánicos que favorecen la aparición de OA.
- **Debilidad muscular:** en la OA de rodilla se ha encontrado debilidad del cuádriceps, que se ha considerado como asociada a la atrofia muscular ocasionada por la falta de uso del músculo secundaria al dolor que el paciente presenta; sin embargo se ha encontrado también debilidad del cuádriceps en pacientes con OA de rodilla sin dolor y sin atrofia muscular.

Otros factores de riesgo modificables, al menos parcialmente, que están en estudio, son:

- **Tabaquismo:** los estudios respecto a lo que el tabaco puede influir en el desarrollo de OA son controvertidos.
- **Deficiencia de estrógenos:** aunque no se ha demostrado un aumento de la OA con la menopausia quirúrgica, algunos estudios muestran que las mujeres que toman estrógenos tienen una prevalencia y una incidencia de OA menores que las que no los toman.
- **Osteoporosis:** la relación entre la densidad mineral ósea y la OA es un tema de debate. Estudios transversales encuentran una relación inversa entre la densidad

mineral ósea y la OA, tanto en las caderas y las rodillas como en las manos. Sin embargo, los estudios longitudinales no siempre han confirmado tal relación inversa entre la OA y la osteoporosis radiológica.

- **Vitaminas C, D y E:** la ingesta elevada de vitamina C reduce el riesgo de progresión radiológica de la OA y de tener dolor de rodilla.
- **Proteína C reactiva:** el riesgo aumenta cuando las concentraciones son más altas.

No modificables

- **Sexo:** las mujeres tienen mayor riesgo.
- **Edad:** aumenta con la edad y se estabiliza alrededor de los 75 años.
- **Raza:** parece que en algunas poblaciones asiáticas el riesgo es menor. En el estudio de salud NHANES², los estadounidenses de raza negra tienen mayor prevalencia de OA de rodilla que las de raza blanca, pero en otros estudios no se encuentran diferencias. A pesar de que las diferencias en factores como el índice de masa corporal y los estilos de vida o los factores socioeconómicos pudieran explicar parcialmente la variación étnica, las diferencias en biomarcadores de síntesis y degradación del cartílago sugieren que los factores biológicos y genéticos también pueden desempeñar un importante papel.
- **Predisposición genética:** estudios con gemelos indican que el factor genético está presente en la OA de rodilla en un porcentaje que se aproxima al 39%.

Clínica

El síntoma más importante es el dolor, que aparece de forma progresiva, es de carácter mecánico, mejora o desaparece con el reposo, y empeora con la actividad.

Según progresa el grado de OA, el dolor se desencadena cada vez con movimientos más leves y también puede presentarse en reposo y por la noche.

La impotencia funcional es, por tanto, otro de los síntomas más importantes que está directamente relacionado con el dolor y con el tipo de actividad a la que se somete la articulación: caminar, correr, subir y bajar escaleras o rampas con pendiente. En esto también influyen otros síntomas, como son la rigidez y la pérdida del arco de movimiento articular con la rodilla en flexo, o la limitación de grados

variables de flexión. En las actividades como subir y bajar escaleras y pendientes es en las que una rodilla artrósica va a manifestar su mayor dificultad, puesto que el trabajo que debe llevar a cabo compromete biomecánicamente y en grado máximo la función de la articulación, por las fuerzas, presiones y rozamientos de todas las estructuras que la forman.

También pueden ser frecuentes los episodios de inflamación articular y periarticular, que aparecen por la pérdida de cartílago articular y que requieren la inflamación sinovial correspondiente para su reabsorción.

En general, la intensidad de los síntomas está relacionada con los hallazgos radiológicos, pero no obligatoriamente, y de hecho pueden coincidir grados clínicos graves con grados radiológicos moderados, y al contrario, dolor leve con hallazgos radiológicos graves. Las manifestaciones clínicas son diferentes en cada paciente.

El origen del dolor en la artrosis es parcialmente desconocido y están implicados diferentes factores. Por un lado, durante el proceso inflamatorio los factores bioquímicos que se liberan en la articulación intervienen de forma directa en el inicio y el mantenimiento del dolor por la sensibilización periférica de las estructuras nerviosas aferentes; de hecho, es la sensibilización de los nociceptores lo que hace que la lesión tisular y la inflamación estén en su momento álgido contribuyendo a las primeras fases del dolor, pero si esta actividad neuronal se mantiene, a pesar de la curación de la lesión tisular, ocurren cambios en la función del sistema nervioso central, lo que se conoce como “neuroplasticidad”, por el proceso de *wind up* o fenómeno de amplificación. Este fenómeno tiene lugar cuando las fibras C sensitivas descargan de forma mantenida (por persistencia del estímulo) a una alta frecuencia, de manera que aumenta la respuesta de las neuronas sensitivas secundarias (hiperalgesia). Tanto la hiperalgesia como la alodinia son la expresión de la sensibilización del sistema nervioso central y reflejan una disminución de los umbrales de activación de las fibras sensitivas primarias (nociceptores) o modificaciones estructurales y bioquímicas espinales o cerebrales.

Son varios los autores que consideran el componente neuropático como un determinante que hay que tener en cuenta en el dolor de la gonartrosis, con datos que van, según los estudios, entre el 16% y el 34% de la existencia de mecanismos neuropáticos que contribuyen al dolor de la gonartrosis³⁻⁵.

Algunos autores creen que el dolor de las articulaciones se debe a la estimulación de las terminaciones nerviosas libres que existen en la cápsula articular o en la membra-

na sinovial³. En cambio, otros afirman que es la inervación de la unión osteocondral la que contribuye al dolor.

Tratamiento

Las posibilidades terapéuticas implican varias opciones y actuaciones que deben individualizarse para cada paciente y la situación evolutiva en que se encuentra la articulación.

Tratamiento no farmacológico

Dentro del tratamiento no farmacológico contamos con una serie de medidas que pueden adoptarse en la mayoría de los pacientes, generalmente unidas a otras opciones:

- Formación y educación del paciente: la información y las enseñanzas para ahorrar y evitar la sobrecarga funcional de la articulación ayudan a disminuir el dolor y la incapacidad en la OA.
- Control del peso: reducir el sobrepeso mejora los síntomas de la OA y además puede retrasar su progresión.
- Alimentación.
- Ejercicio físico: el entrenamiento con ejercicio físico para fortalecer localmente la rodilla y la extremidad contribuye a mejorar el dolor y la incapacidad⁵.
- Fisioterapia.
- Crioterapia.
- Electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS).
- Ultrasonidos.
- Ortesis.

Tratamiento farmacológico

En el tratamiento sintomático de la OA con fármacos analgésicos deben contemplarse todos los analgésicos disponibles en este momento. Como primera opción, el paracetamol resulta el más recomendable cuando se trata de un dolor leve/moderado, pues tiene pocos efectos indeseables e interacciones, fácil disponibilidad y bajo coste, y es seguro a largo plazo.

Cuando el dolor es más intenso, no responde al paracetamol o existen signos clínicos de inflamación, está indicada la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Dentro de este grupo de fármacos deben elegirse

aquellos que muestren el mejor perfil de seguridad y de acuerdo con la pluripatología de cada paciente. El diclofenaco ha mostrado una mayor capacidad de llegar a la articulación de la rodilla y es una buena opción siempre que su uso se limite a un tiempo corto; en cuanto a tratamientos de mayor duración, la nabumetona puede ser de elección.

Cuando el dolor es intenso y el tratamiento se plantea de forma continuada es recomendable emplear analgésicos opiáceos, con el control y el seguimiento que estos fármacos requieren.

Terapia intraarticular

- Viscosuplementación.
- Factores de crecimiento.
- Lavado articular.
- Corticoides.
- Proteoglicanos.

Tratamiento quirúrgico

- Cirugía artroscópica.
- Osteotomía.
- Trasplante de cartílago.
- Autotrasplante de condrocitos.
- Prótesis.

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un componente del líquido sinovial con función lubricante/amortiguadora de la transmisión de cargas a través de las superficies articulares, y con propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas.

En pacientes con artrosis, su concentración y peso molecular en el líquido sinovial se encuentran disminuidas, y por este motivo se ha pensado que su empleo puede ser beneficioso.

El AH es una molécula clave en la biomecánica articular, y debido a que el tratamiento con AH exógeno contribuye a restaurar las propiedades elásticas y viscosas del fluido sinovial, su efecto se traduce en una reducción del dolor y una mejoría funcional. Además, varios estudios han confirmado que el AH interactúa con mediadores de la inflamación y recambio de la matriz en las células de las articulaciones, reduce la apoptosis de los condrocitos y ejerce un efecto biosintético-condroprotector^{6,7}.

Desde que Balazs y Delinger⁸ comenzaron a trabajar con el AH, este compuesto se ha venido utilizando cada vez con más frecuencia como alternativa no quirúrgica en el tratamiento de la OA, y su uso está recomendado por varias sociedades científicas⁹⁻¹¹. En este momento, las publicaciones que valoran su eficacia son numerosas, pero algunas por poco fiables y otras debido a la heterogeneidad de los pacientes tratados y de los ácidos hialurónicos empleados, muestran que los resultados son controvertidos. Por ello, hacen falta estudios más rigurosos que permitan aceptar como válidas las propiedades que se le atribuyen.

Sus efectos secundarios son escasos. Se han descrito reacciones inflamatorias agudas transitorias tras su administración, lo que obliga a un seguimiento estrecho durante el periodo posterior a la inyección que permita detectar el inicio de una complicación más grave, como es la artritis séptica secundaria.

Sin embargo, las características de los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de este tratamiento no están claramente definidas, y tampoco el número de inyecciones de AH a administrar ni el tiempo que debe transcurrir entre dos series. A esto contribuye que los diferentes AH disponibles tienen diferentes características fisicoquímicas, y por lo tanto no puede esperarse que tengan el mismo efecto clínico^{12,13}.

Nuestra experiencia con la utilización de ácido hialurónico intraarticular en la osteoartrosis de rodilla

En la Unidad del Dolor del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, la viscosuplementación intraarticular se emplea en el tratamiento de la OA de rodilla desde hace alrededor de 20 años. A lo largo de este tiempo hemos podido observar que, efectivamente, tal como es previsible, el efecto clínico, en cuanto a eficacia y duración, varía en dependencia de las características del AH utilizado y del grado y la afectación en que se encuentra la articulación.

Con el interés de contribuir a conocer los criterios que ayuden a elegir el momento y el AH óptimo para cada paciente, hemos recogido prospectivamente los datos de una serie de pacientes con OA de rodilla tratados con hilano G-F 20, sal sódica del AH (Synvisc-One®), valorando la mejoría que hemos conseguido en reducción del dolor y ganancia de función articular, y registrando también la

duración de estos efectos y el tiempo transcurrido para las reinyecciones.

El estudio incluye pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con OA de rodilla según diagnóstico clínico del *American College of Rheumatology*¹⁴ y radiológico de Kellgren y Lawrence¹⁵, en una o ambas rodillas, de más de 6 meses de evolución, con normocoagulación y sin contraindicaciones para el tratamiento.

Synvisc-One®

Este AH (hilano G-F 20) es un derivado del AH de alto peso molecular y enlace cruzado compuesto por hilano A (un fluido con un peso molecular medio de 6 millones de Dalton) e hilano B (un gel con una red molecular infinita). Tanto el hilano A como el hilano B contienen $88,0 \pm 2,0$ mg/ml en solución tampón fisiológica de cloruro sódico ($\text{pH } 7,2 \pm 0,3$).

La combinación específica de los polímeros hilano A (80%) e hilano B (20%) genera un producto con propiedades reológicas y fisicoquímicas similares a las del líquido sinovial de los adultos jóvenes sanos. Las propiedades elastoviscosas de Synvisc-One® son, no obstante, superiores a las del líquido sinovial normal y las de otras soluciones de AH de concentraciones comparables.

De este modo, una inyección única puede proporcionar hasta 12 meses de alivio continuado.

Procedimiento

El procedimiento se realiza según práctica habitual en una de las salas de la unidad del dolor destinadas para este tipo de tratamientos mínimamente invasivos. Se requiere consentimiento informado y firmado.

La administración de AH se realiza mediante abordaje intraarticular lateral externo infrarrotuliano (Figuras 1 a 5).

Método de valoración

Se ha recogido la información facilitada por el paciente siguiendo la práctica clínica habitual: características socio-demográficas y clínicas. Se realizaron valoraciones, antes y después del tratamiento, de la intensidad del dolor en reposo, a la deambulacion y al subir/bajar escaleras, la funcionalidad según la capacidad para subir y bajar escaleras, el tiempo y la distancia que se puede caminar, la rigidez matu-

Figura 1. Material: hilano G-F 20, jeringas, agujas y paños para campo estéril.



Figura 2. Lavado antiséptico de la piel de la rodilla con clorhexidina.



Figura 3. Infiltración con botón de anestésico local en el punto de entrada.



Figura 4. Abordaje intraarticular lateral externo infrarrotuliano con rodilla en flexión de 90°.

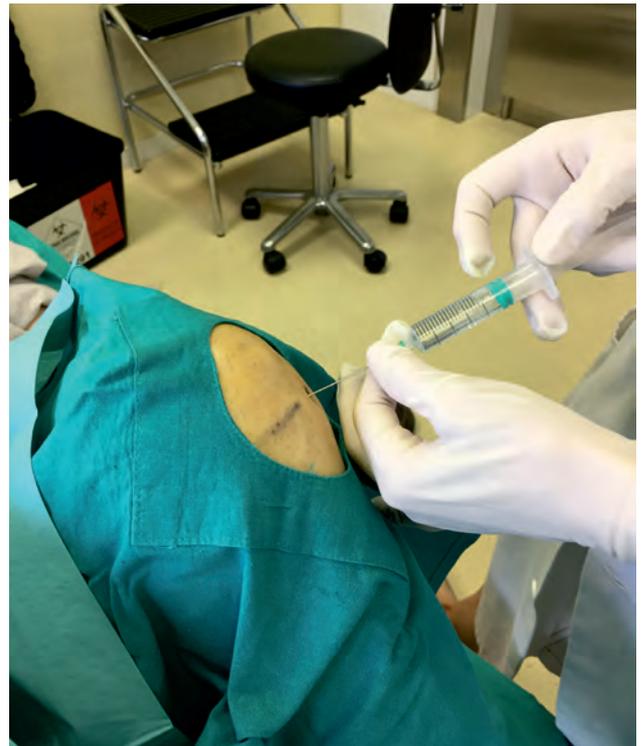


Figura 5. Infiltración intraarticular de hilano G-F 20.



tina (sí o no) y las horas/calidad del descanso nocturno. En la visita postratamiento se registraron, además, el grado de mejoría experimentada, la duración de esta y la satisfacción del investigador con el tratamiento. Se citó a los pacientes a los 6 y 12 meses postratamiento para valoración, con la indicación de adelantar las visitas si volvían a los niveles basales de dolor.

Como herramientas de medida se utilizaron:

Crterios de grado clínico

El grado clínico se ha valorado con cinco ítems y se han tenido en cuenta todos los parámetros clínicos considerados y observados, que concretamos como:

- **Grado 1:** leve. No dolor en reposo. Dolor leve con el movimiento, que permite andar sin límite y subir y bajar escaleras.
- **Grado 2:** moderado. No dolor en reposo. Dolor moderado con el movimiento, que permite caminar más de 1 km, subir bien las escaleras y bajar con ayuda (pasamanos).
- **Grado 3:** intenso. Dolor leve en reposo, aumenta con el movimiento. Permite caminar 500-1000 metros y subir y bajar escaleras, pero con ayuda del pasamanos, y dificulta ocasionalmente el descanso nocturno.

- **Grado 4:** grave. Dolor de moderado a intenso en reposo, que aumenta con el movimiento. Dificulta el descanso nocturno. Impide caminar menos de 500 metros. Puede subir escaleras con pasamanos, pero no bajar.
- **Grado 5:** muy grave. Dolor muy intenso tanto en reposo como en movimiento. Interfiere de forma muy importante el descanso nocturno. Impide salir de casa. Incapaz de subir o bajar escaleras.

Intensidad del dolor

Escala visual analógica (0-10 cm) para la intensidad del dolor en reposo, con el movimiento y al subir y bajar escaleras.

Escaleras y deambulación

Para valorar la capacidad de subir y bajar escaleras, y la deambulación, se han utilizado los criterios de la Subescala de Función Global KSS (Tabla 1).

Descanso nocturno

En la valoración del descanso nocturno se ha utilizado la escala de sueño MOS, que se le proporciona al paciente y se traduce según la puntuación obtenida en normal, regular, malo y máxima interferencia.

Se trata de un instrumento de 12 ítems que explora el impacto sobre la estructura del sueño ocasionado por la enfermedad o por un tratamiento. Estudia cómo afecta un estímulo externo en cuanto a cantidad de sueño, despertares bruscos, ronquidos, somnolencia, sueño alterado... Obtiene un índice global de interferencia del sueño que oscila entre 0 y 100, en el que 0 representa una nula interferencia en el sueño y 100 la máxima interferencia posible. Cada atributo se puntúa independientemente, también de menor a mayor impacto (a mayor puntuación, impacto más negativo), excepto para los atributos idoneidad y sueño óptimo, en los que menos puntuación significa peor calificación, y la cantidad de sueño, que son las horas dormidas por día.

Grado de mejoría

La valoración de la mejoría conseguida con el tratamiento se realiza de acuerdo con las variaciones de todos estos parámetros antes y después del citado tratamiento. De este modo, la mejoría global se ha estimado según los siguientes porcentajes:

- Entre el 100% y el 80%: resultado muy bueno.
- Entre el 80% y el 50%: resultado bueno.
- Del 50% al 10%: resultado discreto.
- No mejoría o inferior al 10%: resultado nulo.

Tabla 1. Subescala de Función Global KSS para escaleras y deambulaci3n.

Escaleras	Puntuaci3n	Deambulaci3n	Puntuaci3n
Subir y bajar normal	50	Sin l3mite	50
Subir normal y bajar con pasamanos	40	>1.000 m	40
Subir y bajar con pasamanos	30	500-1.000 m	30
Subir con pasamanos e incapaz de bajar	15	<500 m	20
Incapaz de subir y bajar	0	No salir de casa Incapacitado	10 0

Tabla 2. Evoluci3n cl3nica.

	Pretratamiento	Postratamiento
Dolor en la EVA, media (DE)		
Reposo	2,1 (1,7)	0,4 (1,1)
Deambulaci3n	6,4 (1,5)	2,2 (2,1)
Escaleras	7,8 (1,5)	3,9 (2,1)
Rigidez matutina (presente)	20 (74,0%)	5 (18,5%)
Calidad del sue1o		
Normal	12 (46,1)	18 (69,2)
Regular	5 (19,2)	7 (26,9)
Mala	9 (34,6)	1 (3,8)

EVA: escala visual anal3gica; DE: desviaci3n est3andar.

Resultados

Se incluyeron y trataron con inyecci3n de hilano G-F 20 un total de 27 rodillas pertenecientes a 17 pacientes con OA en distintos grados de evoluci3n. En 10 pacientes se trataron las dos rodillas y en los siete restantes solo una. La edad media fue de 67,7 a1os (rango: 45 a 89) y el peso medio fue de 77,1 kg. De los 17 pacientes, 13 (76,4%) eran mujeres. En el 85,1% de los casos se trataba de articulaciones artr3sicas con m3s de 12 meses de evoluci3n. Estaban en grado cl3nico 4 el 29,6% de las rodillas tratadas (n = 8), en grado 3 el 55,5% (n = 15), en grado 2 el 14,8% (n = 4), y en grado radiol3gico III-IV el 70,3% (n = 19). El 44,4% se calificaron como casos graves.

Se realizaron valoraciones antes y despu3s del tratamiento. Previamente al comienzo del estudio, los pacientes presentaban un dolor en reposo leve-moderado (media: 2,1), pero con la deambulaci3n y en las escaleras era mayor (media: 6,4 y 7,8, respectivamente).

Adem3s, el 74% de las rodillas presentaba rigidez matutina. En la deambulaci3n, 12 casos ten3an claudicaci3n a menos de 500 m y 10 entre 500 y 1.000 m.

El descanso nocturno estuvo afectado debido a la sintomatolog3a en el 53,8% de los pacientes.

La valoraci3n postratamiento mostr3 cambios importantes en todos los par3metros respecto a la situaci3n inicial, con mejor3a en las medidas de dolor y de funcionalidad. El tiempo caminando se increment3 y solo dos pacientes segu3an presentando claudicaci3n a menos de 500 m, 12 llegaban a m3s de 1 km y cinco pod3an hacerlo sin l3mite. La calidad del sue1o fue valorada como normal por el 69,2% de los pacientes, frente al 46,1% inicial (Tabla 2).

La mejor3a global fue valorada como buena en 20 casos (74%), muy buena en cuatro (14,8%), discreta en dos y nula en uno.

En cuanto a la duraci3n de la mejor3a, ha sido inferior a 6 meses en cuatro casos, de 6 meses en ocho, superior a 6 meses en siete, y de 1 a1o en otros siete. De acuerdo con dicha duraci3n se ha vuelto a realizar la infiltraci3n, regularmente y con el intervalo adecuado: tres reinfiltaciones en cuatro pacientes, dos reinfiltaciones en 11, y una en nueve.

Se mantiene el seguimiento de estos pacientes y 19 casos siguen en tratamiento activo, con la recomendaci3n

de volver a infiltrar cuando disminuya la mejoría. En cinco casos ha sido necesaria una revaloración por el servicio de traumatología; el resto (tres casos) están perdidos.

En cuanto a la seguridad, no se han registrado acontecimientos adversos relacionados, con lo que se confirma el excelente perfil de seguridad del tratamiento.

Discusión

El tratamiento especializado del dolor de diferentes tipos, orígenes y etiologías reside en las unidades del dolor, que deben actuar como centro de referencia en casos y situaciones de dolor difícil, algunas veces limitado en el tiempo, es decir, agudo o subagudo, pero sobre todo en el dolor crónico que conduce a situaciones invalidantes, con un deterioro considerable de la calidad de vida de los pacientes que lo sufren.

En un estudio realizado en estas unidades¹⁶, la OA era la principal causa de dolor crónico en el 50,5% de los casos, y la OA de rodilla afectaba al 22,4% de los pacientes. El tratamiento multidisciplinario del dolor es beneficioso no solo para el paciente, sino también para la sociedad, y son ya muchos los estudios de coste-efectividad que demuestran que el tratamiento especializado supone un ahorro económico muy importante y digno de tener en cuenta¹⁷.

El tratamiento especializado disponible en la unidad del dolor puede proporcionar beneficio a muchos de estos pacientes con dolor articular por artrosis. La unidad del dolor puede aportar a un número nada despreciable de pacientes las técnicas invasivas y el tratamiento multimodal que necesitan. Está comúnmente aceptado que el enfoque de la OA debe ser multifactorial, combinando opciones no farmacológicas y farmacológicas. El procedimiento debe plantearse sobre una base de actuación individualizada, y resulta básico, al igual que en cualquier otro proceso doloroso, que se establezca desde el punto de vista de un abordaje global del paciente.

Los pacientes acuden a nuestra unidad derivados de otras especialidades, y se les valora como candidatos a la viscosuplementación intraarticular. Es un tratamiento mínimamente invasivo, que se realiza de forma ambulatoria y que, de acuerdo con nuestra experiencia, proporciona a los pacientes alivio del dolor y mejoría de la funcionalidad durante un tiempo prolongado.

Con el fin de estudiar los efectos de una única inyección de AH hemos analizado los pacientes con OA de rodilla en diferentes grados de evolución sometidos a este trata-

miento en las condiciones habituales de nuestra práctica clínica. En su mayoría presentaban afectación bilateral y una sintomatología importante, con grado clínico 3-4 en el 85,1% de las rodillas tratadas y grado radiológico III-IV en el 70,3%, por lo que se calificaron como graves el 29,6% de los casos y moderados el 55,5%. Estos pacientes presentaban dolor importante a la movilidad, tanto en la deambulación como al subir y bajar escaleras, que les suponía una limitación considerable de la funcionalidad.

La administración de una única inyección de 6 ml de hilano G-F 20 consiguió una mejoría significativa en todos los parámetros de dolor y funcionalidad considerados. La mejoría en la deambulación se reflejó en un incremento tanto de la distancia como del tiempo que podían caminar. Igualmente, la mejoría de la intensidad del dolor en reposo permitió que mejorase el descanso nocturno. De este modo, se valoró la eficacia del tratamiento como buena o muy buena en el 88,8% de las rodillas tratadas.

Entre los casos que fueron remitidos al servicio de traumatología, una paciente con las dos rodillas afectadas, en las que el resultado fue bueno en ambas y se reinfiltraron en dos ocasiones con intervalos de 6 meses, lo fue porque ella misma solicitó ser revalorada por ese servicio; otra paciente, también con las dos rodillas en grado radiológico grave, con resultado nulo en una rodilla y discreto en la otra; y el último caso corresponde a una paciente con una rodilla con artrosis en grado grave, tanto radiológico como clínico, en la que el resultado fue de mejoría del 50%, y que también solicitó la revaloración.

En cuanto al tiempo transcurrido entre las infiltraciones, consideramos que es un dato de interés el hecho de que en más del 50% (51,6%) de los casos fuese superior a 6 meses, y de 6 meses en el 29,6%. Pensamos que la duración del efecto probablemente está relacionada con las características del AH empleado y con la gravedad de la gonartrosis.

Uno de los objetivos de nuestro estudio ha sido analizar la duración de los efectos de una única inyección de hilano G-F 20 en una serie de pacientes llegados a la unidad, la mayoría de ellos con afectación de moderada a grave, así como la seguridad del tratamiento.

Confirmamos con nuestro estudio los resultados de otros trabajos que demuestran que las inyecciones intraarticulares de AH son eficaces para conseguir una reducción del dolor y una mejoría de la función durante un tiempo prolongado en los pacientes con OA de rodilla. La seguridad del tratamiento ha sido excelente y podemos afirmar que no supone un riesgo para los pacientes.

En cuanto a la relación que puede existir entre el resultado del tratamiento y la gravedad de la gonartrosis, resulta difícil establecer una correlación estadística debido al número limitado de casos de esta serie. No obstante, destaca que el único caso en que el resultado fue de mejoría nula se trataba de una artrosis en grado clínico y radiológico grave. Los otros dos casos valorados con mejoría discreta, inferior al 50%, corresponden también a grados clínicos graves. De los cuatro en que el resultado fue muy bueno, tres eran de grado clínico moderado y uno de grado leve.

Esta misma relación sí hemos podido objetivarla en otro estudio con un mayor número de casos, observando que los pacientes con artrosis grave tienen una respuesta más variable, que puede ser atribuible a su situación basal¹⁸.

La ausencia de un grupo control supone una limitación del estudio. Hay que tener en cuenta que diversas revisiones sistemáticas y metaanálisis han puesto de manifiesto la eficacia del AH frente al placebo y frente a otras formas intraarticulares de intervención, como los corticoides¹⁹⁻²¹, o bien han comparado ambos tratamientos tanto a corto²²⁻²⁸ como a largo plazo²⁹. Además, un metaanálisis en red³⁰ que analiza las diferentes opciones terapéuticas en comparación con placebo para el tratamiento de la OA de rodilla concluye que los tratamientos intraarticulares son más eficaces que los orales, y que el AH es el más eficaz en comparación con el placebo oral; además, los abandonos por acontecimientos adversos son más frecuentes con los fármacos orales (paracetamol, AINE, celecoxib) que con los intraarticulares.

Conclusiones

Los resultados de este trabajo confirman la eficacia del tratamiento en los pacientes con OA tanto leve como moderada, que se mantiene entre 6 y 12 meses. Se ha considerado que en las situaciones con artrosis grave la respuesta es más variable, lo que puede ser atribuible a una situación basal más deteriorada. En un metaanálisis³¹ se recomienda el AH como tratamiento eficaz para la OA de rodilla, y se define a los pacientes con grado radiológico II-III y mayores de 60 años como los que pueden obtener mejores resultados con este tratamiento. Por lo tanto, consideramos de interés que la comunidad científica, en sus distintas especialidades, continúe profundizando en el estudio de las características de los pacientes artrósicos que pueden beneficiarse en mayor medida de esta intervención, de manera que puedan

establecerse de forma consensuada unos criterios que permitan identificarlos prospectivamente.

Bibliografía

1. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1992;116:535-9.
2. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1988;128:179-89.
3. Kidd B. Pathogenesis of joint pain in osteoarthritis. En: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editores. *Osteoarthritis*. Oxford: Oxford University Press; 2003. p. 185-9.
4. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1019-23.
5. Oteo-Álvaro A, Ruiz-Ibán MA, Miguens X, Stern A, Viloria J, Sánchez Magro I. High prevalence of neuropathic pain features in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Pain Pract.* 2015;15:618-26.
6. Yu CJ, Ko CJ, Hsieh CH, et al. Proteomic analysis of osteoarthritic chondrocyte reveals the hyaluronic acid-regulated proteins involved in chondroprotective effect under oxidative stress. *J Proteomics.* 2014;99:40-53.
7. Karna E, Miltyk W, Pałka JA, Jarzabek K, Wołczyński S. Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes. *Pharmacol Res.* 2006;54:275-81.
8. Balazs EA, Delinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:3-9.
9. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:465-74.
10. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:476-99.
11. Sánchez-Lázaro J, Díaz-Gallego L. The clinical impact of physical-chemical characteristics of different hyaluronic acids as a treatment for osteoarthritis. *Int J Biol Macromol.* 2006;38:300-1.
12. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:10-3.

13. Sánchez-Lázaro J, Díaz-Gallego L. The clinical impact of physical-chemical characteristics of different hyaluronic acids as a treatment for osteoarthritis. *Int J Biol Macromol*. 2006;38:300-1.
14. Altman RD, Hochberg MC, Moskowitz RW, et al. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1905-15.
15. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-501.
16. Rodrigo Royo MD, Ribera Canudas MV, Ledesma Martín-Pintado F, et al. Razones clínicas de elección de hidromorfona OROS® para el tratamiento de pacientes con dolor crónico no oncológico: estudio HIDOCO. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19:125-33.
17. Fydrich T, Turk DC. Efficacy of multidisciplinary pain treatment centers: a meta-analytic review. *Pain*. 1992;49:221-30.
18. Rodrigo Royo MD, Quero López JC, Aparicio Abiol R, Cia Blasco P, Baltanas Rubio P, Acin Lazaro MP. Eficacia de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de rodilla: resultados de una serie de casos tratados en una unidad del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 2017;24:16-26.
19. Miller LE. 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;6:57-63.
20. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD005321.
21. 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;19:611-9.
22. Frizziero L, Pasquali Ronchetti I. Intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: an arthroscopic and clinical comparison between hyaluronic acid (500-730 kDa) and methylprednisolone acetate. *J Orthop Traumatol*. 2002;3:89-96.
23. Tascioglu F, Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2003;22:112-7.
24. Leopold SS, Redd BB, Warme WJ, Wehrle PA, Pettis PD, Shott S. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85:1197-203.
25. Caborn D, Rush J, Lanzer W, Parenti D, Murray C. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31:333-43.
26. Shimizu M, Higuchi H, Takagishi K, Shinozaki T, Kobayashi T. Clinical and biochemical characteristics after intra-articular injection for the treatment of osteoarthritis of the knee: prospective randomized study of sodium hyaluronate and corticosteroid. *J Orthop Sci*. 2010;15:51-6.
27. Skwara A, Ponelis R, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee – hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, double-blind, monocentric study. *Eur J Med Res*. 2009;14:157-64.
28. Leighton R, Akermark C, Therrien R, et al. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22:17-25.
29. Trueba Davalillo CA, Trueba Vasavilbaso C, Navarrete Álvarez JM, et al. Clinical efficacy of intra-articular injections in knee osteoarthritis: a prospective randomized study comparing hyaluronic acid and betamethasone. *Open Access Rheumatol*. 2015;7:9-18.
30. 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;162:46-54.
31. Trojian TH, Concoff AL, Joy SM, Hatzenbuehler JR, Saulsberry WJ, Coleman CI. AMSSM scientific statement concerning viscosupplementation injections for knee osteoarthritis: importance for individual patient outcomes. *Br J Sports Med*. 2016;50:84-92.

Tratamiento de la lesión condral en el paciente anciano. Evidencia y experiencia propia

Marta Novoa Cortiñas, Luis García-Paino Rollón

Servicio de Traumatología. Hospital El Bierzo, Ponferrada (León).

Correspondencia:

Marta Novoa Cortiñas

E-mail: martanovoac@yahoo.es

Resumen

Al abordar el tema de las lesiones condrales en el paciente de edad avanzada pensamos inevitablemente en el proceso degenerativo. Es cierto que existen, en un grupo minoritario de casos, lesiones aisladas, pero en la mayoría encontramos en esta franja de edad lesiones extensas en las articulaciones, sobre todo de carga en el miembro inferior. Siempre, el primer tratamiento debe ser conservador, especialmente atendiendo a las últimas directrices de consenso internacional que recomiendan evitar la cirugía en el primer episodio de dolor por artrosis en algunas articulaciones como la rodilla. La fisioterapia, junto con el tratamiento médico (incluyendo analgesia, condroprotección y viscosuplementación), son el primer eslabón y muchas veces el único necesario para la mejoría sintomática y funcional. Esto no descarta la necesidad de cirugía en pacientes que no responden al tratamiento, y en muchos casos consistirá en la sustitución articular.

Palabras clave

Condrocito. Lesión del cartílago. Reparación articular.

Introducción. Recuerdo fisiopatológico

Las lesiones agudas o crónicas del cartílago articular provocan trastornos en la articulación afectada y pueden manifestarse con dolor e impotencia funcional, en mayor o menor grado dependiendo de su extensión, así como de la localización y la función de dicha articulación.

Fisiológicamente, las relaciones entre la estructura y la función del cartílago dependen de la interrelación de los condrocitos y la matriz extracelular, siendo los primeros reguladores de la síntesis y degradación de la estructura de la matriz. El cartílago se adapta así a las demandas funcionales y optimiza sus propiedades.

El cartílago se compone de cuatro zonas morfológicamente distintas: superficial, de transición, radial (que ocupa el 95% de su volumen) y calcificada (que se ancla al hueso subcondral). Las lesiones focales que afectan a todo su espesor son todavía uno de los mayores retos para el cirujano ortopédico. Dado que el cartílago tiene una capacidad limitada para su reparación espontánea (a base de generar tejido fibroso o fibrocartilaginoso), las lesiones que le afectan, aun no alterando todas sus capas, se reparan de forma incompleta.

Si a la dificultad del tratamiento de las lesiones focales del cartílago unimos la necesidad de hacerlo en un paciente de edad avanzada, las condiciones empeoran. Inevitablemente, aunque hablemos de lesiones únicas o aisladas, el punto de mira estará en el proceso degenerativo articular, no solo en el que ya exista, sino en el que pueda producirse como consecuencia del nuevo daño que aparezca.

Aunque las lesiones condrales pueden ocurrir en cualquier articulación recubierta de cartílago, son más frecuentes en las directamente expuestas a carga y con mayores sollicitaciones mecánicas, motivo por el cual también en estas es más frecuente el proceso degenerativo. Así pues, los estudios indican que el 10% de la población mayor de 60 años en nuestro país sufre un proceso artrósico sintomático en alguna articulación, y en más del 60% la patología se localiza en la cadera o la rodilla.

Los requerimientos mecánicos, así como las características anatómicas de las distintas articulaciones, determinan diferencias en el recubrimiento cartilaginoso que influyen también en la posibilidad de sufrir alteraciones por distintas causas. De este modo, dentro del miembro inferior, el cartílago en la cadera está altamente hidratado y es de mayor grosor en la porción interna y superior de la es-

fera. Esta región se conoce como "zona portante", la que soporta mayores sollicitaciones. Sin embargo, en el tobillo, el espesor del cartílago articular es pequeño (1-1,7 mm), sobre todo si se compara con el de la rodilla (1-6 mm). Pero a diferencia de lo que ocurre en la cadera y en la rodilla, es mucho más uniforme, lo que proporciona una mayor congruencia y mejor distribución de las tensiones; quizás por esto la articulación del tobillo sea más resistente a padecer lesiones condrales focales y procesos degenerativos.

En las articulaciones del miembro superior, la lesión condral es menos frecuente. En el hombro, la glenohumeral es la articulación principal; el cartílago de la cavidad glenohumeral es más grueso en la periferia, con una parte central de menor espesor, que se corresponde con el centro de rotación. En el codo, la mayor superficie de contacto es en la zona húmero-cubital. Las lesiones del cartílago en ambas articulaciones son con mayor frecuencia secuelas traumáticas (en el hombro también necrosis avascular) y asociadas a procesos reumáticos (especialmente en el codo).

Las *lesiones focales del cartílago*, en cualquier localización, suelen ocurrir por un traumatismo directo y pueden asociarse a lesiones de los tejidos blandos periarticulares. En el caso de la rodilla y el hombro, es importante la exploración de la estabilidad de la articulación, debido a que en ambos casos depende en gran medida de las partes blandas que pueden lesionarse, sobre todo los ligamentos en la rodilla. Deben sospecharse en las contusiones óseas de importancia o las fracturas ocultas, aunque también pueden producirse por traumatismos repetidos de menor intensidad. La resonancia magnética (RM) permite identificar las lesiones, que suelen etiquetarse siguiendo la *clasificación de Outerbridge*:

- Grado I: reblandecimiento y edema del cartílago.
- Grado II: fragmentación y fisura de diámetro menor de 12,5 mm.
- Grado III: fragmentación y fisura de más de 12,5 mm.
- Grado IV: erosión del cartílago con exposición del hueso subcondral.

El *tratamiento de las lesiones focales* lleva muchos años siendo un caballo de batalla de difícil control. Los avances en biología molecular y en las técnicas quirúrgicas han hecho proliferar distintas opciones, cada una con sus ventajas e inconvenientes. Para la elección de la técnica es fundamental tener en cuenta la edad (difícil resultado satisfactorio en mayores de 45-50 años), el nivel de actividad (los de menor actividad tienen más tendencia a ser asintomáticos y no precisar tratamiento) y las expectativas, que siempre han de ser realistas. Además, son limitantes a la hora de

elección de la técnica el tamaño, la localización y la profundidad de las lesiones. Y siempre, como ya se ha dicho, es imprescindible descartar lesiones asociadas.

Tratamiento de la lesión condral aislada. Experiencia propia

Las opciones con más predicamento en la literatura quizá sean el *desbridamiento artroscópico* y la *condroplastia*, la *estimulación de la médula ósea*, la *transferencia de taco osteocondral autólogo* o de *condrocitos autólogos*, y el *trasplante de aloinjerto osteocondral*.

En cuanto al *desbridamiento*, es la técnica clásicamente utilizada en el paciente de edad avanzada y baja demanda funcional cuando las lesiones son extensas. Los resultados son dispares, pero hay series que reportan una mejoría importante en más de dos tercios de los pacientes. En nuestra experiencia, los resultados favorables son en casos muy seleccionados, de baja demanda funcional, con lesiones de poca profundidad y muchas veces asociados a otros tratamientos.

La *estimulación de la médula* (microfractura o perforación subcondral) se recomienda en pacientes con lesiones pequeñas (1-2 cm²), sin desalineación del eje en el caso de la rodilla, y no mayores de 60 años. En la práctica, lo cierto es que en localizaciones con estas lesiones en el contexto de otra patología (meniscopatía degenerativa en la rodilla o pinzamiento anterior en el tobillo) sí la hemos realizado en pacientes de mayor edad; no obstante, es difícil evaluar el resultado, puesto que en ocasiones pudiera tratarse de casos asintomáticos o con poca clínica, cuya mejoría no solo se debe a la lesión condral tratada.

La *mosaicoplastia*, por el contrario, es una técnica que no hemos utilizado en pacientes mayores de 45-50 años, aun cuando pudiera haber casos de lesión condral de un tamaño tal que la requiriesen. Los estudios arrojan buenos resultados en lesiones femorales distales y algo menos en las tibiales, pero siempre en pacientes de menor edad. No obstante, salvo casos concretos de necrosis condilar u osteocondritis, en pacientes de edad avanzada (la segunda muy excepcional), en los que no existan en el momento de producirse cambios artrósicos en la articulación, es muy difícil en la práctica y en nuestro medio hallar alguna indicación para esta técnica.

No tenemos experiencia en el *trasplante de condrocitos*. La literatura indica que se utiliza en lesiones de

2-10 cm², en un solo cóndilo de la rodilla y en pacientes jóvenes; hay series que muestran escasas ventajas sobre la microfractura. No consideramos que pueda estar indicado en un paciente de edad avanzada.

Los *trasplantes de aloinjerto osteocondral*, utilizados fundamentalmente en la rodilla y en defectos de gran tamaño, no los consideramos adecuados para pacientes de edad avanzada. En caso de defectos grandes en este grupo, si se trata de la cadera o la rodilla, se optaría previsiblemente por una artroplastia aun cuando el resto de la articulación permaneciese sana. Si es en un tobillo, probablemente consideraríamos la artrodesis una mejor opción en esta edad.

Hemos utilizado con buenos resultados los *injertos de periostio*, siempre en la rodilla y en casos de afectación condilar amplia. Casi siempre los hemos usado en pacientes jóvenes, puesto que no parecen indicados en casos de edad más avanzada por la escasez de células pluripotenciales en estos pacientes.

Las Figuras 1 y 2 muestran cortes de RM de un paciente de 55 años con una osteocondritis traumática del

Figura 1. Corte frontal con exposición del foco de lesión edema óseo asociado.

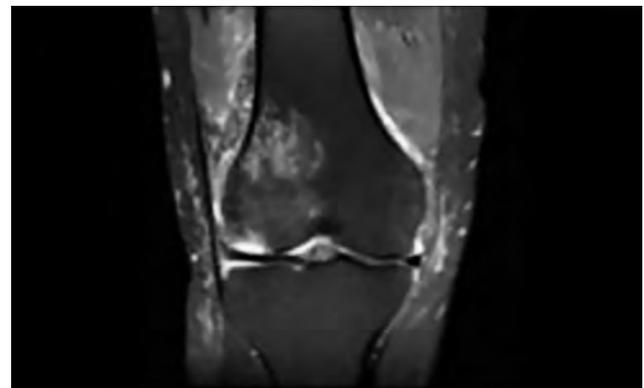


Figura 2. Imagen lateral con evidencia de afectación de superficie de carga.

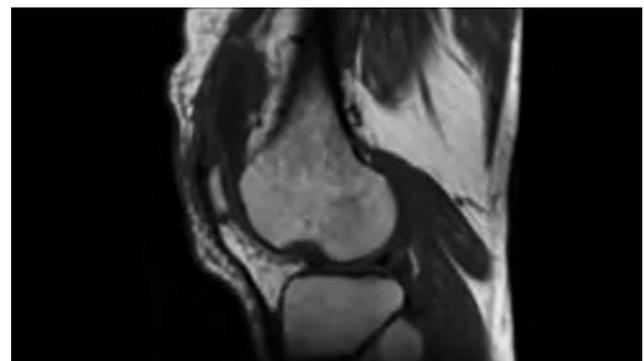


Figura 3. Imagen intraoperatoria de la amplia lesión condral.



Figura 4. Zona dadora de injerto.

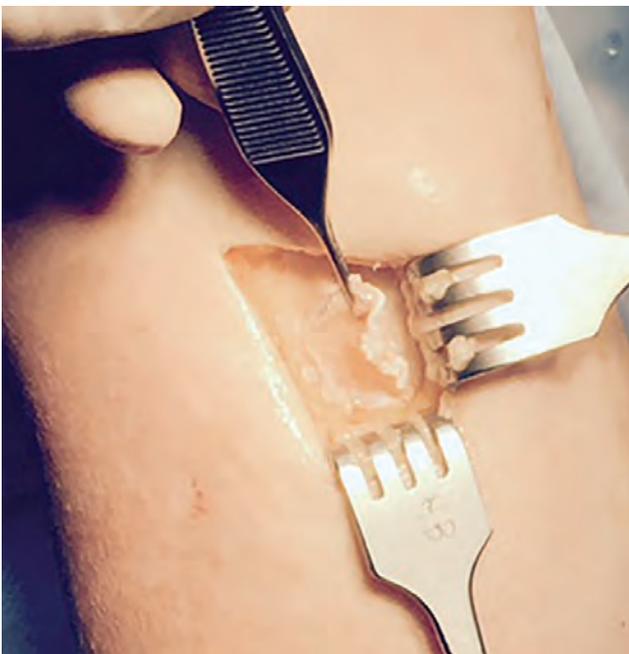


Figura 5. Preparación de injerto para su colocación.

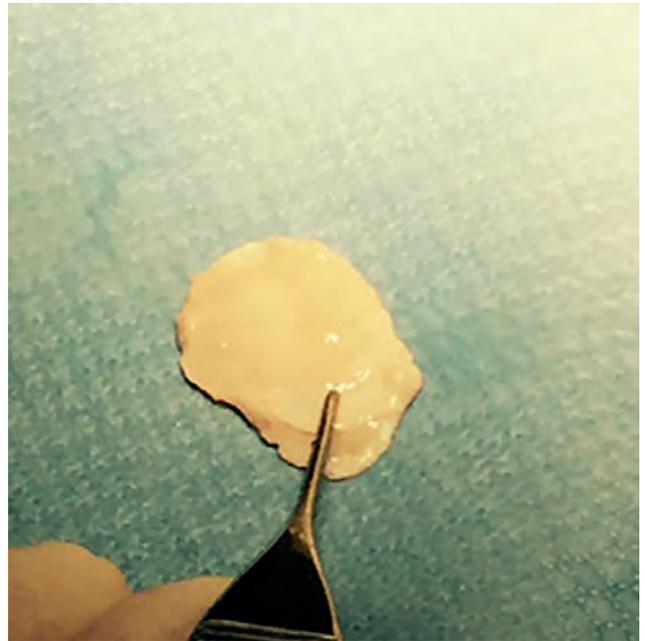
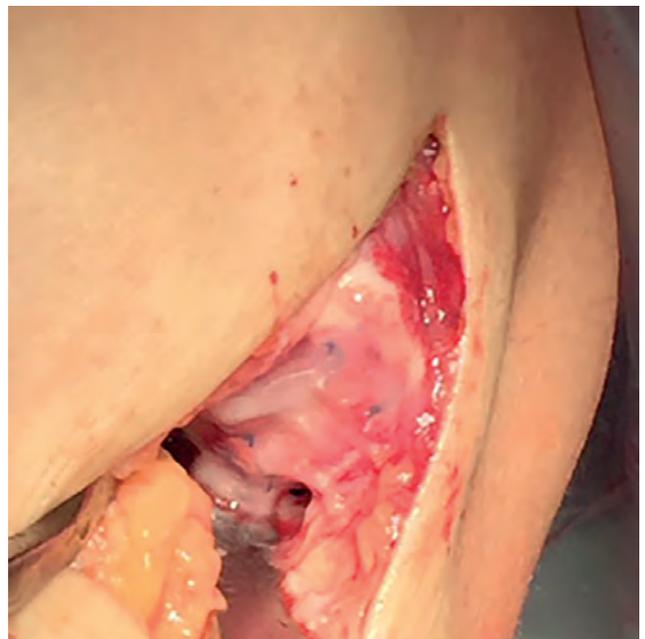


Figura 6. Injerto de periostio suturado y con aporte local de Vivostat.



cóndilo femoral interno. El resto de la articulación no presentaba lesiones, por lo que se realizó tratamiento de la lesión condral sintomática. En las Figuras 3 a 6 se muestran las imágenes intraoperatorias del injerto de periostio rea-

lizado en el defecto de cartílago: exposición y curetaje del foco, obtención de injerto, y colocación y sutura del mismo en el defecto añadiendo factores de crecimiento (complejo fibrina-plaquetas).

Lesión condral en el proceso degenerativo articular

Aun cuando la lesión condral aislada puede ocurrir en un paciente mayor e incluso puede precisar tratamiento específico, lo habitual en nuestro medio es que las lesiones a esta edad no sean únicas, sino múltiples, y formen parte de un proceso degenerativo, que como mencionábamos al inicio resulta altamente frecuente. Es muy prevalente en la columna cervical y lumbar, así como en los dedos, y la gravedad del cuadro lleva a la cirugía sobre todo en las grandes articulaciones de carga del miembro inferior (cadera y rodilla). Es importante conocer la evolución natural de la artrosis para guiar la agresividad del tratamiento; en general, se trata de una enfermedad crónica con fases de empeoramiento y de mejoría, y con un tratamiento adecuado muchos pacientes conservan una función y un bienestar razonables durante un tiempo indefinido.

El cartílago no es el origen del dolor en la artrosis (carece de vasos y nervios); la sinovitis es un candidato aventajado para justificarlo, pero no sería limitado considerar la inflamación local en esta zona como única diana terapéutica. Como puntos de ataque en el tratamiento hay que considerar la fisioterapia, la educación del paciente, la analgesia y, por último, la cirugía.

Conocidos son los beneficios de la *fisioterapia*: ejercicios (de estiramiento y amplitud de movimiento, de fortalecimiento y entrenamiento aeróbico), pérdida de peso, ortesis y vendajes funcionales, hidroterapia, calor, ultrasonidos, acupuntura, electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS), crioterapia y otros. Los estudios demuestran eficacia en cualquier fase de la enfermedad, bien como tratamiento único, junto al cambio de hábitos y la educación del paciente, o como adyuvante de otras técnicas. En la práctica solemos recomendarla especialmente en fases poco avanzadas del proceso degenerativo y tras la cirugía, sobre todo en artroplastias de rodilla.

El *tratamiento analgésico* es de gran importancia: su fracaso, unido a la progresión del proceso degenerativo, marcará la indicación quirúrgica. El primer eslabón son los *analgésicos puros*, y entre ellos el paracetamol, que es barato, bien tolerado y efectivo en las fases iniciales. Los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) son muy utilizados. Aunque existe la creencia de su mayor efectividad en el control del dolor, los estudios no son concluyentes al compararlos con los analgésicos simples (salvo el diclofenaco, que sí ha demostrado mayor eficacia que el paracetamol en el control del dolor). Con muchos estudios que los avalan y

de moda en los últimos años, los inhibidores de la ciclooxigenasa son de los más utilizados. Aunque con mejor perfil intestinal, comparten con los clásicos AINE el riesgo renal y sobre todo cardiaco, motivo por el cual algunos han sido retirados del mercado. Existen indicios en la literatura de que el uso prolongado de AINE puede acelerar el proceso artrósico, puesto que se ha probado que interfieren en el flujo sanguíneo sinovial y la reparación de microfracturas (en el caso de la indometacina hay estudios concluyentes de que su toma prolongada se asocia a mayor progresión radiológica). Sin embargo, también se les ha atribuido cierto papel condroprotector (por reducir el catabolismo del cartílago), dato que no tiene por el momento estudios que lo avalen.

Los *corticosteroides inyectables* han formado parte del arsenal terapéutico desde su introducción en la década de 1950 por Hollander y Brown. A pesar de la extensión de su uso, casi no hay estudios que discriminen entre ellos en cuanto a eficacia, y sigue existiendo preocupación por el daño sobre el cartílago. Varios metaanálisis demuestran eficacia a corto plazo en la reducción del dolor, pero no es significativa a partir de la semana 24. Parece que la destrucción masiva del cartílago por la infiltración ocurre en menos del 1% de los pacientes tratados.

Muy estudiados han sido los fármacos *condroprotectores*. Los clásicos, como la glucosamina y la condroitina, son de uso extendido y diversos estudios muestran un efecto favorable, aunque limitado en los casos de enfermedad evolucionada. El *ácido hialurónico*, perteneciente a este grupo, ha demostrado efecto antiinflamatorio, antinociceptivo y anabólico en el cartílago. Se cree que supone un amortiguador físico de la articulación, por lo que se considera viscosuplementación. Los primeros en usarlo fueron Peyron y Balazs hace más de 30 años, y desde entonces se han comercializado diversos compuestos de distintos principios activos, densidades y durabilidad. Suele ser bien tolerado, con pocos casos de reacción inflamatoria tras la infiltración. A pesar de lo mucho que ya se conoce sobre los distintos preparados, hay discrepancias en cuanto a recomendar uno sobre otro, así como sobre la dosis óptima, la pauta de infiltración y los criterios de selección de los pacientes. Sin embargo, los estudios demuestran que, en la osteoartrosis de rodilla, los compuestos de ácido hialurónico de elevado peso molecular son más efectivos en el tratamiento del dolor que los de bajo peso molecular.

Las Figuras 7 y 8 corresponden al estudio radiológico de una paciente de 83 años con una lesión lítica en el condilo femoral medial, no traumática, que respondió satisfactoriamente al tratamiento médico y la fisioterapia.

Figura 7. Radiografía AP con evidencia de lesión condral medial.



Experiencia propia en el paciente anciano

En nuestra práctica habitual, los pacientes que consultan por dolor que tiene como base un proceso degenerativo articular comienzan su tratamiento con terapia educacional y fisioterapia. El tratamiento farmacológico lo iniciamos con un analgésico puro (paracetamol), a lo que añadimos según evolución AINE y opiáceos si es preciso. Empleamos condroprotección en las artrosis leves y moderadas, y viscosuplementación en pacientes con artrosis moderada y como adyuvante de otro tratamiento, en un intento de frenar la evolución del proceso. Su uso principal es en la gonartrosis, donde se inyecta sin dificultad y es bien tolerado, y menos en la cadera y las pequeñas articulaciones.

Las infiltraciones de plasma rico en plaquetas (PRP) se usan en casos similares a los anteriores, de artrosis moderada y con resultados variables, desde alivio sintomático importante a escasa mejoría. No hemos detectado complicaciones con su uso. Cabe señalar que, desde su momento de auge hace ya varios años, el efecto antiinflamatorio del PRP se ha utilizado en numerosas patologías. El aval de la literatura no es su mejor aliado, pues la mayoría de los estudios lo usan en combinación con otros tratamientos.

Los corticosteroides inyectables los reservamos en general como analgesia para casos de artrosis grave resistente al tratamiento o como paliativo del dolor en pacientes con indicación quirúrgica en los que la cirugía no puede realizarse por patología concomitante o porque el paciente no desea someterse a ella.

En los últimos tiempos, ciertas publicaciones hablan de modificaciones de algunos tratamientos antes mencionados, con resultados esperanzadores. Así, pendiente de de-

Figura 8. Imagen lateral de la articulación donde se aprecia el tamaño del defecto.



finir su beneficio, encontramos el uso de PRP intraóseo (en la cadera), que parece mostrar buen resultado en algunas series, mientras que en otras no se observan diferencias con su empleo como modificadores del curso de la enfermedad degenerativa.

Los avances en genética han llevado a identificar el ADN de proteínas de la membrana sinovial que parecen expresarse en pacientes ancianos. Falta por resolver su uso en la práctica terapéutica. Y pendiente de lo mismo está la agregación de antioxidantes a distintos ácidos hialurónicos, que han demostrado acelerar la analgesia y reducir la degradación de la molécula.

Aún así, los casos de artrosis sin mejoría con el tratamiento, en los que sea asumible el riesgo, son candidatos a cirugía. En nuestro medio, la artrosis más demandante es la de rodilla, que además es más frecuente que la de cadera. En el caso del tobillo, en menos ocasiones hay que plantearse una cirugía, siendo mucho más frecuente la indicación de artrodesis. Los resultados de las artroplastias en esta localización han sido variables en la práctica, y debe considerarse también que no existe un elevado número de indicaciones en el medio envejecido en el que nos movemos. En cuanto al miembro superior, las articulaciones que más demandan cirugía son la del hombro y la trapecio-metacarpiana. En el primer caso, la edad avanzada de los pacientes que hoy día se intervienen, así como la evolución de la técnica y los implantes, hacen que cada vez gane más terreno la artroplastia invertida.

Una cuestión por resolver

De todos modos, a pesar de las muchas opciones que se vienen señalando, la lesión del cartílago articular en el

paciente de edad avanzada es una cuestión por resolver. Mencionando la parte positiva, hay que tener en cuenta que estas lesiones no siempre causan dolor. Los estudios han demostrado lo que se sospechaba desde hace mucho tiempo: el dolor no se asocia a los cambios radiológicos (la artrosis puede existir solo sobre el papel y no tener repercusión clínica). En la parte negativa, hasta el momento actual todos los tratamientos son paliativos. La esperanza de una solución mejor quizás esté en manos de la terapia génica más que en los avances de las técnicas quirúrgicas.

Bibliografía de consulta

- Adams ME. An analysis of clinical studies of the use of cross-linked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1993;39:16-18.
- Alford JW, Cole BJ. Cartilage restoration, part 2. Techniques outcomes and future directions. *Am J Sports Med.* 2005;33:443.
- American Academy of Orthopaedic Surgeons. Treatment of osteoarthritis of the knee. May 18, 2013.
- Aubin PP, Cheah HK, Davis AM, Gross AE. Long term follow-up of fresh femoral osteochondral allografts for posttraumatic knee defects. *Clin Orthop.* 2001;391(Suppl):S318.
- Conrozier T. Is the addition of a polyol to hyaluronic acid a significant advance in the treatment of osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rev.* 2017 Jul 10. doi: 10.2174/1573397113666170710115558. [Epub ahead of print]
- Fiz N, Pérez JC, Guadilla J, Garate A, Sánchez P, Padilla S. Intraosseous infiltration of platelet-rich plasma for severe hip osteoarthritis. *Arthrosc Tech.* 2017;6:e821-5.
- Fontana A. Autologous membrane induced chondrogenesis (AMIC) for the treatment of acetabular chondral defect. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016;6:367-71.
- Insall y Scott. Algoritmo clínico para el tratamiento de las lesiones condrales. W. Norman Scott. *Cirugía de la rodilla.* Madrid; 2007. p. 433-7.
- Insall y Scott. *Tratamiento conservador de la artrosis de rodilla.* p. 329-49.
- Jannelli E, Fontana A. Arthroscopic treatment of chondral defects in the hip: AMIC, MACI, microfragmented adipose tissue transplantation (MATT) and other options. *SICOT J.* 2017;3:43.
- Kirschke JS, Braun S, Baum T, Holwei C. Diagnostic value of CT arthrography for evaluation of osteochondral lesions at the ankle. *Biomed Res Int.* 2016;2016:359423.
- Li M, Zhi L, Zhang Z, Bian W, Qiu Y. Identification of potential target genes associated with the pathogenesis of osteoarthritis using microarray based analysis. *Mod Med Rep.* 2017;16:2799-806.
- Marconcin P, Espanha M, Teles J, Bento P, Campos P, André R, et al. A randomized controlled trial of a combined self-management and exercise intervention for elderly people with osteoarthritis of the knee: the PLE2NO program. *Clin Rehabil.* 2017 Jul 1:269215517718892. doi: 10.1177/0269215517718892. [Epub ahead of print]
- Otašević T, Vališ P, Rouchal M, Novák J, Repko M, Šprláková A, et al. Management of osteochondral lesions of the ankle joint by implantation of autologous chondrocytes. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2016;83:169-74.
- Pérez-Tinao Gómez de Salazar M, Carranza Bencano A, Armas Padrón JR. Capacidad condrogénica de injertos libres de periostio en la reparación de defectos del cartílago articular. *Rev Esp Cir Osteoart.* 1996;31:5-13.
- Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Da Costa BR. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2017;390:e21-e33.
- Shi WJ, Tjoumakaris FP, Lendner M. Biologic injections for osteoarthritis and articular cartilage damage: can we modify disease? *Phys Sportsmed.* 2017;45:203-23.
- Sledge CB, Cadera. En: Roby C, Thompson JR, editores. *Máster en cirugía ortopédica.* Madrid: Marban; 1998. p. 139-53.
- Smith SR, Bido J, Collins JE, Yang H. Impact of preoperative opioid use on total knee arthroplasty outcomes. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99:803-8.
- Zhai G, Billizard L, Ding C. Correlates of knee pain in older adults: Tasmanian older adults cohorts study. *Arthritis Rheum.* 2006;55:264-71.

Aplicación de la viscosuplementación en el deportista profesional

Juan José García Cota

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Quirón Miguel Domínguez. Pontevedra.

Servicio Médico de la Real Federación Española de Fútbol. Responsable de área de Traumatología de la Selección Nacional Absoluta.

Jefe de Servicio Médico del Real Club Celta de Vigo.

Correspondencia:

Dr. Juan José García Cota

E-mail: juancota66@yahoo.es

Resumen

La patología articular es común y de frecuencia creciente en el deportista en general, y en el profesional en particular. Las elevadas cargas e intensidad de impactos a que esta actividad somete a las articulaciones, sobre todo del miembro inferior, son causa de alteraciones agudas y crónicas que generan dolor y, por consiguiente, limitación para la actividad deportiva e incluso para una vida cotidiana normal. Esas cargas inciden particularmente en el cartílago articular, generando trastornos morfológicos y funcionales con sintomatología muy variable en cuanto a intensidad y características. Si bien el tratamiento más efectivo de este tipo de patología está basado en la disminución de las cargas sobre la articulación lesionada y el reequilibrio de fuerzas de la musculatura que rodea la articulación, actualmente disponemos de un arsenal farmacológico y biológico para complementar el protocolo de terapia establecido en cada caso. Dentro de esas posibilidades está la viscosuplementación articular con ácido hialurónico y sus derivados. Aunque con menos frecuencia, también es una técnica utilizada para algunas patologías de partes blandas (tendones, ligamentos). En este artículo se intenta realizar una breve puesta al día de sus indicaciones, administración y efectos en deportistas profesionales, reconociendo que hay muy pocas publicaciones que expongan resultados de este tratamiento en dicha población.

Palabras clave

Viscosuplementación. Ácido hialurónico. Deportista profesional.

Ácido hialurónico

La viscosuplementación articular actualmente se refiere a la infiltración intraarticular de ácido hialurónico (AH) en sus diferentes formas. Se están desarrollando otro tipo de compuestos, que después se citarán, que entrarían también dentro de este concepto, si bien su uso aún es limitado.

El AH, descubierto en el humor vítreo del ojo bovino en 1934 y utilizado como tratamiento desde los años 1970 en oftalmología, es un glucosaminoglicano endógeno producido por los condrocitos y sinoviocitos de la membrana sinovial de las articulaciones, y ampliamente distribuido en el cuerpo humano, siendo un componente fundamental de la matriz extracelular del tejido conectivo. Se une a diferentes proteínas y moléculas de agua, consiguiendo con ello unas características fibroelásticas particulares que explican su efecto lubricante (sobre todo en movimientos lentos) y amortiguador (presente en mayor medida en movimientos rápidos)¹. Restaura la viscoelasticidad del líquido sinovial y muchos trabajos apoyan que aumenta la proliferación de los condrocitos y disminuye su apoptosis². También se ha reportado su efecto antiinflamatorio y analgésico sobre la articulación³, si bien hay que decir que los resultados son muy variables según los estudios^{2,4,5}.

Su peso molecular oscila entre los 5.000 y los 20.000.000 Da; en el cuerpo humano, el peso molecular medio es de entre 5 y 7 millones de Da⁶.

Administración intraarticular

La presentación de AH en inyección intraarticular está disponible desde 1987, siendo inicialmente su indicación principal la artrosis de rodilla. Esta articulación es la que con más frecuencia recibe el tratamiento, debido por un lado a que su patología también es la más numerosa y, por otro, a su facilidad de acceso y aplicación. Otras articulaciones, como la cadera, que también se benefician del tratamiento⁷ tienen mayor dificultad técnica y precisan medios complementarios de imagen para el procedimiento. Con el paso del tiempo y la experiencia, su uso se ha extendido a otras articulaciones, como el tobillo, el hombro, las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, la temporomandibular y las articulaciones facetarias de la columna vertebral. Sin embargo, en pacientes deportistas, y sobre todo en el nivel profesional, la articulación de la rodilla es con mucho en la que más se indica la viscosuplementación, seguida del tobillo.

La indicación principal es la patología condral detectada por sintomatología y diagnosticada mediante técnicas de imagen o durante cirugías articulares. En el deportista indicamos este tratamiento no solo cuando existe discomfort articular debido a alteraciones de diferentes grados del cartílago, sino que también lo utilizamos posteriormente como prevención, antes de la aparición de esos síntomas, mediante inyecciones que habitualmente tienen una periodicidad variable (entre 6 y 12 meses), sobre todo en aquellos casos en que su efecto ha sido beneficioso en el alivio sintomático.

Si bien en sus inicios se contraindicaba en lesiones condrales graves, actualmente en su indicación no se tiene tanto en cuenta la gradación de la lesión por la imagen y se utiliza en cualquier tipo de afectación condral.

La técnica de administración debe seguir estrictas normas de esterilidad, aunque se puede realizar en la consulta si la articulación afectada es la rodilla, cuya punción es sencilla dadas sus características anatómicas. Como ya se ha mencionado, la inyección intraarticular en la cadera precisa medios de imagen de apoyo para su ejecución.

Existen dos formas de presentación en jeringas precargadas que suponen dos protocolos diferentes: una inyección única o tres inyecciones administradas con periodicidad semanal. No hay claras diferencias en cuanto al resultado de ambos protocolos⁸, si bien por la comodidad y el menor riesgo de aparición de complicaciones que supone una sola inyección, esta es la forma más habitualmente utilizada, en particular en los deportistas, en quienes los plazos temporales de recuperación son tan valorados por los propios pacientes y su entorno.

La presentación es en jeringa precargada y no debe proceder de nevera, dado que a baja temperatura la administración es habitualmente más dolorosa. La punción no suele precisar anestesia local, aunque es recomendable cuando la tensión del paciente ante el procedimiento genera una contracción muscular del cuádriceps que disminuye el espacio femoropatelar donde se introduce la aguja. Tras la administración del AH se aconseja realizar movilidad pasiva de la articulación para distribuir la sustancia en la cavidad articular.

Tras el tratamiento, el deportista debe mantener un periodo de reposo deportivo de la extremidad, de unas 48 horas, lo cual no significa un reposo absoluto y puede establecerse un programa de actividad evitando cargas en la extremidad tratada. Este periodo es aconsejable para evitar aumentar molestias de la propia punción, que aparecen en un 20% de los pacientes³, y porque en ocasiones la inclusión del AH en la articulación genera cierto discomfort en la

misma durante las primeras 24 horas, periodo que a menudo es más prolongado.

Una pregunta frecuente del deportista es si este tratamiento está permitido por las normas antidopaje. El uso intraarticular de AH está permitido y no genera ninguna irregularidad de esas normas, ni precisa autorizaciones previas ni comunicación posterior en caso de que el deportista sea sometido a algún control.

¿Pero cuándo recurrir a la viscosuplementación con AH en una lesión condral? Creo que este es un aspecto muy importante para que el tratamiento tenga más garantías de éxito.

Como toda lesión articular, la sintomatología que generan las afecciones del cartílago depende, entre otros factores, de la pérdida del equilibrio muscular periarticular. Precisamente, recuperar el correcto tono muscular es el primer y, en mi opinión, más importante, escalón en el tratamiento de estas lesiones. Inyectar AH en una rodilla que, por la evolución del cuadro, ha perdido el equilibrio muscular, tiene menos posibilidades de lograr un alivio de los síntomas, puesto que ese desequilibrio provoca un aumento de las cargas sobre las superficies articulares y es un factor de demostrada influencia en la sintomatología generada. Por esta razón, en ocasiones es una buena decisión retrasar la viscosuplementación articular hasta que se mejore ese aspecto de fuerza muscular. Esto suele ser más habitual en población general y deportistas de ocio, ya que en el nivel profesional se siguen protocolos en los que el trabajo muscular se realiza muy precozmente.

Nosotros hemos tratado en los últimos 2 años a ocho futbolistas profesionales con viscosuplementación intraarticular, a los que hemos mantenido en seguimiento. Todos ellos tenían patología condral de rodilla y sus datos se

muestran en la Tabla 1. Si bien no es una serie que permita hallar significación estadística y los resultados están reflejados solo en la repercusión clínica que ha tenido el tratamiento, sin objetivar esa mejoría en las pruebas de imagen, nos ayuda a mantener esta técnica muy presente al tratar este tipo de patologías.

Otras indicaciones

Además de las lesiones condrales, existen otras indicaciones del ácido hialurónico en deportistas de alto nivel.

Posmenisectomía

La aplicación de AH tras menisectomías en intervenciones artroscópicas es una práctica relativamente común, basada en la posibilidad de disminuir las cargas de manera temporal sobre la zona condral expuesta tras la resección meniscal. Sin embargo, no existen datos concluyentes en cuanto a que esta práctica genere beneficios en la evolución del proceso⁹.

Patología de partes blandas

Aunque con mucha menos frecuencia que en las lesiones articulares, la inyección local de AH también se usa en patología tendinosa, sobre todo en la tendinopatía aquilea¹⁰ y la fascitis plantar¹¹, así como en la patología del supraespinoso¹². No existen grandes series que puedan indicar resultados estadísticamente valorables de esta indicación.

Lesiones meniscales

El hidrogel compuesto por hexacilamida de la sal sódica del AH altamente purificado (HYADD4) se ha propuesto como variante del AH para el tratamiento conservador de

Tabla 1.

Edad	Localización	Grado	Protocolo dosis	Periodicidad	Total tratamientos	Resultado clínico*
32	CFI	III	1 inyección	10 meses	3	Muy bueno
34	Rótula	III	1 inyección	Única dosis	1	Malo (sin mejoría)
28	CFE	III	1 inyección	12 meses	2	Bueno
33	Rótula	II	1 inyección	12 meses	2	Bueno
32	Rótula	III-IV	1 inyección	Única dosis	1	Muy bueno
28	CFI	III	1 inyección	Única dosis	1	Bueno
26	Rótula	I	1 inyección	Única dosis	1	Malo (sin mejoría)
33	CFE	III	1 inyección	12 meses	2	Malo (sin mejoría)

CFE: cóndilo femoral externo; CFI: cóndilo femoral interno.

*Según calificación del paciente.

las condropatías, con resultados alentadores¹³, y también de las lesiones del menisco, sobre las que hay trabajos que encuentran una disminución de la longitud y la profundidad de la lesión objetivada en imágenes de resonancia magnética¹⁴. A pesar de ello, este tratamiento aún conlleva una falta de garantías de resultado y un periodo de baja que los deportistas no están dispuestos a asumir, y de ahí que con esta indicación no se utilice de forma habitual.

Poscirugía de implante de plastia del ligamento cruzado anterior

Aunque no es una indicación habitual, hay grupos que postulan la viscosuplementación intraarticular temprana tras la cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior (LCA). El Instituto de Ortopedia Rizzoli, de Bologna (Italia), ha publicado un estudio aleatorizado con 60 pacientes¹⁵, de los cuales a la mitad se les administró una inyección intraarticular de AH al día siguiente de la cirugía, mientras que a la otra mitad y en el mismo momento se administró solución salina. En la valoración de los resultados se concluye que en ningún caso hay efectos adversos, y sí se valoran beneficios en cuanto a la recuperación del rango de movilidad articular, si bien no se demuestra ningún efecto sobre la evolución del LCA reconstruido.

Ácido hialurónico en asociación

Ya hay estudios que introducen el ácido hialurónico como matriz para el implante de condrocitos autólogos¹⁶, su efecto sobre células madre mesenquimales introducidas en la rodilla para tratar lesiones condrales^{17,18}, dado que parecen facilitar su función.

De todas formas, este tipo de combinaciones con AH no tiene una aplicación clínica habitual en deportistas de elite, aunque quizá con los avances de las técnicas biológicas de tratamiento en el futuro se extienda su uso, ahora pendiente de los resultados obtenidos.

Comparación del ácido hialurónico con el plasma rico en factores de crecimiento plaquetario

Dado que son dos tipos de tratamiento de aplicación muy habitual en deportistas, parece interesante realizar

una revisión de la bibliografía sobre la comparación de sus resultados. En general se concluye que los resultados obtenidos con plasma rico en plaquetas son superiores en cuanto al alivio del dolor y los signos inflamatorios^{19,20}. Sin embargo, hay que valorar también la disponibilidad, el coste y la facilidad de cada uno de los tratamientos, por lo que a pesar de esos resultados, el tratamiento con AH intraarticular sería un escalón previo que habría que intentar antes de recurrir al tratamiento con plasma rico en plaquetas.

Bibliografía

1. Ponce Vargas A, Ureña Garnica I. Tratamiento intraarticular. En: Battle-Gualda E, Benito Ruiz P, Blanco García F, Martín Mola E, editores. *Manual S.E.R. de la artrosis*. Madrid: S.E.R.; 2002. p. 395-407.
2. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:321.
3. Wehling P, Evans C, Wehling J, Maixner W. Effectiveness of intra-articular therapies in osteoarthritis: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:183-96.
4. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline. 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21:571-6.
5. Campbell KA, Erickson BJ, Saltzman BM, Mascarenhas R, Bach BR Jr, Cole BJ, et al. 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;31:2036-45.e14.
6. Conduah A, Backer C, Backer CJ. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. *J Pain Res*. 2009;2:87-98.
7. Piccirilli E, Oliva F, Muré MA, Mahmoud A, Foti C, Tarabino U, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons*. 2016;6:293-9.
8. Figueroa D, Espinosa M, Calvo R, Scheu M, Valderrama JJ, Gallegos M, et al. Tratamiento de lesiones condrales agudas de espesor completo con ácido hialurónico de alto peso molecular; un modelo experimental. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014;58:261-6.
9. Filardo G, Di Matteo B, Tentoni F, Cavicchioli A, Di Martino A, Lo Presti M, et al. No effects of early viscosupplementation after arthroscopic partial meniscectomy: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2016;44:3119-25.
10. Lynen N, De Vroey T, Spiegel I, Van Ongeval F, Hendrickx NJ, Stassinjns. Comparison of peritendinous hyaluronan injections versus extracorporeal shock wave therapy in the treatment of painful Achilles' tendinopathy: a randomized

- clinical efficacy and safety study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98:64-71.
11. Kumai T, Samoto N, Hasegawa A, Noguchi H, Shiranita A, Shiraishi M, et al. Short-term efficacy and safety of hyaluronic acid injection for plantar fasciopathy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Mar 2. doi: 10.1007/s00167-017-4467-0. [Epub ahead of print]
 12. Flores C, Balias R, Álvarez G, Buil MA, Varela L, Cano C, et al. Efficacy and tolerability of peritendinous hyaluronic acid in patients with supraspinatus tendinopathy: a multicenter, randomized, controlled trial. *Sports Med Open.* 2017;3:22.
 13. Tamburrino P, Castellacci E. Intra-articular injections of HYA-DD4-G in male professional soccer players with traumatic or degenerative knee chondropathy. A pilot, prospective study. *J Sports Med Phys Fitness.* 2016;56:1534-9.
 14. Zorzi C, Rigotti S, Screpis D, Giordan N, Piovan G. A new hydrogel for the conservative treatment of meniscal lesions: a randomized controlled study. *Joints.* 2016;3:136-45.
 15. Di Martino A, Tentoni F, Di Matteo B, Cavichioli A, Lo Presti M, Filardo G, et al. Early viscosupplementation after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med.* 2016;44:2572-8.
 16. Kon E, Filardo G, Gobbi A, Berruto M, Andriolo L, Ferrua P, et al. Long-term results after hyaluronan-based MACT for the treatment of cartilage lesions of the patellofemoral joint. *Am J Sports Med.* 2016;44:602-8.
 17. Moreno A, Martínez A, Olmedillas S, Bello S, de Miguel F. Efecto del ácido hialurónico sobre células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo. Evaluación biológica in vitro. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015;59:215-21.
 18. Coradetti B, Taraballi F, Martínez JO, Minardi S, Basu N, Bauza G, et al. Hyaluronic acid coatings as a simple and efficient approach to improve MSC homing toward the site of inflammation. *Sci Rep.* 2017;7:7991.
 19. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45:339-46.
 20. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:485-92.

Normas de publicación

Información

Los trabajos pueden enviarse directamente a redaccion@esmon.es, con indicación expresa de tratarse de un trabajo original, no haber sido publicado excepto en forma de resumen y que sólo es enviado a **Journal of Cartilage Disease**. Los trabajos se centrarán en diferentes temas relacionados con las afecciones del cartílago articular de la rodilla, una patología cada vez más frecuente, que sea de utilidad para los profesionales que las tratan y abra nuevas posibilidades de cara al futuro.

El coordinador se reserva el derecho de rechazar los artículos que no juzgue apropiados, así como de introducir modificaciones de estilo y/o acortar los textos que lo precisen, comprometiéndose a respetar el contenido del original. **Journal of Cartilage Disease** no acepta la responsabilidad de afirmaciones realizadas por los autores.

Descripción de las secciones

Revisión

Se trata de una revisión muy práctica realizada por un experto, donde actualizar el tema, ofrecer un resumen útil de los aspectos más importantes a tener en cuenta, e incluir las controversias y situación más actual.

Extensión: 8-9 páginas de Word.

Artículo breve

Se trata de un trabajo donde el autor ha de realizar una puesta al día de un tema concreto de manera resumida, destacando tan sólo las últimas actualizaciones.

Extensión: 4-5 páginas de Word.

Presentación de artículos

Los textos se presentarán en formato Word, escritos en lengua castellana. Se presentará en Word, a un espacio y medio, además se añadirán en páginas aparte, separadas, las tablas y figuras, en número suficiente para ilustrar el trabajo.

Es importante incluir elementos gráficos para hacer más atractiva la publicación.

El artículo debe contener:

- El título (conciso e informativo).
- Nombre y apellidos de los autores.
- Nombre del (los) departamento (s) y la (s) institución (es) a la (s) que el trabajo debe ser atribuido.
- Nombre y dirección del responsable de la correspondencia.
- Resumen y palabras clave: contendrá un resumen de una extensión de unas 150-200 palabras. A continuación del resumen deben incluirse de tres a seis palabras clave.
- La primera vez que aparezca una sigla debe explicarse en el texto. Por ejemplo: Organización Mundial de la Salud (OMS). Después puede utilizarse tan sólo la sigla, OMS.

Títulos: el título general del trabajo en minúsculas, negrita y tamaño 14. Debajo debe figurar el nombre y los dos apellidos del autor en minúscula, negrita y tamaño 12. Los títulos de los subapartados deben ir en minúsculas, negrita y tamaño 12.

Autor: debe aparecer el nombre completo del autor y el crédito o filiación con el que desea firmar el trabajo. Si se trata de más de un autor, deberán aparecer los diferentes nombres con sus filiaciones correspondientes.

Todos los trabajos deben incluir un e-mail de contacto que será incluido en la publicación.

Resumen: todos los trabajos deben incluir un texto resumen de unas 150-200 palabras aproximadamente.

Palabras clave: de tres a seis palabras clave descriptivas del artículo.

Tablas y figuras: el texto debe ir acompañado de tablas e imágenes en proporción al texto escrito. Cada tabla y figura debe estar numerada y con su título correspondiente. Se deben citar en el texto de forma correlativa la primera vez que aparezcan.

- Las imágenes se deben enviar en formato: jpg o TIFF (300 DPI).
- Debe incluirse en el pie de la imagen la fuente, siempre que sea necesario.
- Las abreviaturas utilizadas en las tablas y figuras deben acompañarse de una nota aclaratoria al pie.

Es importante que el autor disponga del permiso correspondiente para publicar cualquier imagen que no sea propia o de uso libre. De esta manera se consigue que todo el material publicado esté al día respecto al tema de los permisos de publicación. Le recordamos que las imágenes de internet en general no están exentas de derechos de autor y que siempre se ha de tener en cuenta la fuente para pedir el permiso correspondiente para su utilización.

Bibliografía: todos los trabajos deben contener un mínimo de 10 citas bibliográficas con el fin de enriquecer el contenido de la publicación. Las citas bibliográficas deben figurar en el texto en superíndice, ejemplo^{6,7}. Todas las citas deberán incluirse en el texto de forma ordenada la primera vez que se citan y según el orden siguiente (normas de Vancouver):

- Si se cita un artículo de una revista:
 - Apellido e inicial de todos los autores, si son más de 6 se relacionan sólo los 6 primeros *et al.*
 - Título completo del artículo en la lengua original.
 - Título abreviado de la revista según el Index Medicus (no sirven trabajos o documentos no publicados en revistas científicas o tesis).
 - Año de la publicación, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo:

Thomas JW, Ashcraft MLF. Measuring severity of illness: A comparison of interrater reliability among severity methodologies. *Inquiry* 1989;26:483-492.

- Si se cita un libro o monografía publicada se seguirá este orden: a) apellidos e inicial del nombre de los autores, b) título del capítulo, c) apellido e inicial de los editores; d) título del libro; e) ciudad, editorial, año de edición y páginas completas. *Ejemplo:*

Wiley MM. Los GRD en Europa: revisión de los proyectos de investigación y experimentación. En: Casas M, ed. Los grupos relacionados con el diagnóstico. Experiencia y perspectivas de utilización. Barcelona: Masson, 1991:85-135.

- Si es una cita de Internet. *Ejemplo:*

Australasian College for Emergency Medicine. Standard Terminology. Melbourne, 2001. (Consultado 15 Diciembre 2009). Disponible en: <http://www.acem.org.au>.

Aceptación de artículos

El coordinador se reservará el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones y cambios de los mismos cuando lo considere necesario.

La Secretaría de Redacción acusará recibo de los trabajos enviados y posteriormente se informará acerca de su aceptación.



Acceda a todos los números:

<http://www.cartilagedisease.es>

Con la colaboración de:

