



# RESED Revista de la Sociedad Española del Dolor



## ACTUALIZACIÓN EN ARTROSIS Y DOLOR

(Coordinador: A. Montero Matamala)

### EDITORIAL

Artrosis y dolor: la complejidad e impacto de un síntoma

### ARTÍCULOS

Epidemiología, repercusión clínica y objetivos terapéuticos en la artrosis

Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis

Modelos experimentales de evaluación del dolor en artrosis

Sensibilización central en la artrosis

Novedades en las guías de práctica clínica respecto al tratamiento de la artrosis de cadera, rodilla y manos

Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB)

Opioides en la artrosis

Nuevas dianas terapéuticas en dolor por artrosis

Infiltraciones de esteroides y ácido hialurónico en la artrosis

Toxina botulínica y ozono intrarticular en la artrosis

Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intrarticulares en artrosis

Tratamiento intervencionista del dolor por artrosis



INSPIRA NETWORK



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

### JUNTA DIRECTIVA DE LA SED

**Presidente:**

Dr. V. Mayoral Rojals

**Presidente Pasado:**

Dr. J. A. Micó Segura

**Vicepresidenta:**

Dra. C. Pérez Hernández

**Secretaria**

Dra. M. A. Canós Verdecho

**Tesorero:**

Dr. E. Ortega Ladrón de Cegama

**Vocales:**

Dr. J. Boceta Osuna

Dr. J. L. Cid Calzada

Dr. G. Fabregat Cid

Dr. M. Herrero Trujillano

Dra. M. Madariaga Muñoz

Dra. M. L. Padilla del Rey

Dra. M. Revuelta Rizo

Dr. P. López Pais

**Director Revista de la SED:**

Dr. Javier Vidal Fuentes

**REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR**

Órgano Oficial de Expresión de la Sociedad Española del Dolor. Fundada en 1994, por la Sociedad Española del Dolor.

Las reseñas de esta revista se publican periódicamente en: Embase/Excerpta Medica, Scirus, Scopus, IME, Serline, Biomed, Cuiden y Scielo.

Secretaría de la SED: [secretaria@sedolor.es](mailto:secretaria@sedolor.es)

Correspondencia científica: DR. JAVIER VIDAL FUENTES

Unidad de Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor Clínico de Medicina UAH. e-mail: [javier.vidal@sedolor.es](mailto:javier.vidal@sedolor.es)

© 2021 REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR.

© 2021 INSPIRA NETWORK.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la Ley. Dirijase a CEDRO (Centro Español de Derechos de Reprográficos, [www.cedro.org](http://www.cedro.org)) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

LOPD: De acuerdo con lo contemplado en la Ley 15/1999, de 13 de diciembre, le informamos que sus datos personales forman parte del fichero automatizado de INSPIRA NETWORK. Ud. tiene la posibilidad de ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos establecidos en la legislación vigente, dirigiendo su solicitud por escrito a: INSPIRA NETWORK c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: [manuel.santiago@inspiranetwork.com](mailto:manuel.santiago@inspiranetwork.com)

SUSCRIPCIONES: INSPIRA NETWORK. c/ Irún, 21. 28008 Madrid. Tel.: +34 607 82 53 44. Fax: +34 915 470 570. e-mail: [manuel.santiago@inspiranetwork.com](mailto:manuel.santiago@inspiranetwork.com)  
6 números al año + suplementos. Tarifa suscripción anual: Profesional: 104,50 €; Empresa e Institución: 385,00 €. Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR. Núm. 134-R-CM. ISSN 1134-8046. Depósito Legal: M-26411-1994.

Puede enviar sus artículos a través del gestor de envíos de la *Revista de la Sociedad Española del Dolor*: [www.gestoreditorial.resed.es](http://www.gestoreditorial.resed.es)  
Acceda a la revista a través de [www.resed.es](http://www.resed.es)



# RESED

## Revista de la Sociedad Española del Dolor

**Editor Jefe / Editor in Chief:**  
**Javier Vidal Fuentes**  
*Unidad de Dolor Reumático. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara*

**Redactora Jefe / Editora Adjunta / Managing Editor:**  
**Concepción Pérez Hernández**  
*Unidad del Dolor, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Universidad Alfonso X el Sabio (UAX), Madrid*

### Editores Asociados / Associate Editors:

**Ciencias básicas:**  
**Enrique J. Cobos del Moral**  
*Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada, Instituto de Investigación Biosanitaria Granada (Ibs.Granada). Instituto Teófilo Hernando de I+D del Medicamento*

**Clínica:**  
**Luz Cánovas Martínez**  
*Unidad del Dolor, Complejo Hospitalario Universitario de Orense, Orense*

**Psicología:**  
**Antoni Castel Riu**  
*Unidad del Dolor, Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona*

**Intervencionismo:**  
**David Abejón González**  
*Departamento de Unidad de Tratamiento del Dolor. Grupo QuirónSalud. Universidad Europea de Madrid*

**Imagen:**  
**Alejandro Ortega Romero**  
*Unidad del Dolor, Servicio de Anestesiología, Hospital ASEPEYO Coslada, Madrid*

**Epidemiología:**  
**Inmaculada Failde Martínez**  
*Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública, Universidad de Cádiz*

**Farmacología:**  
**Carlos Goicoechea García**  
*Cátedra de Farmacología, Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid*

### Comité Editorial:

**Acupuntura**  
**R. Cobos** (Clínica del Dolor. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla)

**Básica**  
**F. Cervero** (Director. The Alan Edwards Centre for Research on Pain Professor of Anesthesiology. Faculties of Medicine and Dentistry McGill University. Montreal, Canadá)

**Cáncer**  
**O. de León** (Vice-Chair for Clinical Affairs and Professor of Anesthesiology [Tenure Track]. Department of Anesthesiology and Professor of Medicine at the University at Buffalo. School of Medicine and Biomedical Sciences. Chief of the Division of Pain Medicine and Professor of Oncology at Roswell Park Cancer Institute. Buffalo, NY, EE. UU.)

**Cefaleas**  
**J. A. Pareja** (Unidad del Sueño. Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid)  
**M. C. B. Wilson** (Director. Unidad de Cefaleas. Universidad de Florida. EE. UU.)

**Dolor Crónico**  
**D. Contreras** (Unidad del Dolor. Hospital General de Jaén)  
**J. de Andrés** (Servicio de Anestesia y Dolor. Hospital General de Valencia)  
**R. Gálvez** (Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada)  
**N. C. Godínez** (Clínica del Dolor. Hospital General de México)  
**C. Margarit** (Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Alicante)  
**A. Montero** (Servicio de Anestesiología. Hospital Arnau de Vilanova, Lérida)  
**J. L. Ortega** (Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz)

**F. Rodríguez** (Servicio de Anestesia. Hospital de Jerez, Cádiz)  
**J. L. Rodríguez** (Unidad del Dolor. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife)  
**I. Velázquez** (Unidad del Dolor. Hospital de Guadix, Granada)

**Dolor vascular**  
**R. Arregui** (Servicio de Neurocirugía. Hospital MAZ, Zaragoza)

**Educación**  
**C. Muriel** (Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca)

**Epidemiología**  
**J. Almenara** (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Cádiz)  
**A. Salazar** (Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz)

**Farmacología**  
**A. Gómez** (Servicio de Anestesiología. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga)  
**C. Martínez** (Departamento de Farmacología. Universidad de Extremadura, Badajoz)  
**J. A. Micó** (Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz)  
**M. Saldaña** (Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Puerta del Mar, Cádiz)

**Fisioterapia**  
**R. García** (Servicio de Fisioterapia. Servicio Andaluz de Salud, Cádiz)  
**R. Torres** (Departamento de Fisioterapia. Universidad de Valencia)

**Historia**  
**C. Márquez** (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital SAS La Línea, Cádiz)

**Intervencionismo**  
**J. de Andrés** (Unidad de Dolor y Anestesia. Hospital Universitario La Paz, Madrid)  
**J. C. Flores** (Servicio de Medicina del Dolor. CAIDBA. Centro de Atención Integral del Dolor B.A. Buenos Aires, Argentina)  
**M. L. Franco** (Unidad del Dolor. Clínica Praxis. Bilbao, Vizcaya)  
**J. Insausti** (Unidad del Dolor. Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Madrid)  
**V. Mayoral** (Servicio de Anestesiología. Unidad del Dolor Crónico. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona)  
**M. L. Padilla** (Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario José María Morales Meseguer, Murcia)  
**R. Plancarte** (Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos, México)  
**M. J. Rodríguez** (Unidad del Dolor. HU Carlos Haya, Málaga)  
**J. M. Trinidad** (Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)  
**M. Vallejo** (Departamento de la Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)

**Neurocirugía**  
**J. A. López** (Servicio de Neurocirugía y Clínica del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)  
**F. Robaina** (Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria)  
**R. Ruiz** (Institut de Columna Vertebral. Clínica del Dolor de Barcelona)

**Orofacial**  
**J. L. de la Hoz** (Dolor Orofacial. Universidad San Pablo CEU, Madrid)

**Paliativos**  
**W. Astudillo** (Servicio de Neurología y Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Bidebieta. La Paz. San Sebastián)

**S. González** (Departamento de Fisiología Humana. Universidad de Málaga)  
**A. Pascual** (Unidad de Cuidados Paliativos. Hospital Sant Pau, Barcelona)

**Postoperatorio**  
**R. de la Torre** (Servicio de Anestesiología. Hospital Regional de Málaga)  
**A. Martínez** (Servicio de Anestesiología Reanimación. Hospital Virgen de las Nieves, Granada)  
**A. Montes** (Servicio de Anestesiología. Hospital del Mar, Barcelona)

**Primaria**  
**E. Blanco** (Centro de Salud Periurbana Norte, Salamanca)

**Psicología**  
**M. I. Comeche** (Facultad de Psicología. Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid)  
**J. Deus** (Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Barcelona)  
**J. Elorza** (Departamento de Psiquiatría. Universidad de Cádiz)  
**J. Miró** (Departamento de Psicología. Universidad Rovira i Virgili, Barcelona)  
**V. Monsalve** (Unidad del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia)  
**P. Montoya** (Departamento de Psicología. Universidad de las Islas Baleares. Palma de Mallorca)  
**B. Ojeda** (Departamento de Psicología. Observatorio del Dolor, Barcelona)

**Regional**  
**D. Benitez** (Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz)

**Rehabilitación**  
**P. Fenollosa** (Unidad del Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario La Fe, Valencia)



**RESED**

**Revista de la Sociedad Española del Dolor**

VOLUMEN 28, SUPLEMENTO 1, 2021

## SUMARIO

### ACTUALIZACIÓN EN ARTROSIS Y DOLOR

(Coordinador: A. Montero Matamala)

---

<b>EDITORIAL</b>	1	Artrosis y dolor: la complejidad e impacto de un síntoma <i>J. Vidal Fuentes</i>
<hr/>		
<b>ARTÍCULOS</b>	4	Epidemiología, repercusión clínica y objetivos terapéuticos en la artrosis <i>V. Mayoral Rojals</i>
	11	Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis <i>A. Oteo Álvaro</i>
	18	Modelos experimentales de evaluación del dolor en artrosis <i>J. A. García-Partida, E. Berrocoso y J. A. Micó</i>
	31	Sensibilización central en la artrosis <i>J. Monfort Faure</i>
	38	Novedades en las guías de práctica clínica respecto al tratamiento de la artrosis de cadera, rodilla y manos <i>X. Miguéns Vázquez</i>
	43	Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB) <i>M. M. Matute Crespo y A. Montero Matamala</i>
	49	Opioides en la artrosis <i>J. Tornero Molina</i>
	57	Nuevas dianas terapéuticas en dolor por artrosis <i>C. Goicoechea García</i>
	64	Infiltraciones de esteroides y ácido hialurónico en la artrosis <i>F. Francisco Hernández</i>
	73	Toxina botulínica y ozono intrarticular en la artrosis <i>D. Samper Bernal</i>
	80	Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intrarticulares en artrosis <i>J. C. Tornero-Tornero y L. E. Fernández Rodríguez</i>
	85	Tratamiento intervencionista del dolor por artrosis <i>J. Insausti Valdivia</i>

---



---

**RESED****Revista de la Sociedad Española del Dolor**

---

VOLUME 28, SUPPLEMENT 1, 2021

**CONTENTS**

## AN UPDATE IN OSTEOARTHRITIS AND PAIN

(Coordinator: A. Montero Matamala)

---

<b>EDITORIAL</b>	1	Osteoarthritis and pain: the complexity and impact of a symptom <i>J. Vidal Fuentes</i>
<hr/>		
<b>ARTICLES</b>	4	Epidemiology, clinical impact and therapeutic objectives in osteoarthritis <i>V. Mayoral Rojas</i>
	11	Etiopathogenic mechanism of osteoarthritis <i>A. Oteo Álvaro</i>
	18	Experimental models for pain evaluation in osteoarthritis <i>J. A. García-Partida, E. Berrocoso and J. A. Micó</i>
	31	Central sensitization in osteoarthritis <i>J. Monfort Faure</i>
	38	News in the clinical practice guidelines regarding the treatment of the hip, knee and hands osteoarthritis <i>X. Miguéns Vázquez</i>
	43	Review of the pharmacological treatment of osteoarthritis pain with paracetamol, non-steroid anti-inflammatory (NSAIDSS) and selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIB). <i>M. M. Matute Crespo and A. Montero Matamala</i>
	49	Opioids in osteoarthritis <i>J. Tornero Molina</i>
	57	New pharmacological targets for osteoarthritis induced pain <i>C. Goicoechea García</i>
	64	Infiltrations of steroids and hyaluronic acid in osteoarthritis <i>F. Francisco Hernández</i>
	73	Intra-articular botulinum toxin and ozone in osteoarthritis <i>D. Samper Bernal</i>
	80	Platelet rich plasma and intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis <i>J. C. Tornero-Tornero and L. E. Fernández Rodríguez</i>
	85	Interventional management of osteoarthritic pain <i>J. Insausti Valdivia</i>

---



## ***Artrosis y dolor: la complejidad e impacto de un síntoma***

### *Osteoarthritis and pain: the complexity and impact of a symptom*

La artrosis/osteoartritis (OA) es un trastorno que involucra a las articulaciones móviles, caracterizado por estrés celular y degradación de la matriz extracelular iniciada por micro y macrolesiones, que activa respuestas de reparación desadaptativas que incluyen vías proinflamatorias de inmunidad innata. La enfermedad se manifiesta primero como un trastorno molecular (metabolismo anormal del tejido articular) seguido de trastornos anatómicos y/o fisiológicos (caracterizados por degradación del cartílago, remodelación ósea, formación de osteofitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal), que pueden culminar en enfermedad sintomática [1].

La artrosis/osteoartritis es una de las diez enfermedades más discapacitantes en los países desarrollados. Las estimaciones mundiales son que el 10 % de los hombres y el 18 % de las mujeres mayores de 60 años tienen osteoartritis sintomática, incluidas formas moderadas y graves (OMS, 2014). La edad es el predictor más fuerte del desarrollo y progresión de la OA. Es más común en mujeres, aumentando después de los 50 años, especialmente en la cadera y la rodilla. Otros factores de riesgo incluyen obesidad, inactividad física, tabaquismo, exceso de alcohol y traumatismos. Si bien la cirugía de reemplazo de articulaciones se realiza principalmente entre personas mayores de 60 años, también se realiza cada vez más entre personas a edades más jóvenes [2].

El impacto de la OA en la calidad de vida, y la relación con otras comorbilidades (obesidad, factores de riesgo cardiovascular, etc.) favorecidas por la misma, hacen considerarla como una enfermedad severa. Los estudios de la Universidad de Washington sobre salud en población general sitúan a la artrosis como la 3.ª causa de discapacidad en la mayoría de los países de Europa, y en España en concreto. En nuestro país, la OA tiene una prevalencia de 14,32 % en la población general, que sube al 26,42 % en el rango de edad de 50-69 años, siendo casi el doble en mujeres que en hombres. La carga de la enfermedad, medida en años perdidos y años con discapacidad (DALYS), supone un total de 541,14/100.000 habitantes. La Tabla I muestra la prevalencia y DALYS de la artrosis y sus diferentes localizaciones, en comparación con la lumbalgia, que en gran parte está relacionada con patología degenerativa de la columna y las enfermedades musculoesqueléticas en general [2].

Es el estudio EPISER 2016 del Sociedad Española de Reumatología sobre prevalencia de enfermedades reumáticas en España, realizado en población general mayor de 16 años, pone de manifiesto que la OA sintomática está presente en el 29 % de los casos, (periférica: 19,62 %, cadera 5,2 %, manos 7,7 %, rodilla 5,2 %, axial: 19,17 %, CC 10,1 %, CL 15,5 %, mixta: 9,66 %, 2 ó + Art. Periféricas 5,64 %) [3].

En el estudio Pandhora, realizado por A. Montero y el Grupo GTSSED DOME, sobre patología musculoesquelética en 107 unidades del dolor en España, la OA supone el 65 % de los procesos atendidos, de los cuales el 14 % son OA poliarticular, el 10,5 % OA monoarticular y un 13 % patología de columna la mayoría de causa degenerativa, y un 35 % con una intensidad media de dolor del 7/10 [4].

El dolor de ritmo mecánico es la principal manifestación clínica de la OA, junto con la pérdida de movilidad y función articular, aunque sin una correlación con la lesión estructural [5]. Este es uno de los paradigmas de esta enfermedad que nos debe hacer valorar el dolor como un proceso neurosensorial complejo y multidimensional, con fenómenos de plasticidad neuronal, que llegan a independizarse de la propia lesión que lo desencadenó y obliga a un abordaje terapéutico específico sobre las vías y mecanismos del dolor.

Varios estudios en cohortes europeas demuestran que la gravedad de la artrosis se relaciona con la intensidad del dolor y que una puntuación en la escala analógica visual en torno a 70/100 clasifica a los pacientes con una enfermedad severa, y esto se correlaciona con

**TABLA I**  
**AÑOS DE VIDA PERDIDOS CON DISCAPACIDAD EN ESPAÑA (AÑO 2019)**  
**Y PREVALENCIA DE LA ARTROSIS, SEGÚN LOCALIZACIONES, EN COMPARACIÓN**  
**CON TODAS LA ENFERMEDADES MUSCULOESQUELÉTICAS (MSK) Y LA LUMBALGIA**

Enfermedad	DALYS X/100.000 habitantes	Prevalencia General %	Prevalencia 50-69 años %
OA total	541,14	14,32	26,42
OA cadera	46,51	1,48	2,46
OA rodilla	250,46	7,96	14,8
OA mano	199,52	6,37	12,11
OA otras	44,66	1,43	2,3
Lumbalgia	1120,97	10,64	14,13
MSK todas	2652,32	28,96	45,61

Fuente: Universidad de Washington.

la calidad de vida y la pérdida de función y un incremento de los costes sociosanitarios y de productividad laboral [6,7]. Aproximadamente, un 20 % de estas poblaciones presenta una afectación severa. Otro aspecto relevante pone de manifiesto que las poblaciones mayores de 65 años tienen una prevalencia de artrosis de mano, cadera o rodilla del 30 %, y con presencia de criterios de fragilidad en el 10 % y de prefragilidad en el 51 % de los individuos. La probabilidad de fragilidad fue 2,96 (IC del 95 %: 2,11-4,16) y la prefragilidad de 1,54 (IC del 95 %: 1,24-1,91) en los individuos con OA frente a los que no la tenían [8].

Sin duda, el dolor es el centro de la expresión clínica de la OA y la intensidad del mismo un factor determinante en la severidad y repercusión general. En el estudio EVADOR, realizado por nuestro grupo en servicios de reumatología, la OA supone el 27 % de los diagnósticos, y la intensidad del dolor severo  $\geq 7$  está presente en el 28 % de los casos, y supone una mayor limitación funcional (medida por BPI), una peor calidad de vida (medida por SF-12) y un peor estado emocional (medido por HADS) y mayor catastrofismo [9]. Asimismo, la probabilidad de alcanzar una situación de dolor controlado fue del 51 % con dolor intenso frente al 72 % con dolor moderado, y un estado satisfactorio para el paciente en el 41,7 vs. 56 %, respectivamente [10].

A esto hay que sumar las múltiples limitaciones que supone tratar el dolor en la artrosis, relacionadas con lo siguiente (Figura 1): considerar que el dolor es solo un síntoma, la presencia de múltiples comorbilidades asociadas a la artrosis y la edad (como obesidad, factores de riesgo y patología cardiovascular), la presencia de fenómenos de sensibilización central del dolor, la evidencia de no eficacia del paracetamol, las recomendaciones de uso limitado de AINE, los problemas de eficacia y seguridad de los opioides, la propia intensidad elevada del dolor y la afectación poliarticular o la afectación axial donde apenas hay ensayos clínicos. Merece una mención



Fig. 1. Limitaciones para el tratamiento del dolor en la artrosis. Diferentes causas.

especial la ausencia de estrategias “*Treat to Target*” (T2T) de tratamiento por objetivos. Así como en la artritis reumatoide se ha definido un objetivo al alcanzar cualitativo y cuantitativo [11], en la OA no se ha definido dicho objetivo de forma clara [12]. Los escasos datos de la literatura, y de nuestro grupo EVADOR, permiten definir una situación de dolor controlado con un percentil del 75 % en una intensidad de dolor de 5/10, y una situación de estado satisfactorio para el paciente con un percentil del 75 % en una intensidad del dolor de 4/10. En mi fundamento, estos objetivos deberían ser parte de una estrategia T2T común para las guías tratamiento.

Esta monografía sobre actualización del dolor en la artrosis ha sido coordinada por el Profesor Antonio Montero, también coordinador del grupo DOME de la SED. Sus contenidos han sido desarrollados por reconocidos expertos en cada materia, y se han elegido aquellos temas que centran al dolor como eje de la patología y que ayudan a tener una perspectiva y conocimientos más relevantes para el abordaje de una las enfermedades más prevalentes en el ser humano, con un gran impacto en la calidad de vida y la implicación de elevados costes sociosanitarios.

Esta monografía ha sido patrocinada por el laboratorio Pfizer, a quien agradecemos su colaboración, sin haber intervenido en todo el proceso científico ni editorial, que ha sido realizado con total independencia de criterio.

J. Vidal Fuentes

*Unidad del Dolor Reumático. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor clínico UAH, Madrid*

Correspondencia: Javier Vidal Fuentes  
javier.vidal@sedolor.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Osteoarthritis Research Society International. Standardization of Osteoarthritis Definitions. 2020. Disponible en: <https://oarsi.org/research/standardization-osteoarthritis-definitions>
2. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle, WA: IHME, University of Washington. 2020 [Accessed december 2020]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
3. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study. *Reumatol Clin*. 2020;S1699-258X(20)30023-1. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.01.008.
4. Montero A, Samper D, Vidal J, Rodríguez MJ, Jiménez L. Study to evaluate the profile of patients attending pain units in Spanish hospitals for the first time (PANDHORA study). *Pain Manag*. 2012;2(3):209-17. DOI: 10.2217/pmt.12.19.
5. Pan F, Jones G. Clinical Perspective on Pain and Pain Phenotypes in Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):79. DOI: 10.1007/s11926-018-0796-3.
6. Bushmakina AG, Cappelleri JC, Taylor-Stokes G, Sayers J, Sadosky A, Carroll D, et al. Relationship between patient-reported disease severity and other clinical outcomes in osteoarthritis: a European perspective. *J Med Econ*. 2011;14(4):381-9. DOI: 10.3111/13696998.2011.583703.
7. Sadosky AB, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Lionberger DR. Relationship between patient-reported disease severity in osteoarthritis and self-reported pain, function and work productivity. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R162. DOI: 10.1186/ar3121.
8. Castell MV, van der Pas S, Otero A, Siviero P, Dennison E, Denkinger M, et al. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on Osteoarthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:359. DOI: 10.1186/s12891-015-0807-8.
9. Plana-Veret C, Seoane-Mato D, Goicoechea García C, Vidal-Fuentes J; Grupo de Trabajo del Proyecto EVADOR. Pain assessment in Spanish rheumatology outpatient clinics: EVADOR Study. *Reumatol Clin*. 2019;S1699-258X(19)30050-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2019.01.006.
10. Plana Veret C, Seoane Mato D, Gobbo Montoya M, Vidal Fuentes J. Evaluación del dolor en Reumatología. Estudio EVADOR. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2017.
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. DOI: 10.1136/ard.2009.123919. Epub 2010 Mar 9. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1519. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. @2011 Jul;70(7):1349. van der Heijde, Desirée [corrected to van der Heijde, Désirée].
12. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, Avasthi S, Bannuru RR, Chevalier X, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:1759720X19893800. DOI: 10.1177/1759720X19893800.



## ***Epidemiología, repercusión clínica y objetivos terapéuticos en la artrosis***

### *Epidemiology, clinical impact and therapeutic objectives in osteoarthritis*

V. Mayoral Rojals

*Unidad de Dolor. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España*

#### **ABSTRACT**

Osteoarthritis is one of the main health problems in all countries, most prevalent in developed countries, probably due to factors such as increased longevity, a sedentary lifestyle and obesity. Health statistics show a continued growth in its overall impact and importance on disability.

The objective is to analyze and synthesize the health problem posed by osteoarthritis, providing epidemiological data on prevalence, clinical impact, loss of quality of life and costs it causes. Those therapeutic objectives that are clinically relevant, will be shown, both those preventive and modifiable as well as the cofactors that modify the degree of response to them.

Systematic review of the literature of the last 10 years in the Pubmed database for terms "Mesh" related to epidemiology, prevention, treatment, and patient reported outcomes for knee and hip osteoarthritis.

We have found great variability in reported epidemiological results, a consequence of the different inclusion criteria and methodology of studies, showing prevalence of 83% in Magnetic Resonance studies with asymptomatic patients up to 3.8% of symptomatic knee osteoarthritis in adult population studies. Age, female sex, ethnicity and obesity seem like the most important factors related to the disease. Other factors such as genetics, biomechanics resulting from sports and occupational injuries, hormonal, metabolic syndrome and sedentary lifestyles have shown a clear association with the disease. The direct and indirect cost of osteoarthritis represents between 0.5 and 1% of GDP, according to countries. The review of therapeutic goals shows that patients perceive as minimally relevant changes those therapies that achieve a decrease of 2 points or 33 % on the VAS

#### **RESUMEN**

La artrosis es uno de los principales problemas de salud en todos los países, más prevalente en los países desarrollados probablemente debido a factores como el aumento de la longevidad, el sedentarismo y la obesidad. Las estadísticas de salud muestran un continuo crecimiento de su incidencia e importancia global sobre la discapacidad.

El objetivo es analizar y sintetizar el problema de salud que representa la artrosis, aportando datos epidemiológicos de prevalencia, repercusión clínica, pérdida de calidad de vida y costes que ocasiona. Se muestran los objetivos terapéuticos que son clínicamente relevantes, tanto aquellos preventivos o modificables como los cofactores que modifican el grado de respuesta a los mismos.

Se trata de una revisión sistemática de la literatura de los últimos 10 años en la base de datos PubMed para términos "Mesh" relacionados con epidemiología, prevención, tratamiento y resultados informados por el paciente para artrosis de rodilla y cadera.

Hemos encontrado una gran variabilidad en los resultados epidemiológicos comunicados, consecuencia de los diferentes criterios de inclusión y metodología de los estudios, mostrando prevalencias del 83 % en estudios con resonancia magnética en pacientes asintomáticos hasta el 3,8 % de artrosis sintomática de rodilla en estudios poblacionales en adultos. La edad, el sexo femenino, la etnia y la obesidad parecen ser los factores más importantes relacionados con la enfermedad. Otros factores como los genéticos, biomecánicos (consecuencia de lesiones deportivas y ocupacionales), hormonales, el síndrome metabólico y el sedentarismo han mostrado una clara asociación con la enfermedad. El coste directo e indirecto de la artrosis representa entre el 0,5 y el 1 % del PIB, según países. La revisión

pain scale, but these cut-off points will depend on the affected joint and the severity of the initial pain. The chronology and persistence of pain despite treatments that may correct the mechanical component such as joint replacement seems related to extraarticular factors such as psychological ones, non-nociceptive pain phenotype, other diseases that cause local or diffuse pain with different degrees of sensitization as well as sociocultural factors.

The incidence and prevalence of symptomatic osteoarthritis is high. We know those modifiable factors with which we can help patients and people prevent it or minimize its consequences on disability. Therapeutic efforts should be aimed at using resources that have shown real clinically relevant changes. We must also address those non-mechanical cofactors that promote the persistence of pain and enhance those therapeutic strategies that are based on a multidisciplinary approach.

**Key words:** Osteoarthritis, knee osteoarthritis, epidemiology, hip osteoarthritis, patient reported outcomes.

de los objetivos terapéuticos muestra que los pacientes perciben como cambios mínimamente relevantes aquellas terapias que consiguen una disminución de 2 puntos en la escala de dolor EVA o un 33 %, pero estos puntos de corte van a depender de la articulación afectada y del grado de dolor inicial. La cronificación y persistencia del dolor, a pesar de tratamientos que corrigen el componente mecánico como el protésico articular, parecen relacionados con factores extrarticulares como los psicológicos, fenotipos de dolor no nociceptivos, otras enfermedades que provocan dolor local o difuso con diferentes grados de sensibilización y otros factores socioculturales.

La incidencia y prevalencia de la artrosis sintomática es alta. Conocemos aquellos factores modificables con los que podemos ayudar a los pacientes y población a prevenirla o minimizar sus consecuencias sobre la discapacidad. Los esfuerzos terapéuticos deben ir encaminados a utilizar recursos que hayan mostrado cambios clínicamente. Debemos también incidir en aquellos cofactores no mecánicos que favorecen la persistencia del dolor y potenciar las estrategias terapéuticas que se apoyan en un enfoque multidisciplinar.

**Palabras clave:** Osteoartritis, artrosis, artrosis de rodilla, epidemiología, artrosis de cadera, dolor, resultados informados por el paciente.

## INTRODUCCIÓN

La artrosis es uno de los principales problemas de salud en todos los países, más prevalente en los países desarrollados, probablemente debido a factores como el aumento de la longevidad, el sedentarismo y la obesidad. Las estadísticas de salud muestran un continuo crecimiento de su incidencia e importancia global sobre la discapacidad [1,2]. Su coste sanitario es muy alto, situándose entre las diez primeras causas de gasto sanitario directo en los Estados Unidos [3].

La artrosis es la pérdida progresiva de cartílagos articulares. Suele ir acompañada de un proceso de reparación que implica esclerosis ósea, formación de osteofitos, deformidades articulares y procesos inflamatorios intercurrentes. Puede ser primaria o idiopática (muy relacionada con la edad afectando típicamente a múltiples articulaciones) o secundaria (consecuencia de otra enfermedad o lesión de la superficie articular, como por ejemplo trauma o enfermedad inflamatoria crónica [4,5]).

Afecta sobre todo a las articulaciones de carga y aquellas con mayor movilidad. Una característica fundamental que debemos tener en cuenta es la disociación clínico-radiológica, siendo la patología paradigmática que define la incierta relación que existe entre el grado de destrucción tisular, la activación nociceptiva y el grado de dolor o pérdida de funcionalidad percibido finalmente por el paciente [6,7].

El objetivo de esta revisión es analizar, con la última información disponible, el problema de salud que repre-

senta la artrosis, aportando datos epidemiológicos de prevalencia, repercusión clínica, pérdida de calidad de vida y costes que ocasiona. También se abordará cómo debemos definir los objetivos terapéuticos que sean clínicamente relevantes, tanto aquellos preventivos o modificables como los cofactores que modifican el grado de respuesta a los mismos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Dada la alta prevalencia de la enfermedad y las múltiples articulaciones que se pueden ver afectadas, la revisión se ha ceñido principalmente a las dos articulaciones más prevalentes y que ocasionan mayores problemas de salud, la gonartrosis y la artrosis de cadera.

Para ello, se han hecho las siguientes búsquedas en la base de datos Pubmed, con los siguientes criterios:

- Search: (((["Osteoarthritis, Knee"[Mesh]] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh]) AND "Osteoarthritis, Hip/epidemiology"[Mesh]) AND "Osteoarthritis, Knee/epidemiology" [Mesh] Filters: Clinical Study, Clinical Trial, Evaluation Study, Guideline, Meta-Analysis, Observational Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Systematic Review, 10 years, Humans, English, French, Spanish; resultados 51.
- Search: (((["Outcome Assessment, Health Care"[Mesh]] AND ("Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh])) AND "Patient Outcome Assessment"[Mesh] Filters: Meta- Analy-

sis, Practice Guideline, Review, Systematic Review, 10 years, Humans, English, French, Spanish; resultados 50.

- Search: [{"Spain/epidemiology"[Mesh]} AND {"Osteoarthritis, Knee"[Mesh] OR "Osteoarthritis, Hip"[Mesh]}] AND "Spain"[Mesh]; resultados 24.
- Search: [{"Osteoarthritis, Knee"[Mesh] AND "Osteoarthritis, Hip"[Mesh]}] AND "prevention and control" [Subheading]] Filters: Guideline, Meta-Analysis, Practice Guideline, Review, Systematic Review, 10 years; resultados 22.

En total se han revisado 99 artículos, incluidos artículos citados en la búsqueda precedente y aquellos citados en dichos originales que se ha considerado importantes, aunque no se ciñan a los dos tipos de artrosis estudiados.

## RESULTADOS

### Prevalencia, repercusión clínica y pérdida de calidad de vida

La artrosis afecta a alrededor de 302 millones de personas en el mundo, y es una de las causas principales de discapacidad [8]. En el estudio "Global Burden of Diseases - GBD", que estudia la prevalencia, incidencia y los años de vida vividos con discapacidad a causa de diferentes enfermedades globalmente (en 195 países), la artrosis ha incrementado su importancia con los años. Así, la artrosis se encontraba entre las 30 enfermedades más comunes a nivel mundial en el 2016, habiendo crecido su prevalencia un 30 % desde el 2006. Si excluimos las enfermedades comunicables, en realidad se situaba en el 23.º lugar. Su peso sobre la discapacidad es mayor, así si medimos los años vividos con discapacidad, en el 2016 era ya la 12.ª causa global y la 10.ª entre las enfermedades no comunicables. La media en % de incremento de años vividos con discapacidad del 2006 al 2016 fue del 31 % [2].

En un estudio previo del GBD en 2010 con datos de 187 países, la prevalencia estimada de artrosis de rodilla sintomática confirmada por radiología fue del 3,8 % (3,6-4,1 % IC 95 %), más prevalente en mujeres 4,8 % que en hombres 2,8 %, con un pico alrededor de los 50 años [9].

En el mismo estudio, la prevalencia estandarizada por edad para artrosis sintomática de cadera confirmada por radiología fue del 0,85 %, no observándose tantas diferencias por sexo, con una prevalencia de 0,98 % en mujeres y 0,7 % en hombres. De nuevo, como en todo tipo de artrosis, se observó un aumento relacionado con la edad [9].

En estudios observacionales, con metodología de identificación de casos como el estudio EPISER realizado en España para población mayor de 20 años, la prevalencia de la artrosis sintomática de rodilla fue del 10,2 % (8,5-11,9 % IC 95 %), siendo más prevalente en mujeres (14 %) que en hombres (5,7 %) [4,10]. La artrosis sintomática de cadera afecta entre el 3,5 y el 5,6 % de los mayores de 50 años, llegando al 10 % en mayores de 80 años [4].

En una revisión de estudios observacionales con metodología similar, pero incluyendo solo franjas de

edad mayores que en el estudio EPISER [11], llama la atención que solo un tercio de la mitad de los pacientes con dolor de rodilla o cadera estudiados se pudo mostrar que se debía a artrosis sintomática.

Otra forma de conocer la prevalencia es a través de las encuestas nacionales de salud. La encuesta nacional de salud española del 2017 para problemas o enfermedades crónicas o de larga evolución padecidas en los últimos 12 meses y diagnosticadas por un médico en población adulta (<https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p419/a2017/p01/IO/&file=02023.px#!tabs-tabla>) cifra en 6.822.300 habitantes (2.139.100 hombres y 4.683.300 mujeres) el número de pacientes con artrosis (excluyendo artritis) diagnosticados con esos criterios.

La artrosis está relacionada con costes económicos sustanciales. En el 2016 el gasto en salud estimado en los EE. UU. fue de \$80 mil millones, lo que representó el 0,42 % del PIB y representó la 8.ª patología más costosa [3]. En España se calcula que el coste de la artrosis de cadera y rodilla representan el 0,5 % del PIB [1]. A esto hay que sumar los costes indirectos, incluidos los laborales, llegándose a estimar que en los países desarrollados el coste total está entre el 1 y el 2,5 % del PIB. La mayor parte de los costes directos se deben a los costos de la cirugía de reemplazo articular [12]. Como ejemplo, en el Reino Unido, se realizaron más de 185.000 reemplazos primarios de cadera y rodilla en 2016, y el número aumentará sustancialmente en relación con el envejecimiento de la población [13]. En los EE. UU., la incidencia de procedimientos de reemplazo de articulaciones es alta, con más de 1 millón de reemplazos totales de cadera y rodilla (datos del 2010) [14]. La estimación de que la prevalencia de 2010 de reemplazo total de cadera y rodilla entre la población total de EE. UU. fue 0,83 y 1,52 %, respectivamente. La prevalencia de artroplastia total de cadera y rodilla entre adultos de 50 años de edad o más fue de 2,34 y 4,55 %, respectivamente. Para ambos procedimientos, la prevalencia fue mayor entre las mujeres que entre los hombres. La prevalencia aumentó con la edad y de manera más pronunciada para la artroplastia total de rodilla que para la artroplastia total de cadera [14].

### Objetivos terapéuticos

Los objetivos terapéuticos van a ir encaminados a prevenir y tratar aquellas causas modificables con estrategias que hayan mostrado no solo significación estadística sino también relevancia clínica para el paciente. El concepto de mejoría mínima clínicamente importante (MMCI), definida como el cambio más pequeño en la medición que significa una mejora importante en los síntomas de un paciente, parece la variable resultado más apropiada a tener en cuenta. En los ensayos clínicos, proporciona a los lectores información adicional sobre el tamaño del efecto al expresar los resultados de manera más significativa (es decir, como porcentaje de pacientes mejorados) [15].

Los puntos de corte para una MCII en estudios que valoran el dolor en diferentes enfermedades osteomusculares son conocidos desde hace tiempo y se mues-

tran en la Tabla I, con una disminución de dos puntos en la escala de EVA o un 33 % de mejoría equivalente a una mejoría perceptible como importante por el paciente [16].

En un estudio con pacientes con artrosis de rodilla y cadera sometidos a un tratamiento farmacológico, la MMCI se definió como el percentil 75 del cambio en la puntuación entre los pacientes cuya evaluación de la respuesta al tratamiento fue "buena", para las tres variables de resultado informadas por los pacientes: dolor, evaluado en una escala analógica visual (EVA); evaluación global del estado de la enfermedad, en una EVA; o la puntuación de la subescala de función del Índice de osteoartritis de las universidades de Western Ontario McMaster (WOMAC) (Tabla II) [15]. La MMCI puede considerarse como un objetivo de tratamiento desde la perspectiva del paciente y contrasta los cambios dentro de los pacientes a nivel individual (proporción de pacientes mejorados) en lugar de a nivel de grupo (cambio medio en una variable).

En la literatura estudiada, se han identificado diversos factores asociados con la artrosis, unos no modificables y otros sí (Tabla III). No hemos encontrado ensayos clínicos que estudien, dentro de una estrategia terapéutica conjunta, un abordaje conjunto de estos factores modificables, explorando factores sinérgicos y el peso individual de cada uno de ellos en la progresión de la enfermedad en un análisis multivariante.

La intensidad de dolor y la discapacidad asociada a enfermedades musculoesqueléticas, entre ellas la artrosis, están moduladas no solo por la actividad de la enfermedad sino también por otros muchos factores como los sociales, religiosos, psicológicos, laborales, económicos o enfermedades acompañantes que potencian la sensibilización. Numerosas publicaciones enfatizan la importancia de hacer una valoración holística y no mecanicista del paciente, dado que la mayoría de estos condicionantes se pueden modular y ayudarían a conseguir un tratamiento exitoso y evitar la cronificación. En la Tabla IV se encuentran resumidas.

**TABLA I**  
CAMBIOS MÍNIMOS CLÍNICAMENTE IMPORTANTES EN LA INTENSIDAD DEL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO CRÓNICO MEDIDOS EN UNA ESCALA NUMÉRICA

EVA (0-10)	IGC	Punto óptimo de corte	Sensibilidad %	Especificidad %
Cambio absoluto	Mucho mejor	- 2	85	94
Cambio absoluto	Ligeramente mejor	- 1	86	81
% Cambio	Mucho mejor	- 33	84	93
% Cambio	Ligeramente mejor	- 15	89	80

Adaptada de referencia bibliográfica 16.

**TABLA II**  
EVALUACIÓN DE CAMBIOS CLÍNICAMENTE RELEVANTES COMUNICADOS POR EL PACIENTE CON ARTROSIS DE RODILLA Y CADERA: MEJORÍA MÍNIMA CLÍNICAMENTE IMPORTANTE (MMCI)

	Artrosis de rodilla		Artrosis de cadera	
	Cambio absoluto	Cambio relativo	Cambio absoluto	Cambio relativo
Resultados informados por el paciente	MMCI	MMCI (%)	MMCI	MMCI (%)
Dolor (0-100 mm EVA), mm	-19,9	-40,8	-15,3	-32
Valoración de la actividad global de la enfermedad (0-100 mm EVA), mm	-18,3	-39	-15,2	-32,6
Puntuación de función con subescala de WOMAC ajustada (0-100)	-9,1	-26	-7,9	-21,1

MMCI: mejoría mínima clínicamente importante. EVA: escala visual analógica.  
Adaptada de referencia bibliográfica 15.

**TABLA III**  
FACTORES MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES  
MÁS RELACIONADOS CON LA PROGRESIÓN  
DE LA ARTROSIS

<i>Factores extrarticulares no modificables [4,13]</i>
Sexo
Edad
Raza
Genéticos [17]
<i>Factores extrarticulares modificables [4,13]</i>
Obesidad (especialmente la sarcopénica) [18]
Síndrome metabólico [19]
Sedentarismo [20]
Hormonales
Aumento de la densidad mineral ósea [21]
<i>Factores intrarticulares modificables [4,13]</i>
Biomecánicos (ej: displasia, lesiones meniscales, ligamentosas...) [11]
Deportes de contacto [22]
Ocupacionales (levantar pesos pesados, gatear...) [23]

**TABLA IV**  
FACTORES RELACIONADOS CON LA  
CRONIFICACIÓN DEL DOLOR EN ENFERMEDADES  
MUSCULOESQUELÉTICAS ARTICULARES Y MALA  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO

<i>Factores</i>
Fenotipo de dolor no nociceptivo (ej: dolor neuropático asociado) [24]
Actividad de la enfermedad (ej: frecuentes episodios de derrame articular) [25]
Sensibilización central y periférica (ej: amplificación del área de dolor con hiperalgesia en territorios contiguos o distantes) [25]
Factores socioculturales, sexo femenino, raza y diferentes estrategias de afrontamiento [26]
Trastornos del sueño [27]
Ansiedad y depresión [27]
Catastrofismo y kinesofobia [27]
Otras enfermedades articulares (ej: artritis reumatoide) [28,29]
Dolor difuso (ej: fibromialgia) [28]

## DISCUSIÓN

Las cifras de incidencia, prevalencia y repercusión sobre la calidad de vida de la artrosis varían considerablemente según las fuentes consultadas. La diferente metodología, desde estudios de autoinforme comunicado por el paciente hasta estudios poblacionales basados en múltiples registros médicos, encuestas de salud nacionales o aquellos con metodología aleatoria poblacional con o sin control clínico, difieren en sus resultados [12]. A todo ello se suman los criterios utilizados para definir la artrosis. En concreto, y dada la disociación clínico-radiológica, con una alta prevalencia radiológica en población asintomática, que puede llegar al 83 % de los mayores de 50 años en estudios poblacionales con RM [30], es conveniente utilizar el criterio de artrosis sintomática en el que se hayan excluido otras causas que provoquen dolor en la articulación [11].

Lo que podemos asegurar es que se trata de uno de los principales problemas de salud que merma la calidad de vida, que se relaciona principalmente con diferentes factores no modificables como la edad, el sexo femenino, raza y etnias de diferentes países, con una importante influencia genética (Tabla III). Los factores modificables, como la obesidad sarcopénica, las lesiones articulares relacionadas con deportes de impacto o ciertos tipos de trabajo (carga de peso, cuclillas...), el síndrome metabólico, la diabetes u otras enfermedades inflamatorias articulares, deben tenerse en cuenta en las estrategias preventivas y terapéuticas [4,13,17]. El hábito tabáquico, el consumo de alcohol o la dieta, no

parecen mostrar resultados consistentemente protectores en la evolución de la artrosis [11,13].

Todas nuestras actuaciones deben ir encaminadas a obtener resultados clínicamente relevantes tanto en la intensidad del dolor como la rigidez y funcionalidad. En las estrategias terapéuticas, dada la diversidad y potenciación de los diferentes factores comórbidos que están actuando a la vez en la mayoría de los pacientes, deberemos actuar con múltiples tratamientos desde dietéticos a rehabilitadores, farmacológicos e intervencionistas. Aquellas estrategias que no consigan una mejoría aceptable y relevante nos las tendremos que replantear. Si usamos escalas unidimensionales, un punto de corte (como la disminución en 2 puntos de la escala EVA de dolor o un 33 % de mejoría (Tabla I) parece un objetivo fácilmente interpretable para cualquier patología osteomuscular dolorosa [16]. Siendo más rigurosos, y en concreto valorando el éxito de los diferentes objetivos terapéuticos (dolor, actividad de la enfermedad y funcionalidad) en artrosis de rodilla y cadera, se aconseja utilizar los criterios mostrados en la Tabla IV. En dicha tabla, adaptada del estudio de Tubach y cols. [15], la subescala de funcionalidad correspondiente al cuestionario WOMAC se debe ajustar y normalizar a una escala 0-100, y no usar el valor absoluto.

Aunque el concepto de mejoría mínima clínicamente importante (MMCI) nos va a ser muy útil para valorar qué intervenciones debemos hacer, se trata de una variable que depende no solo del tipo de artrosis sino también de la severidad del dolor y la pérdida de funcionalidad inicial. Así, los pacientes que presentan los

síntomas más graves deben experimentar un cambio mayor para considerarse mejorados [15].

El coste que supone toda la vía clínica desde el diagnóstico de la artrosis sintomática hasta los casos en que acaban precisando un reemplazo articular, y seguimiento posterior, es considerable. La cirugía es claramente coste-efectiva, por lo que van a seguir creciendo sus indicaciones, pero hemos de ser conscientes que la supervisión posterior con hasta un 20 % de pacientes con dolor persistente, seguirán siendo un reto clínico y económico. El prevenir, identificar y tratar correctamente aquellos pacientes que cronicizan su dolor a pesar de la prótesis también va a ser un objetivo terapéutico que requiere de un esfuerzo considerable, investigador, social y clínico [31].

De nuevo, cuando valoramos y tratamos el dolor debido a la artrosis y otras enfermedades articulares, debemos realizar un enfoque multidisciplinar y holístico. Como se muestra en la Tabla IV, son muchos los cofactores que están relacionados con la persistencia y severidad del dolor, probablemente más importantes que el grado de lesión articular en aquellos que padecen esas comorbilidades [27].

En resumen, la incidencia y prevalencia de la artrosis sintomática es alta. Conocemos aquellos factores modificables con los que podemos ayudar a los pacientes y población a prevenirla o minimizar sus consecuencias sobre la discapacidad. Los esfuerzos terapéuticos deben ir encaminados a utilizar recursos que hayan mostrado cambios clínicamente relevantes y que serán abordados en el resto de esta monografía. Finalmente, en lo que respecta al dolor, debemos incidir en aquellos cofactores no mecánicos que favorecen la persistencia del mismo y potenciar las estrategias terapéuticas que se apoyan en un enfoque multidisciplinar.

## BIBLIOGRAFÍA

- Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: Influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659-64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203355.
- Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-59. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- Dieleman JL, Cao J, Chapin A, Chen C, Li Z, Liu A, et al. US Health Care Spending by Payer and Health Condition, 1996-2016. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(9):863-84. DOI: 10.1001/jama.2020.0734.
- Garriga XM. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación. *Aten Primaria*. 2014;46(SUPPL 1):3-10. DOI: 10.1016/S0212-6567(14)70037-X.
- Lespasio MJ, Sultan AA, Piuzzi NS, Khlopas A, Husni ME, Muschler GF, et al. Hip Osteoarthritis: A Primer. *Perm J*. 2018;22:89-94. DOI: 10.7812/TPP/17-084.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502. DOI: 10.1136/ard.16.4.494.
- Pereira D, Severo M, Santos RA, Barros H, Branco J, Lucas R, et al. Knee and hip radiographic osteoarthritis features: differences on pain, function and quality of life. *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1555-64. DOI: 10.1007/s10067-015-3087-7.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. DOI: 10.1002/acr.24131.
- Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: Results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-5. DOI: 10.1136/ard.60.11.1040.
- Busija L, Bridgett L, Williams SRM, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):757-68. DOI: 10.1016/j.berh.2010.11.001.
- Murphy L, Helmick CG. The Impact of Osteoarthritis in the United States. *Orthop Nurs*. 2012;31(2):85-91. DOI: 10.1097/NOR.0b013e31824fcd42.
- O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. 2018;32(2):312-26. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.007.
- Kremers HM, Larson DR, Crowson CS, Kremers WK, Washington RE, Steiner CA, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. *J Bone Jt Surg - Am Vol*. 2014;97(17):1386-97. DOI: 10.2106/JBJS.N.01141.
- Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(1):29-33. DOI: 10.1136/ard.2004.022905.
- Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004;8(4):283-91. DOI: 10.1016/j.ejpain.2003.09.004.
- Zengini E, Finan C, Wilkinson JM. The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *J Rheumatol*. 2016;43(2):260-6. DOI: 10.3899/jrheum.150710.
- Godziuk K, Prado CM, Woodhouse LJ, Forhan M. The impact of sarcopenic obesity on knee and hip osteoarthritis: a scoping review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018;19(1):271. DOI: 10.1186/s12891-018-2175-7.
- Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis. *Jt Bone Spine [Internet]*. 2019;86(6):725-30. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
- Kraus VB, Sprow K, Powell KE, Buchner D, Bloodgood B, Piercy K, et al. Effects of Physical Activity in Knee and Hip Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1324-39. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001944.
- Hardcastle SA, Dieppe P, Gregson CL, Davey Smith G, Tobias JH. Osteoarthritis and bone mineral density: are strong bones bad for joints? *Bonekey Rep [Internet]*. 2015;4(January):1-8. DOI: 10.1038/bonekey.2014.119.

22. Molloy MG, Molloy CB. Contact sport and osteoarthritis. *Br J Sports Med.* 2011;45(4):275-7. DOI: 10.1136/bjsm.2011.083956.
23. Fransen M, Agaliotis M, Bridgett L, Mackey MG. Hip and knee pain: role of occupational factors. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(1):81-101. DOI: 10.1016/j.berh.2011.01.012.
24. Ten Klooster PM, De Graaf N, Vonkeman HE. Association between pain phenotype and disease activity in rheumatoid arthritis patients: A non-interventional, longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):1-10. DOI: 10.1186/s13075-019-2042-4.
25. Lee CY, Bingham CO, Edwards RR, Marder W, Phillips K, Bolster MB, et al. Pain Sensitization is Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients: A Cross-Sectional Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(2):197-204. DOI: 10.1002/acr.23266.
26. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B, Mukhtar NB, Lenoir D, Meeus M. Are pain beliefs, cognitions, and behaviors influenced by race, ethnicity, and culture in patients with chronic musculoskeletal pain: A systematic review. *Pain Physician.* 2018;21(6):541-58.
27. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capella S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):797-807. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
28. Boyden SD, Hossain IN, Wohlfahrt A, Lee YC. Non-inflammatory Causes of Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(6):30. DOI: 10.1007/s11926-016-0581-0.
29. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):123-31. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.09.001.
30. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: Population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ.* 2012;345:e5339. DOI: 10.1136/bmj.e5339.
31. Kjellberg J, Kehlet H. A nationwide analysis of socioeconomic outcomes after hip and knee replacement. *Dan Med J.* 2016g;63(8):A5257.



# **Mecanismos etiopatogénicos de la artrosis**

## *Etiopathogenic mechanism of osteoarthritis*

A. Oteo Álvaro

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, España

### ABSTRACT

Osteoarthritis is an incurable disease characterized by a progressive deterioration of the articular cartilage associated with a subchondral and osteophyte bone proliferation, which causes pain, limitation of mobility, disability, and deterioration of the patient's quality of life. There is a clinical discrepancy between patients who are radiologically in a similar stage.

A series of risk factors have been described that would act systemically or locally in each joint. These factors alone or coincidentally would give rise to structural alterations of the joint tissues and would develop the disease. The actual mechanism by which these risk factors act is not entirely known. Knowing their way of acting and when they act would be a good opportunity to carry out a specific and early treatment that prevents the appearance or progression of osteoarthritis.

**Key words:** Osteoarthritis, histological changes, pathophysiology, risk factors, knee, hip, hand.

### RESUMEN

La artrosis es una enfermedad incurable que se caracteriza por un deterioro progresivo del cartílago articular asociado a una proliferación ósea subcondral y osteofitaria, que provoca dolor, limitación de la movilidad, discapacidad y deterioro de la calidad de vida del paciente. Existe una discrepancia clínica entre pacientes que radiológicamente están en un estadio similar.

Se han descrito una serie de factores de riesgo que actuarían de forma sistémica o local en cada articulación. Estos factores, solos o de manera coincidente, darían lugar a las alteraciones estructurales de los tejidos articulares y desarrollarían la enfermedad. El mecanismo real por el cual estos factores de riesgo actúan no es del todo conocido. El conocimiento de su forma de actuar y el momento en que actúan sería una buena oportunidad para realizar un tratamiento específico y precoz que evite la aparición o la progresión de la artrosis.

**Palabras clave:** Artrosis, cambios histológicos, fisiopatología, factores de riesgo, rodilla, cadera, mano.

### INTRODUCCIÓN

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente, que generalmente se desarrolla en personas mayores de 50 años [1]. Es causa frecuente de dolor, rigidez articular, crepitación o ruidos articulares, limitación de la movilidad, en ocasiones de derrame articular con mayor o menor grado de inflamación y de un deterioro progresivo de la calidad de vida [1,2]. La enfermedad se caracteriza por una progresiva degeneración y pér-

dida del cartílago articular, una proliferación osteocartilaginosa subcondral y de los márgenes articulares, condicionando un estrechamiento del espacio articular y dando lugar a la formación de osteofitos [3]. Los síntomas más frecuentes son dolor articular, rigidez, ruidos y crepitación, alteraciones sensitivas, limitación de la movilidad y en ocasiones derrame articular y un mayor o menor grado de inflamación [2]. Estos síntomas pueden ocurrir en cualquier articulación, aunque las localizaciones más frecuentes son la rodilla, la

cadera y las manos [4]. La presencia y la intensidad de los síntomas es muy variable entre pacientes con el mismo grado de alteración estructural [4,5], lo que podría ser consecuencia de la presencia, o no, de una serie de factores de riesgo y del estado psicosocial del paciente [6].

## MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS

### Bases histopatológicas

En articulaciones artrósicas podemos encontrar afectación del cartílago articular, consistente en adelgazamiento, fisuración con aparición de grietas verticales y fragmentación de la superficie cartilaginosa [7]. Se produce además un aumento del remodelado óseo, así como la invasión de yemas vasculares responsables de perpetuar un proceso inflamatorio crónico que provocaría una hiperplasia sinovial [8], favorecería el crecimiento óseo no solo subcondral, sino que también en los márgenes articulares con la aparición de osteofitos [8] y estimularía el crecimiento de nervios sensitivos [7,9,10]. Algunos autores apuntan a que este constante proceso de formación y destrucción secundario a la inflamación podría explicar al menos parcialmente el dolor, en especial si se asocia a un componente neuropático [11,12].

Además de la afectación del cartílago y la membrana sinovial, otras estructuras articulares se ven afectadas, como es el hueso subcondral, que sufrirá un fenómeno de esclerosis, los ligamentos y la musculatura articular. La inflamación sinovial da lugar a un aumento de la cantidad de líquido sinovial, provocando la hinchazón articular con distensión de la cápsula. Se ha determinado que esta distensión capsular, provoca una inhibición yatrogénica a través de un reflejo espinal de la musculatura articular, ya debilitada consecuencia de la falta de uso, dando lugar a la atrofia muscular [13].

El cartílago normal está formado por solo un 5 % de condrocitos [14], que se encargan de mantener el equilibrio entre la producción y degradación enzimática de la matriz extracelular. Su alteración a favor de un catabolismo daría lugar a un descenso en la celularidad por apoptosis con una consecuente pérdida del cartílago. Se sospecha que esta apoptosis juega un importante papel en la génesis del proceso [15,16].

Está descrito un proceso de reparación lento y efectivo que podría explicar parcialmente la ausencia de síntomas en algunos pacientes [17].

### Factores de riesgo

La artrosis tiene una etiología multifactorial y muy compleja. Existen una serie de factores biomecánicos, bioquímicos y genéticos que actuaría de manera coincidente hasta el deterioro articular [18,19]. Los factores de riesgo son muy variables entre individuos, articulaciones y estadio de la enfermedad [20] y generalmente se dividen en dos grupos: aquellos que actúan a nivel sistémicos y los que actúan a nivel articular (Tabla I).

TABLA I  
FACTORES DE RIESGO DE LA ARTROSIS

<i>Que actúan a nivel sistémico</i>	Genéticos
	Edad
	Género
	Sobrepeso u obesidad
	Nutricionales
	Densidad mineral ósea
	Comorbilidades
<i>Que actúan a nivel articular</i>	Ocupacionales, actividad física y traumatismos
	Fuerza muscular
	Mala alineación articular
	Discrepancia de longitud entre los MMII
	Deformidad articular

### Factores de riesgo que actúan a nivel sistémico

- **Factores genéticos.** Podría existir un condicionamiento genético que explicaría una mayor frecuencia de artrosis en gemelos, aunque estos son mayoritariamente desconocidos [21], con algunas excepciones, como ocurre con el factor genético FRZB (*Frizzled Related Protein*), que se asocia a un mayor riesgo de artrosis de la cadera en mujeres [22]. La transmisión habitualmente sigue las leyes de Mendel, por lo que es posible encontrar casos familiares. La expresión de los genes relacionados con el cartílago (SOX9, ACAN, COL2A1, DKK1, FRZB) disminuyen durante la progresión de la enfermedad, mientras que aquellos relacionados con la hipertrofia o con la artrosis (RUNX2, COL10A1, COL1A1, IHH, AXIN2) aumentan. Estas diferencias en la expresión génica nos proporcionan un perfil de expresión génica específico de cada etapa de la artrosis, que se podría utilizar para estratificar la enfermedad a nivel molecular y en última instancia, para una orientación terapéutica [23].
- **Edad.** Es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la artrosis, al hacer a las articulaciones más vulnerables, consecuencia de una menor capacidad de reparación y mantenimiento de los condrocitos, menor capacidad de mitosis y síntesis, dando lugar a proteoglicanos de menor calidad [24]. Esta peor capacidad de respuesta es especialmente crítica ante otros procesos asociados a la edad, como son los cambios hormonales y determinadas exposiciones medioambientales [25]. Se han determinado una serie de cambios relacionados con la edad que favorecen la aparición y el desarrollo de la artrosis (Figura 1) [26].
- **Género.** Las mujeres presentan mayor riesgo de artrosis que los hombres, aunque estas diferencias son menores según aumenta la edad [27].

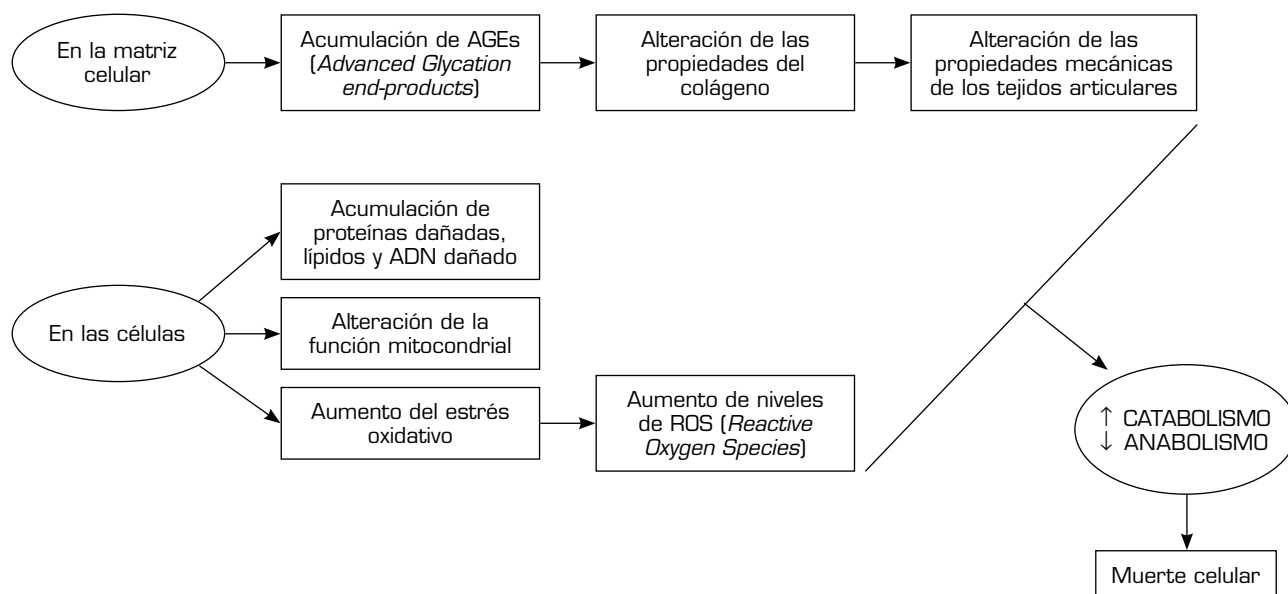


Fig. 1. Cambios relacionados con la edad en la matriz extrarticular y las células.

Estos datos se han confirmado en la artrosis de las manos, donde el riesgo es 4 veces mayor para las mujeres de edad comprendida entre los 50 y 55 años [28]. Una posible explicación no confirmada serían la presencia de receptores estrogénicos en los condrocitos cuya acción regularía positivamente la síntesis de proteoglicanos, disminuyendo a partir de la menopausia [29].

- **Sobrepeso y obesidad.** Existe una clara relación con la artrosis, especialmente cuando afecta a las rodillas y caderas, consecuencia del exceso de carga que tienen que soportar, aunque también ocurre en las manos, por lo que se plantea que otros factores influyen de manera considerable en su génesis [30].

La grasa corporal tiene un efecto proinflamatorio [31,32], dando lugar a una inflamación de bajo grado que actualmente se relaciona con la artrosis, actuando de manera local y también sistémica [31] (Figura 2). Existen datos en nuestros días del papel de los adipocitos en la regulación celular de diferentes tejidos como el hueso y cartílago, y podría estar implicado en la fisiopatología de la artrosis [33].

- **Factores nutricionales.** Los condrocitos producen diferentes tipos de oxígeno reactivo que puede dañar el colágeno y el hialuronato del cartílago y líquido articular respectivamente [34]. El consumo de dietas ricas en agentes antioxidantes podría tener un efecto protector en la artrosis, aunque de momentos los resultados son contradictorios. Algunos datos apuntan a que mantener bajos niveles de vitamina D se relaciona con la presencia de artrosis de la cadera [35]. Un reciente estudio del efecto de la vitamina D en la artrosis de la rodilla mediante las imágenes de la RMN, no encontró

diferencias con el grupo placebo [36], aunque por cuestiones éticas, el grupo placebo recibió 400 UI/día de vitamina D, que pudo influir en los resultados. Las vitaminas C y E que poseen un efecto antioxidante y la vitamina K podrían asociarse a un efecto reductor de la progresión de la artrosis de rodilla [37], aunque los resultados son contradictorios [38-40].

Unos niveles bajos de selenio medidos en las uñas se asocian a una mayor incidencia de artrosis en la rodilla radiológica, sintomática y bilateral [41].

- **Densidad mineral ósea (DMO).** Algunos estudios apuntan a que una elevada DMO se asociaría con un aumento de la artrosis y a una disminución del espacio articular, pero no a una mayor progresión de la enfermedad [42], que podría estar en relación con el aumento del IMC resultante de esta situación.

Aunque la DMO elevada podría favorecer la artrosis, en general los pacientes artrósicos tienen una menor DMO consecuencia del descenso de la actividad física que produce [43].

- **Comorbilidades.** La mayoría de los pacientes con artrosis tienen comorbilidades generalmente asociadas a la edad [44]. La diabetes mellitus tipo 2 incide significativamente en el riesgo de desarrollar artrosis, a través del incremento de los factores proinflamatorios (TNF $\alpha$ , IL-6, etc.) [45].

#### Factores de riesgo que actúan a nivel articular

- **Factores ocupacionales, actividad física y traumatismos.** Cualquier actividad laboral que requiera la utilización repetitiva de una articulación supone un incremento del riesgo para desarrollar artrosis,

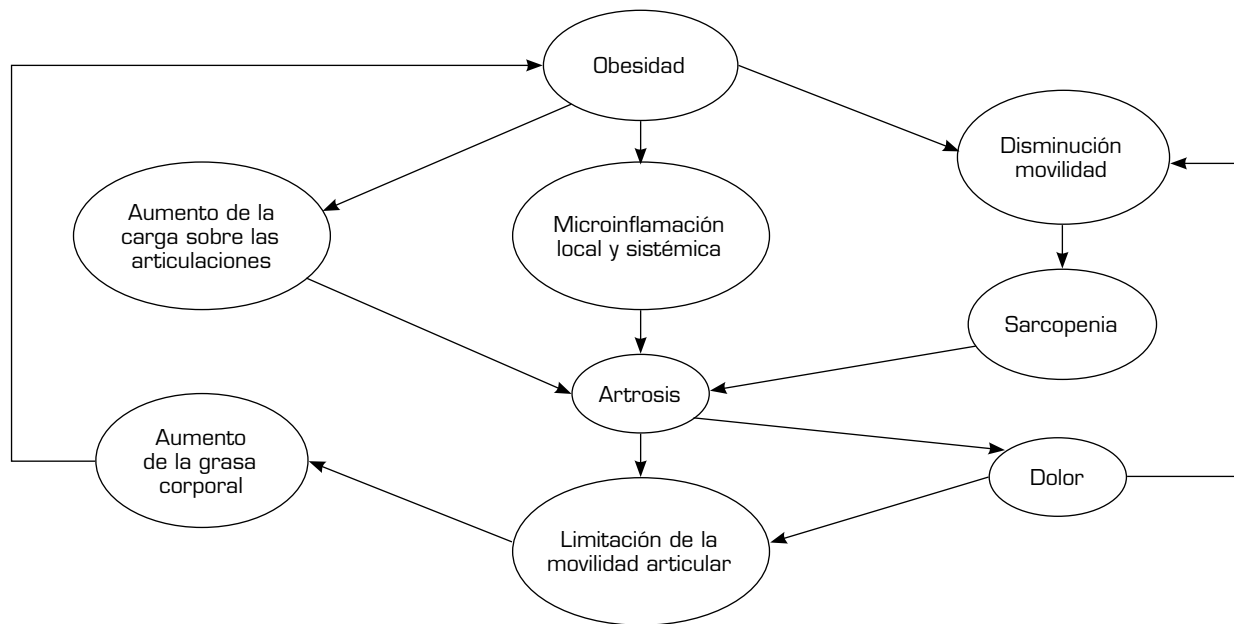


Fig. 2. Interrelación de los factores asociados a la obesidad.

tener una peor morfología del cartílago articular, especialmente si hablamos de articulaciones de los miembros inferiores (MMII) en pacientes con sobrepeso u obesidad o que desempeñan trabajos que requieran levantar pesos. En ellos es más frecuente tener imágenes alteradas de la articulación patelofemoral en una RM [46].

Un reciente metanálisis establece un riesgo 1,6 veces superior de desarrollar artrosis de rodilla al realizar determinadas actividades laborales que requieran sobreesfuerzos como trabajadores manuales, deportistas de élite, trabajos que requieran estar de rodillas o en cuclillas y levantar o llevar pesos, frente a aquellos que precisan permanecer en bipedestación o que sean trabajos sedentarios [47]. Aquellas actividades que precisan levantarse de forma continuada o mantener una bipedestación prolongada, aumentan el riesgo de desarrollar una artrosis de cadera [48,49].

Por otro lado, aquellos trabajos que requieran realizar actividades manuales de repetición, como hacer la pinza, aumentan el riesgo de artrosis de las manos [50].

Si bien la actividad física puede producir beneficios en las articulaciones al aumentar la masa muscular, y por tanto fortalecerla sin aumentar el riesgo de artrosis, también puede ser potencialmente perjudicial si existiera una zona dañada previamente [51,52].

La actividad deportiva de élite puede asociarse a un aumento del riesgo de artrosis, aunque es necesario que coexistan otros factores de riesgo, como ocurre en la artrosis de rodilla en deportistas con traumatismos repetitivos, con elevado

IMC o las sentadillas entre los levantadores de pesos [53].

Los traumatismos en la rodilla que provoquen una rotura meniscal o del ligamento cruzado anterior y requiera reparación quirúrgica son factores de riesgo para desarrollar artrosis [54-56]. Existen dos metanálisis que sugieren que los traumatismos articulares incrementan cuatro veces el riesgo de artrosis [57,58]. Además, hay que tener en cuenta que una intervención quirúrgica para la reparación de una rotura meniscal o ligamentaria no hace disminuir el riesgo de desarrollar artrosis de la rodilla [59].

Es interesante destacar la relación controvertida entre la artrosis y las fracturas. Algunos estudios apuntan a que la presencia de artrosis se asocia a una disminución de las fracturas [60], mientras que otros no encuentran ese efecto protector [61]. Probablemente la esclerosis subcondral y la presencia de osteofitos tenga la capacidad de reducir las fracturas pero limitado a esas zonas, mientras que como es característico de la artrosis el resto del hueso se asocia a una menor DMO y mayor predisposición a fracturarse.

Las fracturas especialmente si son intrarticulares predisponen a la artrosis, como ocurre con las fracturas de la meseta tibial que se asocian a dolor, limitación de la movilidad articular, deformidad angular, inestabilidad y artrosis de rodilla, con una frecuencia entre un 26 a un 52 % en 2 años [62,63].

- **Fuerza muscular.** Las lesiones en la rodilla se relacionan con la aparición de artrosis, consecuencia de la falta de movilidad y atrofia del cuádriceps

[64,65], sin embargo, un cuádriceps potente en rodillas con laxitud ligamentaria o con mala alineación articular puede determinar un adelgazamiento del cartilago patelofemoral [66].

- **Mala alineación articular.** La deformidad en varo de la rodilla se asocia al desarrollo de artrosis y deterioro del cartilago del compartimiento medial [67,68]. Se produce un círculo vicioso, en el cual la deformidad articular produce una disminución del espacio articular medial que provocará el aumento de la deformidad, alterando la distribución de las cargas y favoreciendo la progresión de la artrosis [69].
- **Discrepancia de longitud entre los MMII.** Diferentes estudios han demostrado la relación existente entre una diferencia de longitud superior a 1 o 2 cm en una pierna y el desarrollo de artrosis en la rodilla de la pierna más corta [70-72].
- **Deformidad articular.** La deformidad de la articulación altera el reparto de la carga sobre los diferentes tejidos articulares y se asocia al desarrollo de artrosis [73,74]. La displasia acetabular y el síndrome del choque femoroacetabular de la cadera, ya sea tipo CAM o Pincer, se asocian a artrosis de cadera [75,76].

## CONCLUSIONES

La artrosis es una enfermedad incurable cuyo origen es multifactorial. Existen bases histológicas que ayudan a explicar las discrepancias clínicas existentes entre los pacientes. Su aparición está condicionada por diferentes factores de riesgo, algunos de ellos modificables. Estos factores de riesgo actuarían de manera coincidente alterando las propiedades de los tejidos articulares y la biomecánica articular, dando lugar al deterioro de la articulación. A pesar de todo, no está claro los mecanismos directos por los cuales actuarían la mayoría de estos factores de riesgo. El esclarecimiento de estos mecanismos podría establecer diferentes objetivos para un óptimo tratamiento en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hamerman D. Aging and osteoarthritis: basic mechanisms. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(7):760-70. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07469.x.
2. Eumusc.net. Musculoskeletal Health in Europe 2011 [Internet]. 2011 [consultado el 18 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe%20Report%20v5.pdf>
3. van der Kraan PM. Osteoarthritis year 2012 in review: biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(12):1447-50. DOI: 10.1016/j.joca.2012.07.010.
4. Hunter DJ. Focusing osteoarthritis management on modifiable risk factors and future therapeutic prospects. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2009;1(1):35-47. DOI: 10.1177/1759720X09342132.
5. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health.* 1994;84(3):351-8. DOI: 10.2105/ajph.84.3.351.
6. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(1):3-25. DOI: 10.1016/j.berh.2005.09.007.
7. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(3):407-22. DOI: 10.1007/s00167-011-1705-8.
8. Hernandez-Molina G, Neogi T, Hunter DJ, Niu J, Guermazi A, Reichenbach S, et al. The association of bone attrition with knee pain and other MRI features of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):43-7. DOI: 10.1136/ard.2007.070565.
9. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(11):1423-8. DOI: 10.1136/ard.2006.063354.
10. Mapp P, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(7):390-8. DOI: 10.1038/nrrheum.2012.80.
11. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, Westwood FR, Murray F, Read SJ. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain.* 2007;128(3):272-82. DOI: 10.1016/j.pain.2006.12.022.
12. Oteo-Álvaro A, Ruiz-Ibán MA, Miguens X, Stern A, Villoria J, Sánchez-Magro I. High prevalence of neuropathic pain features in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Pain Pract.* 2015;15(7):618-26. DOI: 10.1111/papr.12220.
13. Neogi T, Felson D, Niu J, Lynch J, Nevitt M, Guermazi A, et al. Cartilage loss occurs in the same subregions as subchondral bone attrition: a within-knee subregion-matched approach from the Multicenter. Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(11):1539-44. DOI: 10.1002/art.24824.
14. Kuettner KE. Biochemistry of articular cartilage in health and disease. *Clin Biochem.* 1992;25(3):155-63. DOI: 10.1016/0009-9120(92)90224-g.
15. Aigner T, Hemmel M, Neureiter D, Gebhard PM, Zeiler G, Kirchner T, et al. Apoptotic cell death is not a widespread phenomenon in normal aging and osteoarthritic human articular knee cartilage: a study of proliferation, programmed cell death (apoptosis), and viability of chondrocytes in normal and osteoarthritic human knee cartilage. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1304-12. DOI: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1304::AID-ART222>3.0.CO;2-T.
16. Kouri JB, Jimenez SA, Quintero M, Chico A. Ultrastructural study of chondrocytes from fibrillated and non-fibrillated human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 1996;4(2):111-25. DOI: 10.1016/s1063-4584(05)80320-6.
17. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(1):16-21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
18. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1916-26. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1916::AID-ANR2>3.0.CO;2-I.
19. Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25(4):254-72. DOI: 10.1016/s0049-0172(96)80036-9.

20. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, 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(4):476-99. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.013.
21. van Meurs JB, Uitterlinden AG. Osteoarthritis year 2012 in review: genetics and genomics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1470-6. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.007.
22. Loughlin J. The genetic epidemiology of human primary osteoarthritis: current status. *Expert Rev Mol Med*. 2005;7(9):1-12. DOI: 10.1017/S1462399405009257.
23. Zhong L, Huang X, Karperien M, Post JN. Correlation between gene expression and osteoarthritis progression in human. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7):1126. DOI: 10.3390/ijms17071126.
24. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):227. DOI: 10.1186/ar2655.
25. Petersson IF, Jacobsson LT. Osteoarthritis of the peripheral joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):741-60. DOI: 10.1053/berh.2002.0266.
26. Loeser RF, Collins JA, Diekmann BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(7):412-20. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.65.
27. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum*. 1998;41(8):1343-55. DOI: 10.1002/1529-0131(199808)41:8<1343::AID-ART3>3.0.CO;2-9.
28. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1659-64. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203355.
29. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the postmenopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;34(3):631-6. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2004.07.007.
30. Reyes C, Leyland KM, Peat G, Cooper C, Arden NK, Prieto-Alhambra D. Association Between Overweight and Obesity and Risk of Clinically Diagnosed Knee, Hip, and Hand Osteoarthritis: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(8):1869-75. DOI: 10.1002/art.39707.
31. van der Kraan PM. Osteoarthritis year 2012 in review: biology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1447-50. DOI: 10.1016/j.joca.2012.07.010.
32. Madry H, Luyten FP, Facchini A. Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20(3):407-22. DOI: 10.1007/s00167-011-1705-8.
33. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, Cicuttini FM. Obesity and knee osteoarthritis: new insights provided by body composition studies. *Obesity*. 2008;16(2):232-40. DOI: 10.1038/oby.2007.30.
34. Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R127. DOI: 10.1186/ar2016.
35. Lane NE, Oehlert JW, Bloch DA, Fries JF. The relationship of running to osteoarthritis of the knee and hip and bone mineral density of the lumbar spine: a 9-year longitudinal study. *J Rheumatol*. 1998;25(2):334-41.
36. McAlindon TE, Dawson-Huges B, Driban J, Nuite M, Lee JY, Priceet LL, et al. Clinical trial of vitamin D to reduce pain and structural progression of knee osteoarthritis (OA). *Arthritis Rheum*. 2010;62:S294.
37. McAlindon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(7):397-400. DOI: 10.1136/ard.56.7.397.
38. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr*. 2011; 14(4):709-15. DOI: 10.1017/S1368980010001783.
39. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2585-91.
40. Neogi T, Felson DT, Sarno R, Booth SL. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1570-3. DOI: 10.1136/ard.2008.094771.
41. Jordan JM, Fang F, Arab L. Low selenium levels are associated with increased risk for osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2005;52:S455.
42. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, Neogi T, Curtis JR, Niu J, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):163-8. DOI: 10.1136/ard.2008.099531.
43. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. *J Bone Miner Res*. 1997;12(4):641-51. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.4.641.
44. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(4):408-14. DOI: 10.1136/ard.2003.007526.
45. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):157-60. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.04.002.
46. Amin S, Goggins J, Niu J, Guermazi A, Grigoryan M, Hunter DJ, et al. Occupation-related squatting, kneeling, and heavy lifting and the knee joint: a magnetic resonance imaging-based study in men. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1645-9.
47. McWilliams DF, Leeb BF, Muthuri SG, Doherty M, Zhang W. Occupational risk factors for osteoarthritis of the knee: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(7):829-39. DOI: 10.1016/j.joca.2011.02.016.
48. Croft P, Cooper C, Wickham C, Coggon D. Osteoarthritis of the hip and occupational activity. *Scand J Work Environ Health*. 1992;18(1):59-63. DOI: 10.5271/sjweh.1608.
49. Yoshimura N, Sasaki S, Iwasaki K, Danjoh S, Kinoshita H, Yasuda T, et al. Occupational lifting is associated with hip osteoarthritis: a Japanese case-control study. *J Rheumatol*. 2000;27(2):434-40.
50. Hadler NM, Gillings DB, Imbus HR, Levitin PM, Mekuc D, Utsinger PD, et al. Hand structure and function in an industrial setting. *Arthritis Rheum*. 1978;21(2):210-20. DOI: 10.1002/art.1780210206.
51. McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med*. 1999;106(2):151-7. DOI: 10.1016/s0002-9343(98)00413-6.

52. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, Teichtahl AJ, English DR, Giles GG, et al. Is physical activity a risk factor for primary knee or hip replacement due to osteoarthritis? A prospective cohort study. *J Rheumatol*. 2011;38(2):350-7. DOI: 10.3899/jrheum.091138.
53. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battié MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum*. 1995;38(4):539-46. DOI: 10.1002/art.1780380413.
54. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3145-52. DOI: 10.1002/art.20589.
55. Roos EM, Ostenberg A, Roos H, Ekdahl C, Lohmander LS. Long-term outcome of meniscectomy: symptoms, function, and performance tests in patients with or without radiographic osteoarthritis compared to matched controls. *Osteoarthritis Cartilage*. 2001;9(4):316-24. DOI: 10.1053/j.joca.2000.0391.
56. Englund M, Guermazi A, Roemer FW, Aliabadi P, Yang M, Lewis CE, et al. Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):831-9. DOI: 10.1002/art.24383.
57. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):24-33. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010.
58. Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: a meta-analysis of observational studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1286-93. DOI: 10.1016/j.joca.2011.07.015.
59. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2007;35(10):1756-69. DOI: 10.1177/0363546507307396.
60. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoarthritis and risk of fractures. *Calcif Tissue Int*. 2009;84(4):249-56. DOI: 10.1007/s00223-009-9224-z.
61. Davies JH, Centomo H, Leduc S, Beaumont P, Lafamme GY, Rouleau DM. Preexisting carpal and carpometacarpal osteoarthritis has no impact on function after distal radius fractures. *J Wrist Surg*. 2017;6(4):301-6. DOI: 10.1055/s-0037-1602800.
62. Dustmann HO, Schulitz KP. Conservative and operative treatment of fractures of the head of tibia. *Z Orthop Grenzgeb*. 1973;111(2):160-8.
63. Manidakis N, Dosani A, Dimitriou R, Stengel D, Matthews S, Giannoudis P. Tibial plateau fractures: functional outcome and incidence of osteoarthritis in 125 cases. *Int Orthop*. 2010;34(4):565-70. DOI: 10.1007/s00264-009-0790-5.
64. Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazucca SA, Braunstein EM, et al. Quadriceps strength in women with radiographically progressive osteoarthritis of the knee and those with stable radiographic changes. *J Rheumatol*. 1999;26(11):2431-7.
65. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazucca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum*. 1998;41(11):1951-9. DOI: 10.1002/1529-0131(199811)41:11<1951::AID-ART9>3.0.CO;2-9.
66. Amin S, Baker K, Niu J, Clancy M, Goggins J, Guermazi A, et al. Quadriceps strength and the risk of cartilage loss and symptom progression in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):189-98. DOI: 10.1002/art.24182.
67. Sharma L, Chmiel JS, Almagor O, Felson D, Guermazi A, Roemer F, et al. The role of varus and valgus alignment in the initial development of knee cartilage damage by MRI: the MOST study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):235-40. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201070.
68. Sharma L, Song J, Dunlop D, Felson D, Lewis CE, Segal N, et al. Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1940-5. DOI: 10.1136/ard.2010.129742.
69. Segal NA, Anderson DD, Iyer KS, Baker J, Torner JC, Lynch JA, et al. Baseline articular contact stress levels predict incident symptomatic knee osteoarthritis development in the MOST cohort. *J Orthop Res*. 2009;27(12):1562-8. DOI: 10.1002/jor.20936.
70. Golightly YM, Allen KD, Helmick CG, Schwartz TA, Renner JB, Jordan JM. Hazard of Incident and Progressive Knee and Hip Radiographic Osteoarthritis and Chronic Joint Symptoms in Individuals with and without Limb Length Inequality. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2133-40. DOI: 10.3899/jrheum.091410.
71. Golightly YM, Allen KD, Renner JB, Helmick CG, Salazar A, Jordan JM. Relationship of limb length inequality with radiographic knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(7):824-9. DOI: 10.1016/j.joca.2007.01.009.
72. Harvey WF, Yang M, Cooke TD, Segal NA, Lane N, Lewis CE, et al. Association of leg-length inequality with knee osteoarthritis: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2010;152(5):287-95. DOI: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00006.
73. Lynch JA, Parimi N, Chaganti RK, Nevitt MC, Lane NE. The association of proximal femoral shape and incident radiographic hip OA in elderly women. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(10):1313-8. DOI: 10.1016/j.joca.2009.04.011.
74. Lane NE, Lin P, Christiansen L, Williams EN, Hochberg MC, Nevitt MC. Association of mild acetabular dysplasia with an increased risk of incident hip osteoarthritis in elderly white women: the study of osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):400-4. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<400::AID-ANR21>3.0.CO;2-D.
75. Doherty M, Courtney P, Doherty S, Jenkins W, Maciewicz RA, Muir K, et al. Nonspherical femoral head shape (pistol grip deformity), neck shaft angle, and risk of hip osteoarthritis: a case-control study. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3172-82. DOI: 10.1002/art.23939.
76. Reid GD, Reid CG, Widmer N, Munk PL. Femoroacetabular impingement syndrome: an underrecognized cause of hip pain and premature osteoarthritis? *J Rheumatol*. 2010;37(7):1395-404. DOI: 10.3899/jrheum.091186.



## **Modelos experimentales de evaluación del dolor en artrosis**

### *Experimental models for pain evaluation in osteoarthritis*

J. A. García-Partida<sup>1,2,3</sup>, E. Berrocoso<sup>2,3,4,5</sup> y J. A. Micó<sup>1,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Neurociencias. Universidad de Cádiz, España. <sup>2</sup>Grupo de Investigación en Neuropsicofarmacología & Psicobiología. PAIDI CTS-510. <sup>3</sup>Instituto de Investigación e Innovación en Ciencias Biomédicas de Cádiz. INIBICA. <sup>4</sup>Departamento de Psicología. Área de Psicobiología. Universidad de Cádiz, España. <sup>5</sup>Centro de Investigación en Red de Salud Mental. Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España

#### **ABSTRACT**

Osteoarthritis (OA) is one of the main pathologies associated with chronic pain, and despite decades of study many key aspects of its pathophysiology are still unknown, which contributes to continuing to investigate therapeutic options capable of effectively and safely controlling pain. The use of experimental models of OA continues to be one of the most useful alternatives for understanding both the etiopathogenesis of OA and for the development of possible biomarkers and treatments. Despite the usefulness of experimental models in the advancement of knowledge of OA, there is no single model or technical procedure that allows us to study in it the great variety of structural and symptomatic changes that occur in the patient throughout his illness. However, today we have models and techniques for pain assessment that allow us to understand the mechanisms underlying OA as well as to understand and explore new therapeutic opportunities for its more effective and safe control.

**Key words:** Pain, osteoarthritis, experimental models.

#### **RESUMEN**

La osteoartritis (OA) es una de las principales patologías asociadas al dolor crónico y, a pesar de décadas de estudio, todavía se desconocen muchos aspectos clave de su fisiopatología, lo que impulsa a seguir investigando opciones terapéuticas capaces de controlar el dolor de manera eficaz y segura. El uso de modelos experimentales de OA sigue siendo una de las alternativas más útiles para la comprensión tanto de la etiopatogenia de la OA como para el desarrollo de posibles biomarcadores y tratamientos. A pesar de la utilidad de los modelos experimentales en el avance del conocimiento de la OA, no existe un modelo o procedimiento técnico único que nos permita estudiar en él la gran variedad de cambios estructurales y sintomáticos que suceden en el paciente a lo largo de su enfermedad. No obstante, hoy en día disponemos de modelos y técnicas para la evaluación del dolor que nos permiten comprender los mecanismos que subyacen en la OA, así como comprender y explorar nuevas oportunidades terapéuticas para su control más eficaz y seguro.

**Palabras clave:** Dolor, osteoartritis, artrosis, modelos experimentales.

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una patología crónica caracterizada por deterioro articular; modificación del hueso subcondral, aparición de osteofitos y aumento del líquido sinovial, lo que contribuye a un daño progresivo de la articulación, limitación funcional y dolor [1]. La enfermedad afecta con mayor frecuencia a las articulaciones de las rodillas, manos, pies y columna, y es relativamente común en las articulaciones de los hombros y la cadera [2,3]. Se estima que, a nivel mundial, el 9,6 % de los hombres y el 18,0 % de las mujeres con edad por encima de los 60 años tienen síntomas de OA, lo cual significa que cerca de 242 millones de personas padecen los síntomas de la OA, principalmente en la cadera o rodilla [2,4]. Aunque está asociada al envejecimiento, existen otros factores que también están implicados en su desarrollo, como son la obesidad, falta de ejercicio, predisposición genética, traumatismos, lesiones y sexo [2]. Además, es una de las causas más comunes de incapacidad en adultos en el mundo occidental, solamente por detrás de las enfermedades cardiovasculares [2,3,5], lo que conlleva un enorme consumo de recursos económicos y sanitarios. Por todo ello, podemos decir que la OA es una de las enfermedades crónicas más importantes que afectan al hombre.

A pesar de décadas de estudio, todavía se desconocen muchos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad, y no disponemos de tratamientos que sea capaces de frenar la degeneración articular. Los tratamientos se dirigen principalmente al manejo del dolor; si bien, estos tratamientos no siempre alcanzan un alivio efectivo y presentan importantes efectos secundarios [6,7]. Por lo tanto, es evidente la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas capaces de frenar la degeneración y que permitan un manejo adecuado del dolor. Sin embargo, el curso natural de la enfermedad, normalmente lento y heterogéneo [8] y la presentación tardía de los síntomas clínicos dificulta el estudio de los cambios moleculares y estructurales en la articulación [9], lo cual, sumado a la falta de conocimiento de los mecanismos que subyacen en el desarrollo del dolor crónico asociados a la degeneración articular [3] complican el manejo de esta patología.

Entre los procedimientos que existen para mejorar el conocimiento de esta enfermedad, disponemos de los modelos experimentales para el estudio de la OA. Aunque no existe un modelo desarrollado en animales que pueda responder a todas las preguntas que plantea la OA [10,11], sí que existen distintos modelos animales que nos pueden ayudar a entender muchos de los mecanismos implicados que se asocian a los cambios patológicos que ocurren durante el inicio y la progresión de la enfermedad [12]. De hecho, el empleo de modelos animales para mejorar la comprensión de la fisiopatología de la OA y el desarrollo de nuevas herramientas de diagnóstico y terapéutica ha jugado un papel fundamental en el pasado y siguen siendo imprescindibles en la actualidad.

## MODELOS EXPERIMENTALES DE OSTEOARTRITIS

De manera general, un modelo experimental desarrollado en animales intenta reproducir una enferme-

dad o parte de ella de manera similar a su presentación en humanos. El objetivo es mejorar el conocimiento de los fundamentos fisiopatológicos que subyacen en la enfermedad y la búsqueda de nuevas aproximaciones terapéuticas, además de explorar mecanismos de acción de fármacos en uso. Para que todo esto sea posible, los modelos experimentales deben tener validez científica. Nestler y Hyman, 2010, proponen unos criterios para juzgar la calidad de un modelo experimental animal y proponen tres tipos de requisitos: validez de constructo, aparente y predictiva. La *validez de constructo* se logra cuando al reproducir los factores de riesgo de la enfermedad en humanos se obtienen cambios neuroanatómicos y bioquímicos presentes en la misma [13,14]; la *validez aparente* se alcanza si un modelo simula las anomalías bioquímicas, neuroanatómicas y de comportamiento presentes en la enfermedad [13,14], y finalmente la *validez predictiva*, propone que el modelo debería reproducir los efectos que un fármaco produce en los pacientes afectados de tal o cual patología. Asimismo, otra condición será que un fármaco o procedimiento terapéutico con eficacia probada en pacientes también ofrezca respuestas similares en el modelo, o al menos equivalentes; por otro lado, fármacos que no ofrezcan soluciones en humanos no deben dar respuesta tampoco en el modelo [13,14].

Lo que hemos visto hasta ahora son generalidades de los modelos experimentales en animales, ahora nos adentraremos en los específicos para OA.

Respecto a las especies empleadas para el desarrollo de los modelos de OA, destacan principalmente la rata y el ratón, aunque también se han empleado cobayas y conejos. El mayor uso de estas especies frente al empleo de otras especies mayores se debe a su pequeño tamaño, fácil mantenimiento en estabulación, menor coste tanto para su adquisición como para su mantenimiento, sin olvidar la importancia capital de las cuestiones éticas. Sin embargo, también se emplean perros, ovejas, cabras y caballos. De hecho, el perro es la especie animal que mejor reproduce la patogénesis y el dolor como síntoma predominante en relación con el dolor en humanos, además su respuesta a los tratamientos los convierte en un modelo con alto valor predictivo [15], haciendo que sea con diferencia la especie dentro de los animales mayores más empleada en el estudio de la OA [16].

Los modelos animales utilizados para el estudio de la OA se dividen en relación con su origen en: *espontáneos*, donde se incluyen los modelos naturales y las líneas modificadas genéticamente, y los *inducidos*, bien por manipulación quirúrgica o por administración intrarticular de una sustancia química.

### Modelos espontáneos

En estos modelos, la patología se presenta de manera lenta y progresiva imitando el curso natural de la OA en humanos. Los ratones, conejos, cobayas, cerdos, perro, oveja y caballo pueden desarrollar de manera natural OA, si bien la especie más comúnmente empleada es el cobaya *Dunkin Hartley* [17]. Esta cepa de cobaya desarrolla OA de manera espontánea, asociada al

envejecimiento, principalmente en rodilla, aunque también se presenta en otras articulaciones. En esta cepa, los cambios histológicos asociados a OA debutan a los 3 meses de edad alcanzando una severidad de moderada a grave a los 18 meses [18].

Los modelos espontáneos tienen la ventaja de desarrollar OA asociada a la edad, de manera similar a la presentación en humanos, sin embargo, esta circunstancia exige un periodo experimental largo, exponiendo a los animales a un mayor número de factores intervinientes en la propia enfermedad y aumentando la variabilidad, por lo que requieren un mayor número de animales para que los resultados experimentales tengan la validez necesaria. El empleo de un mayor número de animales durante más tiempo supone una mayor inversión no siempre deseable según el medio e institución de investigación [10,19]. Otra desventaja de estos modelos es que la patología se presenta cuando los animales tienen ya una edad avanzada, la cual se asocia a un comportamiento natural más letárgico, y en muchos casos asociados a estados de obesidad, de manera que esto los convierte en sujetos experimentales deficientes para estudios de comportamiento en general y de dolor en particular [17].

### Modelos transgénicos

En las últimas décadas la ingeniería genética ha revolucionado todos los aspectos de la investigación biomédica. El desarrollo de líneas transgénicas de animales nos permite evaluar la implicación de uno o varios genes en la patogénesis de muchas enfermedades incluyendo la OA [19-21]. De esta forma, podemos identificar proteínas que pudieran estar implicadas en su inicio y desarrollo, lo cual a su vez resulta clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, no debemos olvidar que en muchas patologías como la OA normalmente existe una implicación poligénica, lo que complica el hecho de obtener resultados directamente extrapolables a otras especies animales y lógicamente al ser humano.

### Modelos asociados a la obesidad

Otro tipo de aproximación dentro de los modelos espontáneos es el modelo de OA asociado a la obesidad [22]. La obesidad se asocia a un estado de inflamación crónica y a la liberación de numerosos mediadores proinflamatorios, lo cual, sumado al sobrepeso soportado por las articulaciones, determina el desarrollo de OA.

La obesidad se asocia principalmente a la OA de rodilla, cadera y manos [23,24]. En este sentido, estudios preclínicos han señalado que ratones alimentados con dietas altamente calóricas durante 45 semanas sufrieron cambios asociados con la OA como puede ser la pérdida de proteoglicanos, menor capacidad muscular esquelética e hiperalgesia térmica [25,26]. Si bien este modelo tiene la ventaja de incluir factores de riesgo en el desarrollo de la OA similares a los que pueden presentarse en algunos humanos, sin embargo, igual que los modelos espontáneos tradicionales, suponen una inversión importante de tiempo en su desarrollo,

repercutiendo en un mayor coste del estudio. Además, debido a la menor sensibilidad de los individuos obesos a los estímulos dolorosos [27] no constituyen un modelo fiable en extremo para evaluar dolor.

### Modelos inducidos

En todos los modelos de dolor inducidos en los que tengamos que producir una lesión que generará dolor, esta lesión se realizará únicamente de manera unilateral, ya que según se establece en la legislación vigente y las guías éticas para los modelos de dolor, agudos o crónicos en animales conscientes, estos se expondrán siempre al mínimo dolor necesario para alcanzar los objetivos del experimento [Zimmermann, 1985] [28].

Existen numerosas técnicas para producir un daño en la articulación que conlleve al desarrollo de OA aplicables a diferentes especies; todas ellas tienen una serie de ventajas y limitaciones y han sido ampliamente revisadas [29-31]. De manera general se agrupan en modelos de inducción química por inyección intrarticular, inducción quirúrgica e inducción postraumática no invasiva.

### Inducción química por inyección intrarticular

Se han empleado muchos agentes químicos, tales como colagenasa, carragenina, coadyuvante de Freud [19,20], los cuales han sido interesantes para el estudio del dolor inflamatorio; sin embargo, no aportaban una información relevante sobre la contribución del dolor en la OA [3]. Por ello, en las últimas décadas para el desarrollo de OA en modelos animales, las sustancias más empleadas son el yodoacetato monosódico (MIA) y el ácido lisofosfatídico (LPA) [17]. Estos modelos tienen la ventaja de evitar la cirugía y los riesgos de infección asociados; además son fácilmente reproducibles. Sin embargo, debido al rápido desarrollo de los procesos degenerativos, no es un buen modelo clínico para el estudio de la OA espontánea ni postraumática [12], pero sí resultan interesantes para el estudio de los mecanismos subyacentes en el dolor y el ensayo de nuevas terapias en OA [19].

### Yodoacetato monosódico (MIA)

La inyección de MIA intrarticular produce la activación de procesos inflamatorios, así como la inhibición enzimática de la glucólisis en los condrocitos, que acabará conduciendo a la muerte de estos y la consecuente degeneración del cartílago. Este proceso, junto con la modificación del hueso subcondral y la aparición de osteofitos, conlleva al desarrollo de un daño articular que imita al que se presenta en el estadio final de la OA en humanos [3]. Este modelo se desarrolla principalmente en ratas, aunque también se han empleado otras especies de roedores; la rodilla es la articulación de elección para este modelo, y en menor grado la cadera o tobillo. Podemos diferenciar dos fases según la naturaleza del dolor generado: la primera de tipo inflamatorio y la segunda que incluye un componente

neuropático. Este es el modelo de OA más empleado en el estudio del dolor asociado a esta patología [32,33]. El método más empleado para su valoración es analizando la respuesta aversiva a un estímulo mediante el test de *von Frey*, si bien, también se han empleado otros métodos más sofisticados, como es el registro electrofisiológico.

### Ácido lisofosfatídico (LPA)

Está descrito un aumento del nivel de LPA en líquido sinovial de articulaciones de pacientes con OA y además este incremento se correlaciona con la severidad de la OA [34]. El LPA es un lípido bioactivo que puede unirse a receptores acoplados a proteínas G y media numerosas funciones. Algunas de estas funciones están directamente implicadas en el desarrollo de la OA, como son la secreción de citoquinas proinflamatorias, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 [35] o bien favorecen la formación de vasos sanguíneos en la sinovial y cartílagos articulares, mecanismos que contribuyen a aumentar la inflamación y la pérdida de la funcionalidad [36,37].

La administración intrarticular de LPA en rata conduce al desarrollo de lesiones similares a las presentadas en la OA en humanos, además produce un importante daño en las vías nerviosas aferentes de la articulación, que conllevará al desarrollo de dolor neuropático de manera similar al que presentan algunos pacientes de OA, haciendo de este modelo el indicado para el desarrollo de terapias para el control del dolor neuropático en pacientes de OA [17].

### Inducción quirúrgica

Existen numerosas técnicas quirúrgicas para inducir OA, la articulación de elección es la rodilla y los principales procedimientos que se emplean para su desarrollo son la menisectomía total o parcial, el desgarro meniscal y la sección del ligamento cruzado anterior o del cruzado posterior [16]. El objetivo de todas estas técnicas es desestabilizar la articulación, de manera que, al alterar el mecanismo articular junto a la activación de los procesos inflamatorios, produzcan la degeneración del cartílago, la remodelación del hueso y dolor, reproduciendo así las principales lesiones y síntomas de la OA [16].

Estos modelos están orientados principalmente a la reproducción de OA postraumática, donde los mecanismos moleculares implicados pueden diferir de los involucrados en la OA asociada a la edad [38]. Son modelos fácilmente reproducibles y tienen un rápido inicio y desarrollo [8], si bien el rápido curso de su evolución ofrece poco margen para observar respuestas a las intervenciones terapéuticas [29]. Por otro lado, se ha descrito que estas respuestas pueden diferir dependiendo de la técnica quirúrgica seleccionada, lo que le resta potencia traslacional como modelo experimental de OA [39].

### Inducción no invasiva postraumática

Estos modelos reproducen una lesión articular sin necesidad de inyección intrarticular o intervención qui-

rúrgica, eliminando así la posibilidad de infección e inflamación secundaria. El daño mecánico en la articulación se logra mediante distintos dispositivos y técnicas sin producir lesión en la piel de los animales, de un modo similar al daño articular postraumático producido en personas jóvenes. Las especies más empleadas para desarrollar este modelo son el ratón y el perro. Las técnicas empleadas incluyen la fractura de la meseta tibial intrarticular y la compresión cíclica del cartílago articular tibial en ratón y la realización de un impacto en la articulación femorrotuliana en el perro. Estas técnicas aportan la ventaja de su reproducibilidad y precisión, eliminando los posibles artefactos que se pueden presentar con las técnicas invasivas, por lo que se emplean principalmente para el estudio de la patogénesis de la OA y la inflamación sistémica que se puede presentar en el curso de la enfermedad [40]. El aspecto negativo de este modelo es que los resultados experimentales pueden verse influidos por numerosos factores, tales como la edad, el sexo o la cepa utilizada, restándole parte de la reproducibilidad señalada. Además, requiere equipamiento especializado y personal bien entrenado para su valoración [41].

## EVALUACIÓN DEL DOLOR EN LOS MODELOS ANIMALES DE OSTEOARTRITIS

Dada la naturaleza de la enfermedad, una importante parte de las investigaciones que se realizan en OA ponen el foco de atención en los cambios histológicos que se producen en la articulación en el curso de la enfermedad, así como los mecanismos que lo median. Sin embargo, es necesario recordar que el dolor crónico articular es el síntoma principal de la enfermedad y la causa que más afecta al normal desarrollo de la vida de los pacientes [17]. El dolor se asocia normalmente al movimiento o al soporte del propio peso corporal [5]. Por ello, debido a su importancia clínica y la complejidad de los mecanismos moleculares que intervienen en su desarrollo, convierten al dolor crónico en un objetivo de especial interés [38].

En el caso de la OA, parece que los mecanismos patofisiológicos involucrados en el dolor pueden diferir dependiendo del grado de desarrollo de la enfermedad, por lo que es esencial estudiar la implicación de este en las diferentes fases de la misma. Por ello, aunque todos los modelos de OA presentan dolor en algún momento de la enfermedad, parece que cobra importancia el desarrollo de modelos animales que presenten un curso de la enfermedad lento y progresivo, tal como se presenta en los pacientes, y que nos permita entender la participación de este síntoma a lo largo de la misma [3].

En el abordaje del estudio de la respuesta dolorosa en modelos animales, hay que tener en cuenta que la mayor parte de ellos han sido diseñados con el objetivo de evaluar aspectos muy específicos y, sobre todo, se han elaborado de manera que se puedan cuantificar o registrar determinados comportamientos que son el resultado de una respuesta del animal ante un input nociceptivo. Estos modelos incluyen la evaluación de la dimensión sensorial y olvidan en cierto modo la dimensión afectivo-emocional inherente a la experiencia de dolor en humanos y, muy probablemente, en animales.

Si bien, en los últimos años se han diseñado test de comportamiento que nos permiten obtener una aproximación del componente afectivo-emocional en los animales de experimentación.

Los test o pruebas empleadas para la evaluación del dolor tienen que cumplir los siguientes requisitos:

- **Especificidad.** El estímulo debe tener naturaleza dolorosa (especificidad del input nociceptivo) y la respuesta obtenida debe ser desencadenada por esta entrada (especificidad del output nociceptivo).
- **Sensibilidad.** La respuesta debe ser cuantificada y se correlaciona con la intensidad y el tipo de estímulo, así como las manipulaciones farmacológicas.
- **Fiabilidad.** Los resultados deben ser consistentes y estables cuando se repite incluso cuando exista una pequeña variabilidad entre los sujetos.
- **Reproducibilidad.** Los resultados deben ser reproducibles dentro y entre laboratorios.

Los métodos para estudiar la conducta asociada al dolor en modelos animales de OA se basan principalmente en la evaluación de la respuesta dolorosa frente a un estímulo, lo que sería una respuesta evocada, pero también a través de la conducta dolorosa no evocada por estímulos. Además, disponemos de otras herramientas objetivas, como son los estudios electrofisiológicos, que constituyen una poderosa herramienta para comprender la implicación de las vías nociceptivas a lo largo del proceso.

#### Evaluación de la respuesta dolorosa a un estímulo. Dolor evocado

En estos modelos animales vamos a evaluar la presentación y grado de alodinia e hiperalgesia tras la estimulación nociceptiva. En este sentido, definimos alodinia como la percepción dolorosa frente a un estímulo no nocivo o que normalmente no desencadena dolor, e hiperalgesia como el aumento de la percepción dolorosa por estímulos nocivos que habitualmente desencadenan dolor. De esta forma, un mismo estímulo puede servir para evaluar alodinia o hiperalgesia dependiendo de la intensidad del mismo. Pero hay que tener en cuenta que, en animales sensibilizados, un mínimo estímulo nocivo puede causar un dolor intenso.

En los modelos animales de OA de tipo inducido, aunque presentan la lesión de manera unilateral, la respuesta al estímulo se evalúa sobre ambos miembros posteriores, lo cual nos permite comparar los resultados de la pata ipsilateral con la contralateral del propio animal, teniendo de esta forma un control interno del experimento [42].

Desde el punto de vista ético, en este tipo de estudios es imprescindible establecer claramente un límite en intensidad y tiempo de exposición al estímulo; es lo que denominamos punto final o *cut off*. De esta forma, en caso de que el animal no presente respuesta al estímulo, o esta sea retardada, no lesionaremos los tejidos ni infligiremos un sufrimiento innecesario al animal. La mayoría de los equipos empleados nos permite fijar este límite para no sobrepasarlo.

Dependiendo del tipo de estímulo empleado podemos dividirlo en mecánico y térmico.

- **Estímulo mecánico.** En estos test se evalúa la hipersensibilidad a los estímulos mecánicos. Las respuestas observadas sugieren que se produce una sensibilización periférica en el curso de la OA. Los test más empleados para su evaluación incluyen el test de Von Frey y el test de retirada de la pata:
  - **Test de Von Frey.** El test de von Frey se utiliza para testar la presencia de hiperalgesia y alodinia mecánica en rata y ratón [33,43,44]. El test consiste en aplicar una misma presión sobre la pata del animal, con una serie de filamentos con una fuerza de flexión o rigidez creciente, conocidos como filamentos de Von Frey. El rango de fuerza de flexión de los filamentos va desde los 0,008 hasta los 300 gramos. Para realizar la evaluación se coloca al animal en un recinto de metacrilato, colocado sobre una rejilla de metal de forma que se tenga libre acceso a la superficie plantar. Una vez que el animal se ha habituado al espacio y se encuentra relajado, se le van aplicando los filamentos de manera perpendicular a la superficie plantar hasta que se doblan, se aplican en orden creciente hasta que el animal retira la pata [45]. Existe una versión electrónica del test de Von Frey que consiste en el empleo de un estesiómetro plantar. Este dispositivo consta de un estimulador táctil, que no es más que un filamento de acero rígido dispuesto verticalmente y conectado a una unidad electrónica de control (Figura 1). Para realizar la evaluación se sitúa



Fig. 1.

al animal de forma similar a la versión manual y, una vez que el animal se ha relajado, se coloca el estimulador táctil debajo de la pata. En este momento se acciona el equipo y de forma automática el filamento se eleva, ejerciendo una fuerza de presión que se incrementa de forma gradual de 0 a 50 gramos durante un periodo de 0 a 20 segundos, hasta que el animal retira la pata o se alcanza el tope de fuerza establecido. La fuerza a la que se presenta la respuesta se registra automáticamente.

- **Test de retirada de la pata trasera.**

Este test también conocido como test de presión de la pata ha sido muy usado en el campo del dolor y fue descrito por primera vez por Randall y Selitto en 1957 [46]. Este test evalúa la hiperalgesia mecánica y consiste en aplicar una fuerza creciente sobre la superficie dorsal de la pata trasera. Se emplea principalmente en ratas y son necesarias varias sesiones de entrenamiento para que el animal acepte la inmovilización requerida. Una vez que tenemos al animal inmovilizado, se le extiende la pata y se coloca en el dispositivo. La pata se coloca entre una superficie plana, sobre la que se apoya la zona a presionar y la punta del dispositivo que ejerce la fuerza. El test se inicia aplicando una fuerza en 30 g de presión, considerada una presión nociva, y se aumenta gradualmente de forma automática hasta que el animal retira la pata o vocaliza, considerando esta respuesta como una señal de dolor intenso. Esto ocurre en pocos segundos, y en este punto, se registra la fuerza en la que los animales retiran la pata. Es un test muy empleado cuando queremos evaluar el efecto analgésico de los fármacos, de manera que un fármaco que presente propiedades analgésicas aumentará dicho umbral en los modelos de OA [47].

- **Estímulo térmico.** Permite evaluar el umbral nociceptivo frente a un estímulo térmico en las patas del animal y se ha demostrado eficaz para evaluar la hiperalgesia térmica al calor e hiperalgesia y alodinia al frío en modelos preclínicos de OA. Entre los test más empleados se incluyen el *Hot plate test*, *Hargreaves test* [44], *Cold plate test* [48] y test de la acetona [49].

- **Hot plate test.** *Hot plate test* o test de la placa caliente se puede usar en rata y ratón [50]. Los animales se colocan sobre una placa metálica y se mantienen retenidos sobre ella gracias a un cilindro de metacrilato (Figura 2). La placa metálica se puede mantener a temperatura constante, normalmente entre 50 y 55 °C, y se registrará el tiempo de latencia o usar una rampa creciente de temperatura empezando por una temperatura no perjudicial, por debajo de 42 °C, registrando en este caso la temperatura a la que se presenta una respuesta aversiva al estímulo [51]. Esta respuesta se inicia con retirada de las patas delanteras y lamido de las palmas de las manos para posteriormente realizar la retirada de las patas traseras y lamido de las palmas de los pies, considerando la pre-

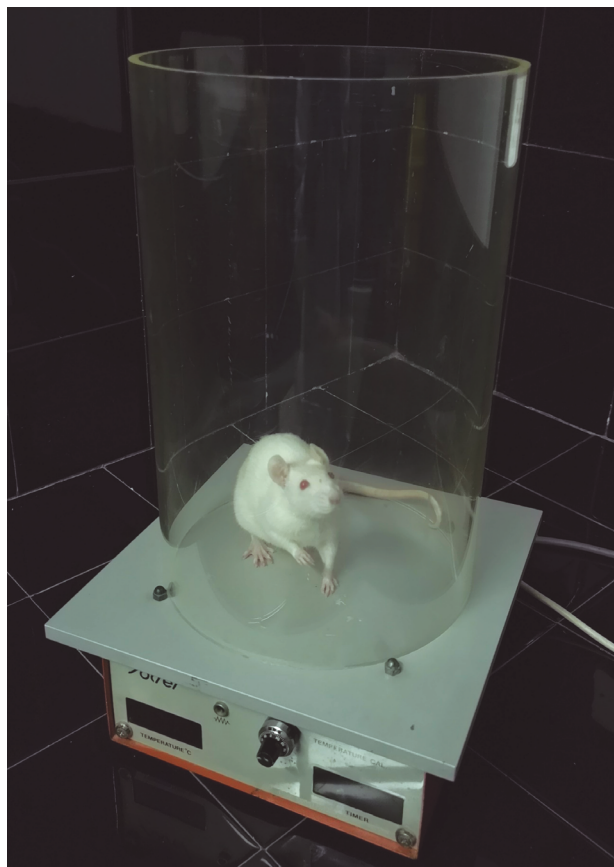


Fig. 2.

sentación de respuesta sobre las patas traseras como el indicador nociceptivo a considerar [50]. También es frecuente la presentación de posturas anómalas o saltos [52].

- **Test de Hargreaves.** Este test se ha empleado para evaluar la capacidad analgésica de diversos fármacos en modelos preclínicos de OA [44] y se puede desarrollar en ratón o rata. Para su realización utilizamos un dispositivo con el que podemos dirigir un estímulo de calor doloroso infrarrojo o radiante [53]. Para ello colocamos al animal sobre una superficie de cristal dentro de un recinto de metacrilato (Figura 3). Una vez que el animal se ha habituado, se coloca la fuente de calor debajo del animal y se apunta a la superficie plantar de la pata trasera y medimos el tiempo de latencia de retirada de la pata. La intensidad de la fuente de calor debe ser tal que induzca una latencia de 10-12 segundos en un animal *naive*, ya que se considera que esta intensidad permite evaluar alodinia e hipoalgesia térmica en los modelos de dolor [51].
- **Thermal Probe test.** El test de sonda térmica es similar al anterior, solo que en vez de usar un haz de luz utiliza una sonda térmica que se aplica sobre la pata trasera del animal. Para



Fig. 3.



Fig. 4.

realizarlo se coloca al animal en un recinto de metacrilato sobre una rejilla metálica, para tener libre acceso a las patas traseras. Una vez que el animal se ha habituado, aproximamos la sonda a la pata trasera del ratón donde la sonda desarrollará un gradiente creciente de temperatura que va desde la temperatura a la que se encuentre en la habitación hasta los 60 °C, con un incremento de temperatura de 2,5 °C por segundo, estableciéndose como punto final de la prueba la temperatura máxima indicada. El equipo registrará la temperatura en el momento que la pata del animal se retira de la sonda o se alcanza el límite establecido. La ventaja que presenta frente a otros sistemas es que requiere un menor tiempo de habituación al sistema retenedor, pero de momento solo está validado en ratón [54].

- **Cold plate test.** En este test se puede evaluar fácilmente la respuesta dolorosa frente a un estímulo térmico inocuo y nociceptivo dependiendo de la intensidad empleada [51]. Para su evaluación colocamos al animal dentro de un recinto de metacrilato sobre una placa fría (Figura 4), y medimos el número de sacudidas de la pata afectada en un tiempo determinado, así como el tiempo de latencia en manifestar una respuesta aversiva al estímulo. Los comportamientos observados pueden incluir sacudidas, saltos o lamidos de la pata, en algunos casos también se puede observar que el animal deja caer el peso sobre la pata sana evitando apoyarse sobre la pata dañada [51].
- **Test de evaporación de la acetona.** Este test se puede desarrollar en rata y ratón gracias a la conducta asociada al dolor que desarrollan los animales con OA al evaporarse la acetona sobre la superficie de la piel [55]. Para realizar este test, el animal es colocado individualmente en un recinto de metacrilato sobre una rejilla elevada para tener acceso a las patas traseras.

Una vez que el animal se ha habituado al recinto se aplicará con una pipeta o con un spray una gota (100 µl) de acetona sobre la pata. La medida se realiza 4 veces, aplicando la acetona en cada pata trasera, ipsilateral y contralateral, en intervalos de 5 minutos y se registra la respuesta en función de una escala establecida: 0, no respuesta; 1, retirada de la pata; 2, sacudida de la pata; 3, sacudida repetida o lameteo de la pata. En función de la respuesta media observada podemos valorar de forma objetiva el nivel de dolor. La hipersensibilidad al frío vendrá indicada por un aumento de respuesta en los animales con OA que tienen la neuropatía establecida [49].

Dado la escasa aplicación traslacional que han presentado los resultados obtenidos con los métodos anteriores, se ha hecho necesario incorporar nuevos test en la evaluación de la respuesta asociada al dolor. En este sentido, la evaluación de la respuesta dolorosa en ausencia de estímulos nociceptivos ha dado resultados más satisfactorios en la aplicación clínica.

#### Evaluación del dolor en roedores basados en alteración en la marcha y el apoyo

Aunque de forma general estos test evalúan el dolor evocado debido al estímulo mecánico provocado por el soporte de su propio peso o la marcha, también pueden evaluar otras conductas más complejas asociadas al comportamiento de protección del miembro lesionado [56]. Entre estos test encontramos los siguientes:

- **Prueba de carga dinámica (Dynamic weight bearing test).** Este test se realiza con un dispositivo electrónico capaz de medir el peso de apoyo de cada una de las cuatro extremidades en libre movimiento [57]. Para ello se coloca al animal en una caja de metacrilato cuyo suelo está cubierto por una alfombra tapizada de microsensores que registran el peso y la superficie de apoyo de cada

una de las patas del animal (Figura 5a). La captura de los datos está sincronizada con una captura de vídeo que permite reevaluar los resultados y corregir los posibles errores del software de posicionamiento del animal (Figura 5b). En esta situación se observará una reducción del peso de apoyo de la extremidad afectada, permitiendo comparar el peso de apoyo de la pata afectada, ipsilateral frente a la contralateral.

- **Análisis de la marcha (Gait analysis).** El análisis de la marcha nos permite analizar cambios en la posición y el movimiento del miembro afectado. El método clásico se realiza mediante la aplicación de tinta en la planta de las manos y los pies de los roedores y los dejamos en libre movimiento, aunque también se puede forzar el desplazamiento colocando al animal sobre una cinta en movimiento o *treadmill* [4,51]. En los modelos de OA nos permite observar en la pata ipsilateral una reducción en la presión de la pisada reflejado en una menor área de la huella y diversos parámetros asociados; también nos permite estudiar la longitud de la zancada y la velocidad, la fase de apoyo y de oscilación, que reflejan en animales con OA un menor peso de apoyo y un comportamiento de protección [56]. Hoy en día existen en el mercado diferentes dispositivos electrónicos que facilitan la realización de este análisis. Para ello, el animal en libre movimiento camina sobre una placa de vidrio capaz de emitir una luz led verde que se refleja internamente excepto en aquellas áreas donde el animal hace contacto con la placa de vidrio y refractan la luz hacia el lado opuesto. De esta forma, las huellas del animal se iluminan donde la pata toca el cristal. Al mismo tiempo, una cámara en color de alta velocidad colocada debajo de la placa de vidrio captura estas áreas iluminadas y envía los datos al ordenador cuyo software permite el análisis de los parámetros de la marcha [58-60].
- **La prueba de carga estática (Static weight bearing test).** Este test mide el peso de apoyo de las patas traseras. Para ello colocamos al animal en un pequeño recinto situado sobre un plano inclinado, de manera que el animal se ve obligado a apoyarse sobre las patas traseras. Cada pata apoya sobre un sensor de presión que registra la fuerza aplicada por cada pata, permitiendo comparar la pata ipsilateral con la contralateral [51,61].

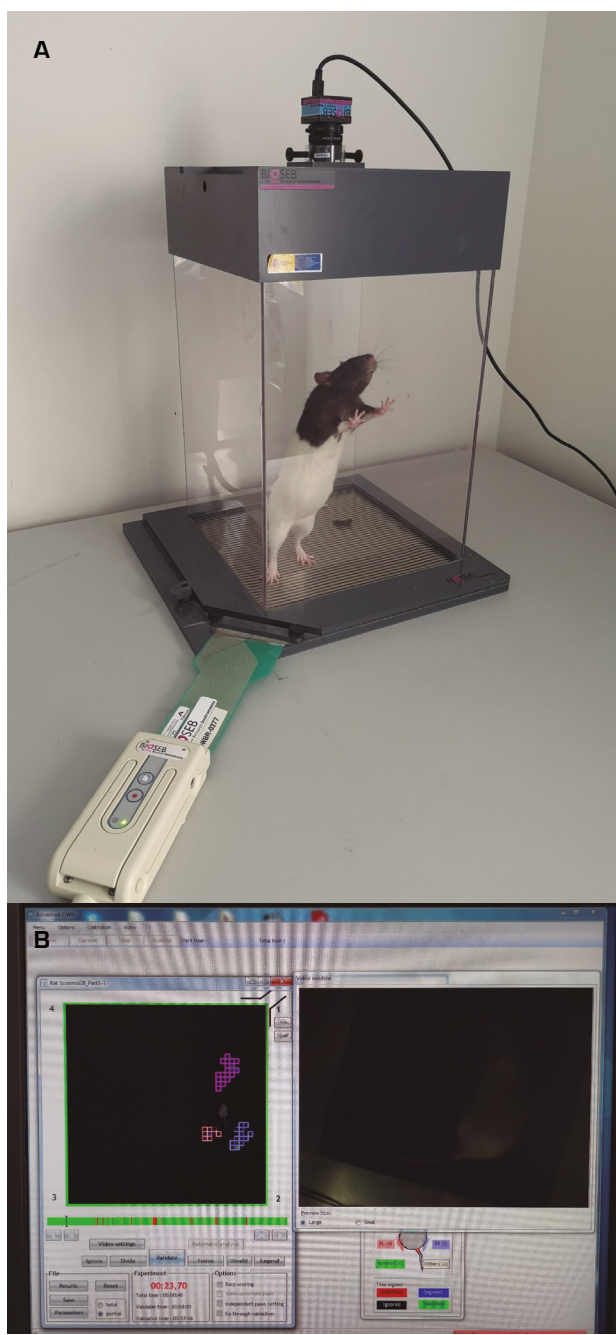


Fig. 5.

**Evaluación del dolor espontáneo o dolor no evocado por un estímulo nociceptivo**

En humanos se puede cuantificar la percepción del dolor espontáneo preguntando directamente al paciente y utilizando diversas escalas de dolor que lo valoran desde la ausencia de dolor a un valor máximo [62,63]. Lógicamente, este proceder es inviable en animales, sin embargo, existen métodos indirectos que nos permiten obtener información sobre la percepción de este tipo de dolor [64]. Para ello podemos utilizar el test de excavación, el test de construcción del nido y la evaluación de la actividad motora.

Estos test se han mostrado eficaces para la evaluación del dolor espontáneo y reflejan de manera más fiable, la situación clínica de los pacientes, aumentando por ello la validez de los modelos preclínicos de dolor [65].

- **El test de excavar, Burrowing test, o el test de construcción del nido, Nest construction test.** Excavar y construir nidos son comportamientos

naturales en los roedores que se han empleado como herramienta para evaluar el dolor espontáneo en roedores y han sido útiles en modelos de OA e inflamación inducida por adyuvante completo de Freund (CFA) en ratas [66]. Este tipo de comportamiento, con un fuerte componente motivacional, se reduce cuando los animales tienen dolor [67,68].

Para evaluar el comportamiento de *burrowing*, se introduce un tubo lleno de material, que puede ser comida, viruta de madera, arena, etc., que estará sellado por un extremo y abierto por el otro, con cierta elevación de la parte abierta para evitar que se vacíe espontáneamente. Tras varios entrenamientos, durante el test, se medirá la cantidad de material que es extraída del tubo en un periodo de tiempo determinado, debiendo observarse una reducción en los animales con dolor [51].

En el test de construcción del nido, tras la introducción del material, se evaluará la labor realizada durante 24 horas en varios puntos temporales y se le aplicará la siguiente escala, si el animal no toca el material, se asigna el valor 0, si solo deshace el material 1; si realiza una construcción imperfecta 2 y si realiza una construcción perfecta 3. Los animales con dolor construirán nidos de peor calidad asociados a una altura menor.

- **Test de preferencia de plaza.** Aunque este test se usa tradicionalmente para estudios del sistema de recompensa, también se pueden emplear para la evaluación del dolor espontáneo y la eficacia analgésica de fármacos en modelos animales de OA [69]. Básicamente consiste en asociar un contexto a un refuerzo positivo o negativo, de manera que el animal estará motivado para buscar este contexto, si el refuerzo es positivo o evitarlo si el refuerzo es negativo. Cuando empleamos este test para evaluar un tratamiento, el animal generará una preferencia de lugar asociada a la administración del fármaco, gracias a las propiedades reforzadoras del alivio nociceptivo. Esta asociación se observará únicamente en aquellos animales que sufren dolor y no en animales control [70]. El dispositivo para realizar el test o caja de condicionamiento de plaza (CPP) consiste en dos compartimentos de diferente color (blanco/negro) e igual tamaño y uno central que conecta los otros dos, de color gris (Figura 6). El procedimiento consiste en realizar varias sesiones de precondicionamiento, una sesión de condicionamiento donde se asocia el fármaco a uno de los compartimentos y finalmente el test, donde se registra durante 15 minutos el tiempo que el animal permanece en cada uno de los dos compartimentos [71].

- **Evaluación de la actividad motora general, exploración y emotividad.** En animales con OA se ha observado una alteración en los patrones de comportamiento asociados a estados de dolor. Así, se ha observado aumento del lamido o rascado de la extremidad trasera, sacudidas del cuerpo o de la cabeza, espasmos de la cabeza, masticación sin propósito, reducción del aseo, reducción de la locomoción y reducción de la alimentación [11].

Para realizar esta evaluación se pueden emplear equipos muy básicos compuestos por una caja de metacrilato y una simple cámara de vídeo o bien complejos sistemas en los que se emplean marcos que emiten haces infrarrojos colocados en el suelo y la pared de la caja, asociados a un acelerómetro y a un sistema de análisis de vídeo, que nos permiten identificar numerosos comportamientos tales como deambulación, acicalado o elevación sobre los miembros traseros, además de registrar la distancia total recorrida, la velocidad o el tiempo de permanencia en una zona seleccionada [72] (Figura 7).

- **Grimace Scales.** Las escalas de dolor basadas en la expresión facial se emplean para evaluar el dolor en los niños cuando todavía no pueden expresarse verbalmente. En las últimas décadas se han desarrollado escalas similares para muchas de las especies domésticas, aunque fue en ratón donde se empezó a emplear [51]. Se puede realizar la evaluación visualmente, aunque también existen

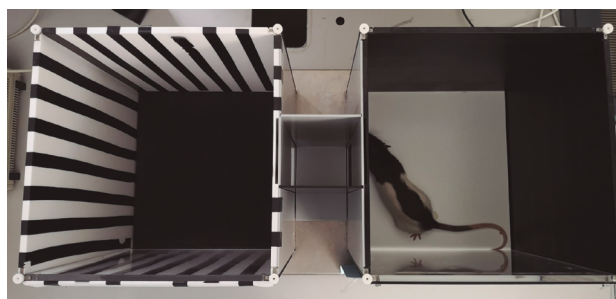


Fig. 6.



Fig. 7.

sistemas automatizados que registran, analizan y cuantifican la posición de las orejas, la apertura del ojo, la protuberancia del hocico y la posición de los bigotes. En base a esta evaluación se cuantifica de 0 normal, 1 dolor moderado y 2 dolor severo [73]. Aunque se ha comprobado su eficacia en rata para detectar dolor espontáneo inducido por inyección intrarticular de carragenina o inyección intraplantar de (CFA), existen determinadas experiencias nociceptivas que no producen un cambio en la expresión facial, como sucede frente a estímulos nociceptivos de corta duración o los modelos animales de dolor neuropático a largo plazo. Por ello su aplicación más extendida es como herramienta para evaluar el bienestar animal.

### Evaluación del dolor mediante técnicas electrofisiológicas

El registro electrofisiológico permite estudiar la sensibilización de las vías aferentes nociceptivas de la articulación afectada mediante la cuantificación objetiva de la frecuencia de disparo de las neuronas que participan en esta vía, con o sin estímulo nociceptivo. Además, también nos permite el estudio de la sensibilización central mediante el registro de la actividad de las neuronas de la médula espinal a nivel de la asta dorsal, que suministran datos sobre la actividad neuronal y su plasticidad en modelos animales de OA [17,74].

### CUESTIONES ÉTICAS

Lamentablemente, y ante la ausencia por ahora de otros métodos alternativos, para poder estudiar la OA tanto en su fisiopatología como posibilidades de tratamiento, se hace imprescindible investigar en animales vivos minimizando el daño en todo lo posible. De esta manera, el principio básico de la ética que debe dirigir la investigación con animales es que "los animales no serán sometidos a dolor, angustia o sufrimiento de manera innecesaria". De esta forma solo podemos utilizar animales en investigación, si la finalidad de los procedimientos justifica su uso, siempre que no sea posible utilizar otros métodos o estrategias de ensayo científicamente satisfactorios y cuando el diseño experimental tenga en consideración minimizar al máximo los daños y sufrimientos que se infligen a los animales.

Estas premisas ya fueron recogidas en el principio ético de las "3 R" (**Reemplazo, Reducción y Refinamiento**) establecido por Russell y Burch en 1959 en su libro *The principles of Humane Experimental Technique*, y se han constituido en el pilar ético fundamental en experimentación animal. Asimismo, el principio de las "3 R" ha sido el principio inspirador en el desarrollo de los tratados internacionales y las normas legales nacionales que deben ser de obligado cumplimiento por todos los productores, suministradores y usuarios de animales de experimentación. Además, un trato humanitario en experimentación supone un prerrequisito para obtener éxito científico, ya que mientras mejores sean las condiciones en las que se encuentren los animales más fiables van a ser los resultados experimentales.

En la aplicación del reemplazo en los modelos animales de OA, los modelos celulares *in vitro* que disponemos están limitados prácticamente a la observación de mecanismos celulares concretos y aislados, por lo que no permiten reproducir un sistema complejo como es el sistema nervioso central ni su impacto multisistémico, ni su efecto sobre el comportamiento. Sin embargo, podemos utilizar estos modelos *in vitro* para avanzar en el conocimiento de las causas de la OA y la realización de estudios previos que permitan reducir el número de animales empleados [75]. También podemos aplicar la reducción, si aumentamos la homogeneidad de los sujetos experimentales, de manera que podamos reducir el número de individuos, pero mantengamos la potencia estadística [76,77]; igualmente importante es realizar una buena revisión bibliográfica para evitar duplicar experimentos y aumentar innecesariamente el uso de animales. Para disminuir la severidad de los procedimientos experimentales de dolor, es decir, aplicar el refinamiento, es fundamental elegir el modelo animal y las dosis de compuestos que nos permita obtener resultados con la menor severidad posible, así como planificar e implementar las hojas de supervisión de bienestar animal y criterios de punto final o *endpoint* humanitarios, que eviten sobrepasar los límites de sufrimiento admisibles en cada estudio.

Por otra parte, la sensibilidad y concienciación social en materia de bienestar animal en general, y con los animales de experimentación en particular, ha exigido que se promulguen normas legales que regulen este campo. En este sentido, la Unión Europea publicó la *Directiva del Parlamento Europeo (2010/63/CE)* y del Consejo, donde se recogen las normas de protección de los animales utilizados con fines científicos. Esta norma ha sido transpuesta a la normativa española mediante *Real Decreto (RD 53/2013)* que regula aspectos tales como la obligación del cumplimiento de los principios éticos de las "3 R", las condiciones estructurales que deben cumplir los centros de cría y uso de animales de experimentación, la cualificación y capacitación que debe tener el personal que trabaje con estos animales, así como el procedimiento de evaluación ética y autorización de los proyectos de investigación que utilicen animales experimentación.

### AGRADECIMIENTOS

Este manuscrito ha contado con información obtenida gracias a los Proyectos: "Fondo Europeo de Desarrollo Regional" (FEDER)-UE "Una manera de construir Europa" del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO: : RTI2018-099778-B-I00) y del Ministerio de Salud-Instituto de Salud Carlos III (PI18/O1691); la "Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI-O134-2018); del "Programa Operativo de Andalucía FEDER, Iniciativa Territorial Integrada ITI 2014-2020 Consejería Salud, Junta de Andalucía" (PI-0080-2017); Instituto de Investigación e Innovación en Ciencias Biomédicas de Cádiz (INiBICA LI19/O6IN- CO22); la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo de la Junta de Andalucía (CTS-510), y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental-CIBERSAM (CB/O7/O9/0033).

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Osteoarthritis. Chapter 6.12 [Internet]. In: Priority diseases and reasons for inclusion. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/prior\\_med\\_ch6\\_12/en/](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/prior_med_ch6_12/en/)
2. Haq I, Murphy E, Dacre J. Osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003;79(933):377-83. DOI: 10.1136/pmj.79.933.377.
3. Miller RE, Malfait AM. Osteoarthritis pain: What are we learning from animal models? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(5):676-87. DOI: 10.1016/j.berh.2018.03.003.
4. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
5. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005118. DOI: 10.1002/14651858.CD005118.pub2.
6. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(11):654-64. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.138.
7. Crichton B, Green M. GP and patient perspectives on treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(2):92-6. DOI: 10.1185/030079902125000345.
8. Matthews GL. Disease modification: promising targets and impediments to success. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(1):177-87. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.10.006.
9. Haviv B, Bronak S, Thein R. The complexity of pain around the knee in patients with osteoarthritis. *Sat*. 2013;5(4):178-81.
10. Teeple E, Jay GD, Elsaid KA, Fleming BC. Animal models of osteoarthritis: challenges of model selection and analysis. *AAPS J*. 2013;15(2):438-46. DOI: 10.1208/s12248-013-9454-x.
11. Piel MJ, Kroin JS, van Wijnen AJ, Kc R, Im HJ. Pain assessment in animal models of osteoarthritis. *Gene*. 2014;537(2):184-8. DOI: 10.1016/j.gene.2013.11.091.
12. N D'Souza W, Y Ng G, D Youngblood B, Tsuji W, G Lehto S. A review of current animal models of osteoarthritis pain. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(10):1596-612. DOI: 10.2174/138920111798357320.
13. McGonigle P, Ruggeri B. Animal models of human disease: challenges in enabling translation. *Biochem Pharmacol*. 2014;87(1):162-71. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.006.
14. Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci* 2010;13(10):1161-9. DOI: 10.1038/nn.2647.
15. Brown DC. What can we learn from osteoarthritis pain in companion animals? *Clin Exp Rheumatol* 2017;107(5):53-8.
16. McCoy AM. Animal models of osteoarthritis: comparisons and key considerations. *Vet Pathol*. 2015;52(5):803-18. DOI: 10.1177/0300985815588611.
17. O'Brien M, Philpott HT, McDougall JJ. Understanding osteoarthritis pain through animal models. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 107(5):47-52.
18. Jimenez PA, Glasson SS, Trubetsky OV, Haimes HB. Spontaneous osteoarthritis in Dunkin Hartley guinea pigs: histologic, radiologic, and biochemical changes. *Comparative Med*. 1997;47(6):598-601.
19. Lampropoulou-Adamidou K, Lelovas P, Karadimas EV, Liakou C, Triantafillopoulos IK, Dontas I, et al. Useful animal models for the research of osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(3):263-71. DOI: 10.1007/s00590-013-1205-2.
20. Vincent T. L., Williams R. O., Maciewicz R., Silman A., Gar-side P. for the Arthritis Research UK animal Models Working Group. Mapping pathogenesis of arthritis through small animal models. *Rheumatology*. 2012; 51(11), 1931-1941. DOI:10.1093/rheumatology/kes035.
21. Staines KA, Poulet B, Wentworth DN, Pitsillides AA. The STR/ort mouse model of spontaneous osteoarthritis—an update. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(6):802-8. DOI: 10.1016/j.joca.2016.12.014.
22. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic regulation of inflammation in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2017;69(1):9.
23. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology*. 1999;10(2):161-6.
24. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:132. DOI: 10.1186/1471-2474-9-132.
25. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, Kraus VB, Rodriguiz RM, Wetsel WC, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R130. DOI: 10.1186/ar3068.
26. Ramzan I, Wong BK, Corcoran GB. Pain sensitivity in dietary-induced obese rats. *Physiol Behav*. 1993;54(3):433-5. DOI: 10.1016/0031-9384(93)90231-4.
27. Okifuji A, Hare BD. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res*. 2015; 8:399-408. DOI: 10.2147/JPR.S55598.
28. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16(2):109-10. DOI: 10.1016/0304-3959(83)90201-4.
29. Bendele AM. Animal models of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2001;1(4):363-76.
30. Cope P. J., Ourradi K., Li Y., Sharif, M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthr. Cartil*. 2019; 27(2), 230-239. DOI: 10.1016/j.joca.2018.09.016
31. Blaker CL, Clarke EC, Little CB. Using mouse models to investigate the pathophysiology, treatment, and prevention of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017;35(3):424-39. DOI: 10.1002/jor.23343.
32. Bove SE, Calcaterra SL, Brooker RM, Huber CM, Guzman RE, Juneau PL, et al. Weight bearing as a measure of disease progression and efficacy of anti-inflammatory compounds in a model of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003;11(11):821-30. DOI: 10.1016/s1063-4584(03)00163-8.
33. Combe R, Bramwell S, Field MJ. The monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: a model of chronic nociceptive pain in rats? *Neurosci Lett*. 2004;370(2-3):236-40. DOI: 10.1016/j.neulet.2004.08.023.
34. McDougall JJ, Albacete S, Schuelert N, Mitchell PG, Lin C, Oskins JL, et al. Lysophosphatidic acid provides a missing link between osteoarthritis and joint neuropathic pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(6):926-34. DOI: 10.1016/j.joca.2016.08.016.

35. Mototani H, Iida A, Nakajima M, Furuichi T, Miyamoto Y, Tsunoda T, et al. A functional SNP in EDG2 increases susceptibility to knee osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet.* 2008;17(12):1790-7. DOI: 10.1093/hmg/ddn069.
36. Rüger B, Giurea A, Wanivenhaus AH, Zehetgruber H, Hollemann D, Yanagida G, et al. Endothelial precursor cells in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2157-66. DOI: 10.1002/art.20506.
37. Weng LH, Ko JY, Wang CJ, Sun YC, Wang FS. Dkk-1 promotes angiogenic responses and cartilage matrix proteinase secretion in synovial fibroblasts from osteoarthritic joints. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3267-77. DOI: 10.1002/art.34602.
38. Little CB, Hunter DJ. Post-traumatic osteoarthritis: from mouse models to clinical trials. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(8):485-97. DOI: 10.1038/nrrheum.2013.72.
39. Poole R, Blake S, Buschmann M, Goldring S, Lavery S, Lockwood S, et al. Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:S10-S16. DOI: 10.1016/j.joca.2010.05.027.
40. Kuyinu EL, Narayanan G, Nair LS, Laurencin CT. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes. *J Orthop Surg Res.* 2016;11:19. DOI: 10.1186/s13018-016-0346-5.
41. Christiansen BA, Guilak F, Lockwood KA, Olson SA, Pitsillides AA, Sandell LJ, et al. Non-invasive mouse models of post-traumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(10):1627-38. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.009.
42. Gabriel AF, Honig WMM, Marcus MAE, Joosten EAJ. Measuring pain-induced gait adaptation: The CatWalk method. *J Neurosci Methods.* 2007;163(1):9-16. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2007.02.003.
43. Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, et al. Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain.* 2004;112(1-2):83-93. DOI: 10.1016/j.pain.2004.08.004.
44. Kang M, Jung I, Hur J, Kim SH, Lee JH, Kang JY, et al. The analgesic and anti-inflammatory effect of WIN-34B, a new herbal formula for osteoarthritis composed of *Lonicera japonica* Thunb and *Anemarrhena asphodeloides* BUNGE in vivo. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(2):485-96. DOI: 10.1016/j.jep.2010.07.025.
45. Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J. Neurosci. Methods.* 1994;53(1):55-63. DOI: 10.1016/0165-0270(94)90144-9.
46. Randall LO, Selitto J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissues. *Arch Int Pharmacodyn.* 1957;111(4):409-19.
47. Dubois MY, Gallagher RM, Lippe PM. Pain medicine position paper. *Pain Med.* 2009;10(6):972-1000. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00696.x.
48. Driscoll C, Chanalaris A, Knights C, Ismail H, Sacitharan PK, Gentry C, et al. Nociceptive sensitizers are regulated in damaged joint tissues, including articular cartilage, when osteoarthritic mice display pain behavior. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(4):857-67. DOI: 10.1002/art.39523.
49. Vonsy JL, Ghandehari J, Dickenson AH. Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *Eur J Pain.* 2009;13(8):786-93. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.09.008.
50. Woolfe G, MacDonald AD. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther.* 1944;80(3):300-7.
51. Deuis JR, Dvorakova LS, Vetter I. Methods used to evaluate pain behaviors in rodents. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:284. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00284.
52. Espejo EF, Mir D. Structure of the rat's behaviour in the hot plate test. *Behav Brain Res.* 1993;56(2):171-6. DOI: 10.1016/0166-4328(93)90035-o.
53. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain.* 1988;32(1):77-88. DOI: 10.1016/0304-3959(88)90026-7.
54. Deuis JR, Vetter I. The thermal probe test: A novel behavioral assay to quantify thermal paw withdrawal thresholds in mice. *Temperature.* 2016;3(2):199-207. DOI: 10.1080/23328940.2016.1157668.
55. Carlton SM, Lekan HA, Kim SH, Chung JM. Behavioral manifestations of an experimental model for peripheral neuropathy produced by spinal nerve ligation in the primate. *Pain.* 1994;56(2):155-66. DOI: 10.1016/0304-3959(94)90090-6.
56. Jacobs BY, Kloefkorn HE, Allen KD. Gait analysis methods for rodent models of osteoarthritis. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(10):456. DOI: 10.1007/s11916-014-0456-x.
57. Griffioen MA, Dernetz VH, Yang GS, Griffith KA, Dorsey SG, Renn CL. Evaluation of dynamic weight bearing for measuring non evoked inflammatory hyperalgesia in mice. *Nurs Res.* 2015;64(2):81-7. DOI: 10.1097/NNR.000000000000082.
58. Berryman ER, Harris RL, Moalli M, Bagi CM. Digigait quantitation of gait dynamics in rat rheumatoid arthritis model. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(2):89-98.
59. Parvathy SS, Masocha W. Gait analysis of C57BL/6 mice with complete Freund's adjuvant-induced arthritis using the CatWalk system. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):14. DOI: 10.1186/1471-2474-14-14.
60. Adams BL, Guo W, Gors RT, Knopp KL. Pharmacological interrogation of a rodent forced ambulation model: leveraging gait impairment as a measure of pain behaviour pre-clinically. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(11):1928-39. DOI: 10.1016/j.joca.2016.05.022.
61. Schött E, Berge OG, Ängeby-Möller K, Hammarström G, Dalsgaard CJ, Brodin E. Weight bearing as an objective measure of arthritic pain in the rat. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1994;31(2):79-83. DOI: 10.1016/1056-8719(94)90046-9.
62. Gaston-Johansson F, Albert M, Fagan E, Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups. *J. Pain Symptom Manage.* 1990;5(2):94-100. DOI: 10.1016/s0885-3924(05)80022-3.
63. Wibbenmeyer L, Sevier A, Liao J, Williams I, Latenser B, Lewis 2nd R, et al. Evaluation of the usefulness of two established pain assessment tools in a burn population. *J Burn Care Res.* 2011;32(1):52-60. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3182033359.
64. Tappe-Theodor A, Kuner R. Studying ongoing and spontaneous pain in rodents—challenges and opportunities. *Eur J Neurosci.* 2014;39(11):1881-90. DOI: 10.1111/ejn.12643.
65. Mogil JS. Animal models of pain: progress and challenges. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009;10(4):283-94. DOI: 10.1038/nrn2606.
66. Jirkof P, Cesarovic N, Rettich A, Nicholls F, Seifert B, Arras M. Burrowing behavior as an indicator of post-laparotomy pain in mice. *Front Behav Neurosci.* 2010;4:165. DOI: 10.3389/fnbeh.2010.00165.

67. Bryden LA, Nicholson JR, Doods H, Pekcec A. Deficits in spontaneous burrowing behavior in the rat bilateral monosodium iodoacetate model of osteoarthritis: an objective measure of pain-related behavior and analgesic efficacy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(9):1605-12. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.001.
68. Deacon RM. Burrowing in rodents: a sensitive method for detecting behavioral dysfunction. *Nat Protoc*. 2006;1(1):118-21. DOI: 10.1038/nprot.2006.19.
69. Liu P, Okun A, Ren J, Guo R, Ossipov MH, Xie J, King T, Porreca F, et al. Ongoing pain in the MIA model of osteoarthritis. *Neurosci Lett*. 2011;493(3):72-5. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.01.027.
70. Navratilova E, Porreca F. Reward and motivation in pain and pain relief. *Nat Neurosci*. 2014;17(10):1304-12. DOI: 10.1038/nn.3811.
71. King T, Vera-Portocarrero L, Gutierrez T, Vanderah TW, Dussor G, Lai J, et al. Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nat Neurosci*. 2009;12(11):1364-6. DOI: 10.1038/nn.2407.
72. Brodtkin J, Frank D, Grippo R, Hausfater M, Gulino M, Achterholt N, et al. Validation and implementation of a novel high-throughput behavioral phenotyping instrument for mice. *J Neurosci Methods*. 2014;224:48-57. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2013.12.010.
73. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods*. 2010;7(6):447-9. DOI: 10.1038/nmeth.1455.
74. Schuelert N, McDougall JJ. Grading of monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis reveals a concentration-dependent sensitization of nociceptors in the knee joint of the rat. *Neurosci Lett*. 2009;465(2):184-8. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.063.
75. Johnson CI, Argyle DJ, Clements DN. In vitro models for the study of osteoarthritis. *Vet J*. 2016;209:40-9. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.07.011.
76. Dell RB, Holleran S, Ramakrishnan R. Sample size determination. *ILAR J*. 2002;43(4):207-13. DOI: 10.1093/ilar.43.4.207.
77. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J*. 2002;43(4):244-58. DOI: 10.1093/ilar.43.4.244.



## ***Sensibilización central en la artrosis*** *Central sensitization in osteoarthritis*

J. Monfort Faure

*Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona, España*

### ABSTRACT

Pain in patients with osteoarthritis is a social and health problem of great magnitude and is responsible for the significant functional limitation and loss of quality of life in this disease.

Despite the important advances made in the knowledge of the pathophysiological mechanisms of pain, many questions about arthritic pain remain unanswered.

One of the least studied aspects of chronic pain in osteoarthritis is the phenomenon of central sensitization.

Functional Magnetic Resonance Imaging has shown to be a useful technique for addressing this phenomenon.

Many studies carried out in patients with osteoarthritis with different degrees of sensitization show that the incidence of this phenomenon is high, that sensitized and non-sensitized patients show different patterns in terms of the magnitude of the cerebral response to pain and that the connectivity patterns differ from one disease to another.

Finally, in patients who are candidates for knee arthroplasty, it is important to evaluate the degree of sensitization prior to surgery, since it is the patients with the highest degree of sensitization who will present more torpid evolutions and higher levels of post-surgical pain.

**Key words:** Osteoarthritis, pain, central sensitization, functional magnetic resonance imaging.

### RESUMEN

El dolor de los pacientes con artrosis es un problema sociosanitario de primera magnitud y es el responsable de la importante limitación funcional y pérdida de calidad de vida en esta enfermedad.

A pesar de haberse producido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del dolor, son muchos los interrogantes del dolor artrósico que todavía quedan por contestar.

Uno de los aspectos menos estudiados del dolor crónico en la artrosis es el fenómeno de sensibilización central.

La resonancia magnética nuclear funcional se ha mostrado como una técnica útil para el abordaje de este fenómeno.

Diferentes estudios realizados a pacientes afectados de artrosis con distintos grados de sensibilización ponen de manifiesto que la incidencia de este fenómeno es elevada, que los pacientes sensibilizados y no sensibilizados muestran patrones diferentes en cuanto a la magnitud de la respuesta cerebral al dolor y que los patrones de conectividad difieren de una enfermedad a otra.

Finalmente, en los pacientes candidatos a artroplastia de rodilla es importante evaluar el grado de sensibilización previo a la cirugía, puesto que son los pacientes con mayor grado de sensibilización los que presentarán evoluciones más tópidas y mayores niveles de dolor posquirúrgico.

**Palabras clave:** Artrosis, dolor, sensibilización central, resonancia magnética nuclear funcional.

## INTRODUCCIÓN

La artrosis (OA) es la enfermedad articular más prevalente. Aproximadamente 27 millones de personas en EE. UU. y 8,5 millones en el Reino Unido sufren OA sintomática de alguna articulación [1]. Las rodillas son, junto a las caderas, las articulaciones más frecuentemente afectadas debido a las cargas mecánicas que soportan a lo largo de la vida. En España el porcentaje de personas con OA sintomática de rodilla asciende al 13,83 % en pacientes mayores de 40 años [2].

El dolor asociado a la OA provoca una importante limitación en la capacidad funcional y calidad de vida de los enfermos. La disminución de la movilidad de los pacientes que padecen OA de las articulaciones de carga, fundamentalmente rodilla y cadera, es fuente de importante comorbilidad. La obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia y la depresión son las enfermedades más comunmente asociadas a la OA [3]. La importante comorbilidad asociada a la OA puede contribuir a empeorar el dolor y la funcionalidad de los pacientes [4].

El dolor en la OA conduce a la búsqueda de asistencia sanitaria, lo que contribuye a un importante gasto socio-sanitario. Los gastos directos e indirectos asociados a la OA equivalen al 0,5 % del PIB español [5].

En las últimas décadas el concepto de OA ha cambiado. La OA ha dejado de ser una enfermedad del cartílago para convertirse en una enfermedad de toda la articulación en la que están implicados todos los tejidos de la articulares.

A su vez se han producido avances notables en el terreno de la fisiopatología y la imagen. Esto ha permitido identificar factores de progresión importantes como el edema óseo, la sinovitis y la extrusión meniscal, así como la obtención de biomarcadores solubles y de imagen [6,7].

No obstante, y a pesar de los avances logrados hasta la fecha, queda un largo camino por recorrer; se desconocen todavía muchos de los aspectos implicados en la fisiopatología del dolor que padecen los pacientes con OA.

Uno de los aspectos menos estudiados del dolor crónico en la OA es el fenómeno de sensibilización central (SC). En un porcentaje importante de pacientes se producen fenómenos de hiperestimulación a nivel periférico y central (tanto a nivel espinal como cerebral) que hacen que estímulos no nociceptivos, como los inducidos al caminar o estar de pie, sean percibidos como dolorosos.

## LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL AL DOLOR

En situaciones de dolor crónico tras la información nociceptiva la neurona libera sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estas dos sustancias, tras ser liberadas, se unen a receptores localizados en los neutrófilos, mastocitos y basófilos. Esta unión provoca la liberación de sustancias proinflamatorias como citocinas, histamina, cicloxigenasa (COX), prostaglandinas, eicosanoides y finalmente óxido nítrico (NO). También se libera factor de crecimiento neuronal (NGF) y pequeñas cantidades de opioides

endógenos. Todo esto induce la amplificación de la señal en lo que se conoce como sensibilización periférica [8].

Existe también una SC. Ante la llegada de una señal aumentada desde la periferia se produce un aumento en la liberación de glutamato que se une a sus receptores postsinápticos (receptor propio del glutamato [NMDA] y receptor metabotrópico del glutamato). Como consecuencia aumenta la síntesis de COX y NO en la neurona postsináptica [8].

El dolor crónico provoca además la aparición de ramificaciones de colaterales axónicas, que aumentan la aferencia nociceptiva, así como una cierta pérdida de la inhibición procedente de las vías descendentes junto a una menor liberación de opioides endógenos y degeneración celular de dichas neuronas [8].

Las respuestas neuronales son entonces exageradas (hiperalgesia) o bien los estímulos normalmente inocuos se perciben como dolorosos (alodinia). La hiperalgesia y la alodinia son dos de los componentes característicos del fenómeno de SC.

## LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL EN ARTROSIS

En los últimos años hay una evidencia creciente sobre la importancia del fenómeno de la SC en la OA. De hecho, la inflamación y el edema óseo, que son hallazgos frecuentes en la OA contribuyen de forma importante a la sensibilización de los nociceptores en las enfermedades musculoesqueléticas. En la OA se observa de forma habitual una disociación clínico-radiológica que responde en gran manera a fenómenos de SC. También se observa la presencia de dolor en áreas perilesionales que diversas publicaciones atribuyen al fenómeno de sensibilización. Niveles altos de dolor mantenidos durante mucho tiempo se relacionan con un aumento del nivel de SC [9].

En 2014, Lluch y cols. publicaron una revisión sistemática de la literatura en la que se incluyeron 36 artículos. Los autores concluyen que en la OA de larga evolución frecuentemente está presente un cierto grado de sensibilización del sistema nervioso central y que este fenómeno está relacionado con el tipo de dolor que los pacientes que padecen OA, presentan [10].

No obstante, los mismos estudios concluyen que el estudio y tratamiento del fenómeno de SC se encuentra en sus inicios y que son necesarios más estudios con metodología más precisa para abordar correctamente esta cuestión [10].

## LA SENSIBILIZACIÓN CENTRAL EN ARTROSIS Y LA RMN FUNCIONAL

### Estudio del dolor mediante resonancia magnética nuclear funcional

La RNM funcional (RMNf) es una técnica de imagen capaz de identificar la activación cerebral al dolor mediante la evaluación indirecta de cambios en la microvasculatura cerebral; de hecho, detecta los cambios metabólicos y vasculares focales de nuestro cerebro basándose en su sensibilidad a los efectos magnéticos causados por la modulación del estado oxigenado de

la hemoglobina. De esta manera, permite detectar la activación de regiones cerebrales que responden a un estímulo doloroso o la "matriz neural del dolor", por lo que, además, es una herramienta útil para evaluar el efecto analgésico de un determinado fármaco [11].

El dolor es una experiencia desagradable como resultado de la estimulación de fibras sensoriales y un procesamiento emocional y cognitivo, que pueden experimentar los seres vivos con sistema nervioso central, como consecuencia de una alteración somática o de daño interno o externo [12]. Estas tres dimensiones que se observan en la definición (la sensorial, emocional y cognitiva) son las clásicas dimensiones del dolor propuestas por Melzack y Casey (1968) [13].

Gracias a la neuroimagen funcional sabemos que diversas regiones anatómicas integran la experiencia dolorosa y modulan la respuesta cerebral ante un estímulo considerado nociceptivo [14]. La implicación de diferentes componentes y la participación de diferentes áreas cerebrales en el dolor justifican el hecho de que, más que especular sobre una localización neuroanatómica del dolor, se hable de un circuito neuronal cuyas estructuras integrantes tengan un papel definido en la modulación de la percepción y de la experiencia dolorosa [11].

En dicho circuito se puede hablar de dos sistemas: el nociceptivo y el antinociceptivo. En el primero, que implica la proyección desde las vías espinales ascendentes hasta el sistema nervioso central, se han propuesto dos vías funcionales: la vía espinotalámica lateral y la vía espinotalámica medial. La primera se proyecta al núcleo ventroposterolateral del tálamo y a la corteza somatosensorial y se involucra en la transmisión y discriminación sensorial del dolor.

La segunda se proyecta hasta el tálamo y del tálamo hasta la corteza cingulada anterior, la amígdala y el hipotálamo, y se encargaría de procesar el componente somático y emocional de la experiencia dolorosa. Este modelo clásico no contempla la dimensión cognitiva del dolor [11].

La percepción del dolor estaría mediada por un mecanismo/vía ascendente (estímulo conducido) y una vía descendente. El sistema nociceptivo (modulación cerebral ascendente) es esencial para que un individuo pueda reaccionar a situaciones dolorosas potencialmente peligrosas. Por el contrario, el sistema antinociceptivo (modulación cerebral descendente) se asocia con las conductas de anticipación y expectación al dolor y con los factores cognitivos relacionados con el mismo. El equilibrio entre ambos mecanismos es crucial para la percepción del dolor. Una alteración, bien estructural, bien funcional, en la interacción entre ambos mecanismos puede contribuir al desarrollo o mantenimiento de los estados de dolor crónico [11,13].

### Evidencia del fenómeno de sensibilización central en artrosis mediante RMNf

En 2017, los Servicios de Reumatología y Neuroimagen del Hospital del Mar de Barcelona llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar la magnitud y las características del fenómeno de SC en pacientes afectados de OA de rodilla. Para ello se reclutaron 30 controles sanos y 60 pacientes con OA de rodilla (30 pacientes con SC y

30 pacientes no sensibilizados) [15]. Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva del dispensario monográfico de OA del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar y la muestra de voluntarios sanos estaba compuesta por familiares de los pacientes. Ambas muestras se balancearon por edad y sexo y se establecieron criterios estrictos de exclusión relacionados con el consumo de fármacos y otras patologías asociadas. A todos los pacientes se les pasaron las escalas y cuestionarios VAS, WOMAC y PAIN DETECT para determinar si eran candidatos a participar. Se evaluaron 10 puntos de la versión extendida del mapa peripatellar de Arendt-Nielsen [9]. Se caracterizaba la presencia de SC por la respuesta aumentada al dolor o hiperalgesia y sumación temporal. Una vez confirmada la elegibilidad de los voluntarios, se les practicó una RMNf en la que se registraba la actividad cerebral mientras se les realizaban 5 secuencias: en primer lugar se recogía la actividad del cerebro en reposo; seguidamente, ejerciendo una presión de 2,5 kg/cm<sup>2</sup>, se les presionaba la interlínea medial mediante un algómetro; inmediatamente después se volvía a recoger la actividad cerebral en estado de reposo; a continuación se ejercía una presión de 4 kg/cm sobre la tibia y finalmente, se utilizaba estimulación térmica en el antebrazo utilizando temperaturas máximas de 45 °C.

Lo primero que se hizo evidente es que se trataba de un fenómeno imposible de dicotomizar, ya que la sensibilización es un fenómeno gradual.

Del total de pacientes artrósicos 19 cumplían todos los criterios de Arendt-Nielsen, mientras que 14 pacientes mostraban solo algún criterio de SC. A nivel clínico lo más destacable fue la magnitud del fenómeno, ya que, en función de los resultados el 32 % de los pacientes estaban totalmente sensibilizados y el 55 % de los pacientes presentaban algún grado de SC (Tabla I).

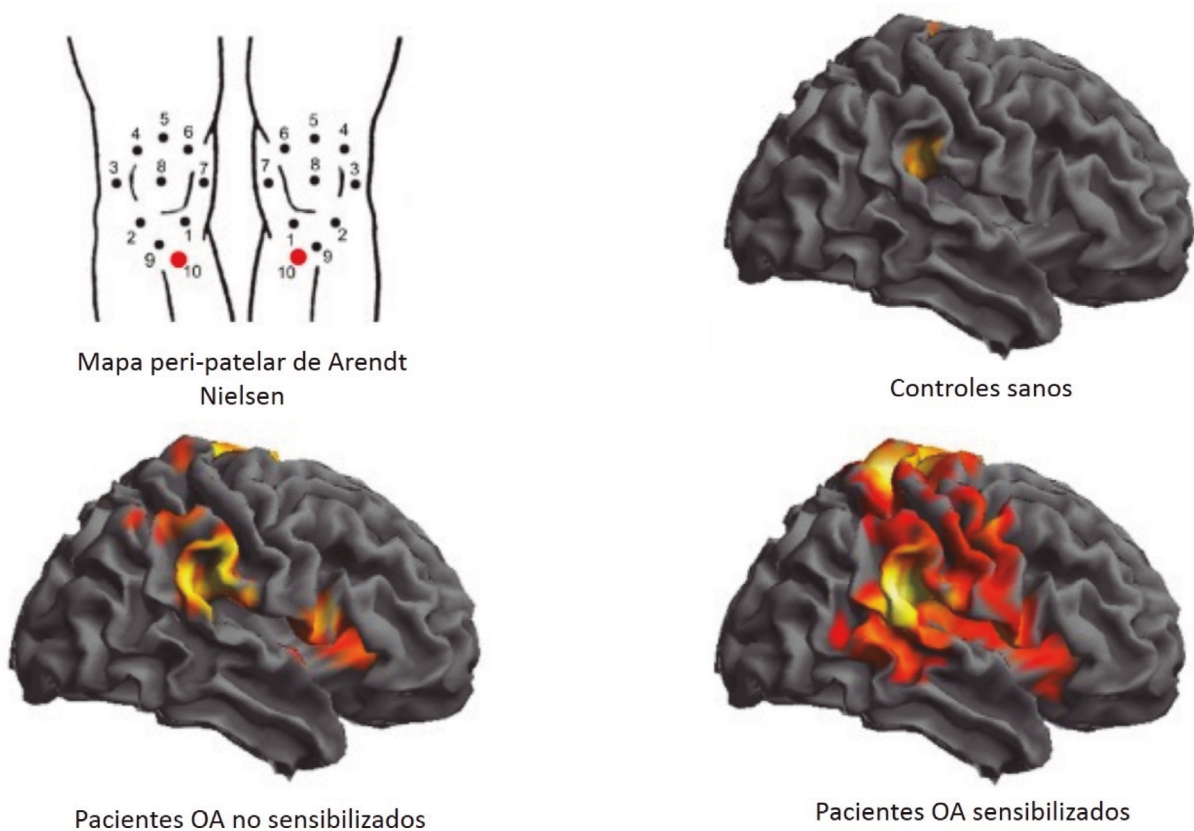
En el ámbito de la neuroimagen el primer resultado a destacar fue que todos los pacientes mostraron una activación de la totalidad de las áreas relacionadas con la matriz del dolor.

Cuando se compararon los subgrupos extremos de pacientes (totalmente sensibilizados vs. no sensibilizados) se detectó una mayor activación de la unión occipitotemporoparietal en el primer grupo. Esta activación desaparecía al incluir en el análisis el subgrupo de pacientes parcialmente sensibilizados. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de partida; la interlínea articular es una zona dolorosa en todos los pacientes por la propia fisiopatología de la OA y, por tanto, no es una zona idónea para discriminar aquellos pacientes que están sensibilizados de los que no lo están. Así pues, la interlínea interna es una zona de sensibilización periférica y no central.

Por el contrario, la estimulación sobre la tibia sí permite observar diferencias entre las medias de activación de los tres grupos. Al comparar el grupo de pacientes sensibilizados con el de no sensibilizados, los primeros muestran mayor activación en regiones de la matriz neural del dolor que incluyen áreas primarias somatosensoriales bilaterales, el giro supramarginal (con mayor implicación del hemisferio derecho), la mayor parte de la corteza motora primaria derecha, la ínsula, los ganglios basales y la corteza auditiva. Al incluir en el análisis a los pacientes parcialmente sensibilizados, las diferencias, aunque más discretas, continuaron siendo significativas (Figura 1).

**TABLA I**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES OA SENSIBILIZADOS**  
**Y NO SENSIBILIZADOS Y CONTROLES SANOS**

	<i>Sujetos Control</i> (n = 24)	<i>Pacientes. Muestra total</i> (n = 60)	<i>Pacientes. No sensibilizado</i> (n = 27)	<i>Pacientes. Sensibiliz. simple</i> (n = 33)	<i>Pacientes. Alta sensibilización</i> (n = 19)
<i>*Edad, media</i>	62,8 (7,7)	66,7 (7,8)	68,1 (6,5)	65,3 (8,6)	66,4 (8,8)
<i>Sexo, número M/H</i>	14/10	43/17	14/13	29/4	16/3
<i>Severidad radiológica</i>		2,1 (0,7)	2,2 (0,7)	2,1 (0,7)	2,0 (0,7)
<i>Índice WOMAC, total</i>	3,5 (6,3)	30,5 (13,1)	27,1 (14,3)	33,2 (11,6)	35,1 (13,6)
<i>PainDetect</i>	2,7 (3,7)	9,2 (5,9)	7,7 (5,9)	10,4 (5,6)	12,5 (5,9)
<i>Dolor OA rodilla</i>	1,3 (1,9)	5,1 (1,1)	4,8 (1,0)	5,3 (1,1)	5,3 (1,3)
<i>Dolor tibial</i>	1,0 (1,4)	6,0 (2,5)	4,5 (2,4)	7,2 (1,8)	7,9 (1,4)
<i>Número de puntos gatillo</i>	0,3 (0,7)	2,6 (2,1)	0,7 (0,6)	4,1 (1,7)	4,6 (1,4)
<i>Sumación temporal</i>	0,3 (0,7)	1,6 (1,7)	1,4 (1,8)	1,8 (1,6)	2,7 (1,4)
<i>Dolor en interlínea y RMNf</i>	0,6 (1,2)	5,0 (2,1)	4,3 (1,9)	5,5 (2,2)	6,3 (1,8)
<i>Dolor tibial y RMNf</i>	2,3 (2,2)	6,9 (2,1)	6,0 (2,2)	7,6 (1,8)	7,8 (2,0)
<i>Dolor en antebrazo y RMNf</i>	0,5 (0,8)	2,0 (2,1)	1,7 (1,9)	2,3 (2,2)	2,6 (2,5)



**Fig. 1.** Respuesta cerebral a la presión sobre la tibia (círculo rojo en el mapa peripatelar de Arendt-Nielsen) en pacientes OA sensibilizados y no sensibilizados así como en controles sanos.

A diferencia de la interlínea, la tibia es un punto alejado de la articulación que no debería ser doloroso en la OA, ya que no se relaciona anatómicamente con la degeneración de las estructuras articulares. Estos resultados fueron consistentes con la idea de que los pacientes sensibilizados tienen una respuesta cerebral diferente de los que no lo están.

Posteriormente se utilizaron los datos de todos los pacientes y se realizaron correlaciones de los datos de imagen de la secuencia de la tibia con diferentes variables clínicas. Los datos mostraron que, cuanto más bajo era el umbral del dolor, mayor activación cerebral se detectaba en áreas somatosensoriales, giro supra-marginal, corteza parietal, putamen ventral bilateral, corteza cingulada anterior y cortezas visual y auditiva.

La participación de regiones anteriores como el cíngulo anterior y el putamen ventral bilateral sugieren que el fenómeno de sensibilización central podría estar mediado por comportamientos aprendidos (por ejemplo, la asociación del dolor a situaciones del día a día).

Por último, los resultados de la secuencia de estimulación térmica del antebrazo en la que se pretendía contrastar si la sensibilización se extendía a otras regiones distanciadas de la pierna mostraron que la activación cerebral fue similar en todos los grupos, indicando que la SC en la OA es un fenómeno localizado o regional.

Por lo que atañe a la conectividad cerebral, se obtuvieron resultados en estado de reposo pre y posestimulación dolorosa, y se compararon con un estudio similar realizado en pacientes con fibromialgia (FM) [16].

Determinadas revisiones de la literatura sugieren que los pacientes con OA que están sensibilizados pueden mostrar ciertas similitudes con los enfermos afectados de FM. No obstante, estos resultados muestran que, si bien ambas patologías comparten ciertas anomalías en alguna región cerebral, en realidad se trata de dos entidades claramente diferenciadas [16].

En la secuencia de reposo previa a la estimulación dolorosa se observó que los pacientes con FM manifestaron una reducción de la conectividad global de las áreas somatosensoriales primarias, ínsula posterior, áreas temporales de procesamiento de información auditiva y áreas occipitales o de procesamiento de información visual [16].

En la OA, sin embargo, esto no sucedía; estas mismas áreas no están hipoconectadas en situación de reposo, por lo que a las regiones hiperconectadas respecta, se observó un aumento de la conectividad en áreas sensoriales secundarias y la ínsula en ambas patologías [16].

Cuando en estos mismos mapas cerebrales se fija una semilla en áreas sensoriales secundarias, para dilucidar qué regiones muestran conectividad simultánea con ellas, se observa que los pacientes con OA manifiestan un descenso de la conectividad con respecto al cíngulo anterior, precisamente lo contrario que se observa en la FM [16].

Si tomamos como referencia el test de estimulación sobre la tibia, se aprecia otra gran diferencia en ambas patologías: el dolor de los pacientes OA con SC se traduce en su gran mayoría en una activación de áreas sensoriales, mientras que en la FM se obtienen además áreas frontales [15]. Las áreas frontales podrían estar regulando en estos pacientes aspectos más cognitivos

de la experiencia dolorosa, como las atribuciones al dolor, la capacidad de inhibición o aspectos relacionados con el afrontamiento [15].

Cuando el análisis en reposo se hizo escasos minutos después de haber provocado dolor, se observaron diferencias de conectividad entre el grupo de pacientes sensibilizados vs. OA con dolor nociceptivo no sensibilizados. En concreto se detectó un aumento de conectividad en la ínsula. Este hallazgo deja constancia de la huella que deja el dolor en este subgrupo de pacientes, una vez el estímulo doloroso ha desaparecido. Únicamente este subgrupo de pacientes sensibilizados y no todos los pacientes con OA continúan con una importante activación cerebral de la ínsula, la región que integra la información sobre el tipo de estímulo (si duele o no, si es una sensación de presión o punzante o de dónde viene) con la sensación visceral o el estado interno que provoca dolor [15].

Por último, se utilizó la misma semilla, ubicada en el área somatosensorial secundaria, con la finalidad de observar su conectividad respecto a otras regiones. Al comparar ambos subgrupos de pacientes con OA, se replicaron los resultados obtenidos durante la fase de reposo previa al estímulo doloroso aunque de manera más evidente y con un mayor nivel de significación estadística. Se apreció un incremento de conectividad respecto a la ínsula y un descenso en relación al cíngulo anterior [15] (Figura 2).

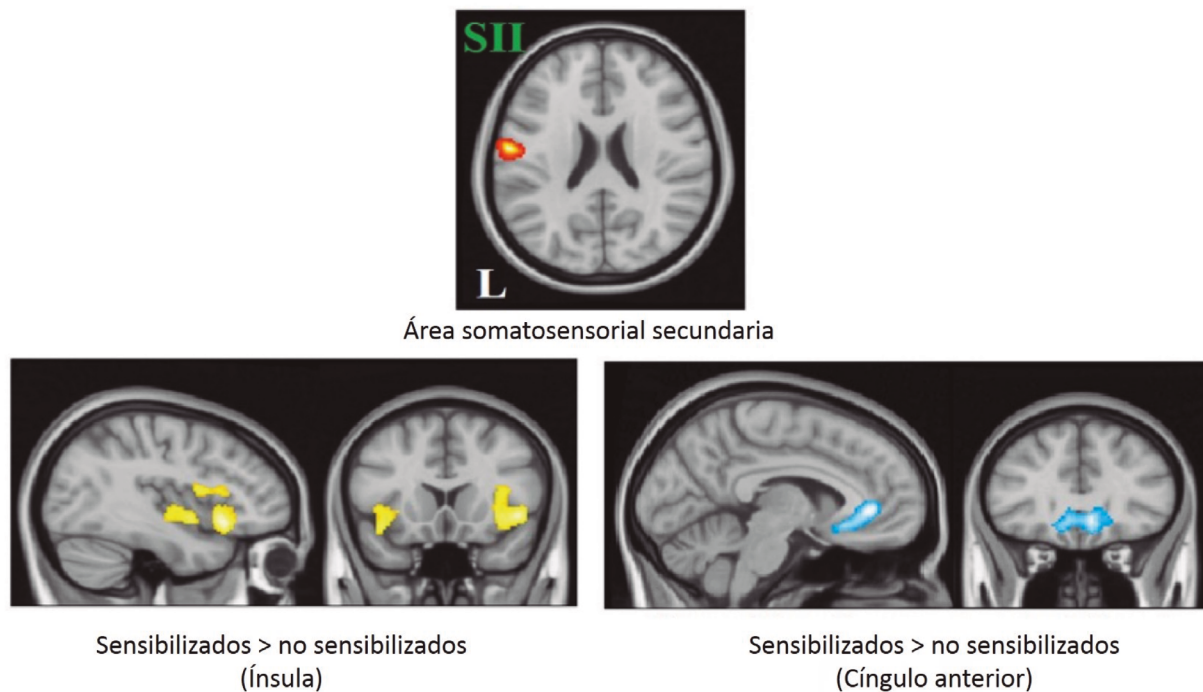
A pesar de los avances en el conocimiento de la OA, un número no despreciable de ellos requiere la colocación de una prótesis en las fases más avanzadas de su enfermedad. Sin embargo, entre un 20-30 % de los pacientes sometidos a artroplastia siguen padeciendo dolor después de la intervención. Se ha postulado que la SC al dolor previa a la cirugía podría ser una causa importante del fracaso de una parte de estas intervenciones.

Soni y cols. realizaron en 2019 un estudio para evaluar la influencia de la SC en el dolor severo y continuo de algunos pacientes con OA de larga evolución sometidos a artroplastia de rodilla. En este estudio los investigadores compararon pacientes con y sin SC previa a la cirugía y demostraron que los pacientes con SC tenían más dolor y una evolución más tórpida que aquellos pacientes que padecían únicamente dolor nociceptivo. A pesar de que la muestra limitada de pacientes no permitió extraer conclusiones clínicamente significativas, el estudio mediante RMN funcional postuló al cíngulo anterior, como el área clave en los trastornos de conectividad de los pacientes con OA de rodilla y SC [17].

## CONCLUSIONES

La incidencia de la SC dentro del grupo de pacientes artrósicos es elevada. De hecho, hasta un 55 % de los pacientes que consultan de forma habitual por su OA de rodilla presentan un cierto grado de sensibilización.

Otro hecho importante es que, aunque en la práctica clínica diaria los pacientes con OA de rodilla parecen tener patrones comunes de dolor, en realidad los pacientes sensibilizados difieren de los no sensibilizados tanto en la magnitud del dolor subjetivo provocado como en la estimulación de la presión tibial anterior y en la magnitud de la respuesta cerebral.



**Fig. 2.** Conectividad cerebral en reposo posterior a estimulación dolorosa, entre el área somatosensorial secundaria y la ínsula (hiperconectividad) y el cíngulo anterior (hipoconectividad).

La RNM ha demostrado ser una técnica de imagen capaz de discriminar patrones de opuestos de conectividad funcional en la FM y en la OA, dejando en evidencia que la SC ocurre de una forma muy diferente en ambas patologías. En concreto, se podría hablar del cíngulo anterior como una región clave involucrada en este fenómeno de SC en la OA, que abre nuevas líneas de investigación y a la que sin duda habrá que prestar mayor interés en un futuro próximo.

Por último, es importante comentar que la SC es un elemento clave a tener en cuenta en aquellos pacientes con OA de rodilla que deciden someterse a una artroplastia. No en vano aquellos pacientes previamente sensibilizados serán los que a la postre presentarán niveles mayores y más prolongados de dolor después de la intervención quirúrgica.

El fenómeno de la SC en la OA debería tenerse en cuenta en nuestras consultas diarias para valorar de forma más precisa la mejor opción terapéutica para nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145-53. DOI: 10.1016/j.joca.2013.03.018.
2. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):90-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
3. Losina E, Walensky RP, Kessler CL, Emrani PS, Reichmann WM, Wright EA, et al. Cost-effectiveness of total knee arthroplasty in the United States: patient risk and hospital volume. *Arch Intern Med*. 2009;169(12):1113-21. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.136.
4. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(6):805-13. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.
5. Puig-Junoy J, Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):531-41. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.012.
6. Malempati C, Jacobs CA, Lattermann C. The Early Osteoarthritic Knee: Implications for Cartilage Repair. *Clin Sports Med*. 2017;36(3):587-96. DOI: 10.1016/j.csm.2017.02.011.
7. Kraus VB, Karsdal MA. Osteoarthritis: Current Molecular Biomarkers and the Way Forward. *Calcif Tissue Int*. 2020. DOI: 10.1007/s00223-020-00701-7.
8. Goicoechea C, Martín MI. Mecanismos periféricos y centrales del dolor. *Reumatol Clin*. 2006;(2 Suppl 1):S5-9. DOI: 10.1016/S1699-258X(06)73075-3.
9. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with

- painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573-81. DOI: 10.1016/j.pain.2010.04.003.
10. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1367-75. DOI: 10.1002/j.1532-2149.2014.499.x.
  11. Monfort J. Dolor en la artrosis. En: Muriel C, editor. XVI Reunión de Expertos 2016 "Dolor en la artrosis". 1.ª edición. Madrid: Fundación Grünenthal; 2016. p. 17-33.
  12. Perrot S. Osteoarthritis pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):90-7. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.017.
  13. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of pain. In: Kenshalo DR, editor. In: *The Skin Senses*. Springfield: IL: Thomas; 1968. p. 423-43.
  14. Schweinhardt P, Lee M, Tracey I. Imaging pain in patients: is it meaningful? *Curr Opin Neurol*. 2006;19(4):392-400. DOI: 10.1097/O1.wco.0000236620.89710.63.
  15. Pujol J, Martínez-Vilavella G, Llorente-Onaindia J, Harrison BJ, López-Solà M, López-Ruiz M, et al. Brain imaging of pain sensitization in patients with knee osteoarthritis. *Pain*. 2017;158(9):1831-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000985.
  16. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, Garcia-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, Garcia-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(11):3200-9. DOI: 10.1002/art.38781.
  17. Soni A, Wanigasekera V, Mezue M, Cooper C, Javaid MK, Price AJ, Tracey I. Central Sensitization in Knee Osteoarthritis: Relating Presurgical Brainstem Neuroimaging and PainDETECT-Based Patient Stratification to Arthroplasty Outcome. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):550-60. DOI: 10.1002/art.40749.



# ***Novedades en las guías de práctica clínica respecto al tratamiento de la artrosis de cadera, rodilla y manos***

## *News in the clinical practice guidelines regarding the treatment of the hip, knee and hands osteoarthritis*

X. Miguéns Vázquez

*Servicio de Rehabilitación. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España*

### **ABSTRACT**

Information included in the clinical practice guidelines (CPG) represents a source of important content that clinician can transfer to their clinical practice. Combination of the scientific evidence available with the criteria of the expert's committee who participate in development and preparation offers a document with the best recommendations and reflecting those interventions to get out from our usual procedure. This article reflects the novelties related to the treatment of osteoarthritis that have been included in the main CPGs published in the last three years (2018-2020). Paradoxically, emphasis is placed on the individualization of the approach whose cornerstone continues to be therapeutic exercise (aerobic and potentiation) as well as self-care training. Likewise, numerous topics related to the non-surgical approach are presented.

**Key words:** Osteoarthritis, arthrosis, clinical practical guidelines, news.

### **RESUMEN**

La información contenida en las guías de práctica clínica (GPC) representa una fuente de importantes contenidos que el clínico puede trasladar a su práctica cotidiana. La combinación de la evidencia científica disponible con el criterio del comité de expertos que participan en su desarrollo y elaboración ofrecen un documento consistente en sus recomendaciones, a la vez que reflejan aquellas intervenciones a desterrar de nuestro proceder habitual. En este artículo se reflejan las novedades relacionadas con el tratamiento de la artrosis que han sido incluidas en las principales GPC publicadas en los tres últimos años (2018-2020). Paradójicamente se hace énfasis en la individualización del abordaje, cuya piedra angular continúa siendo el ejercicio terapéutico (aeróbico y de potenciación), así como en el adiestramiento en autocuidado. Asimismo, se presentan numerosas puntualizaciones relacionadas con el abordaje no quirúrgico.

**Palabras clave:** Osteoartritis, artrosis, guías de práctica clínica, novedades.

### **INTRODUCCIÓN**

En el actual contexto derivado de la pandemia del SARS-CoV-2, las estrategias destinadas al autocuidado y empoderamiento del paciente han adquirido especial relevancia. Procesos especialmente prevalentes, como la artrosis, representan una diana fundamental para destinar esfuerzos y estrategias que posibiliten un mejor control sintomático extrahospitalario, al tiempo

que protocolizar su abordaje facilitaría el desarrollo de circuitos asistenciales eficientes. La información contenida en las guías de práctica clínica (GPC) constituye una fuente de información con excelente equilibrio entre la evidencia científica disponible y los conocimientos expertos en la temática en cuestión.

El objetivo de este artículo es analizar las novedades más recientemente incluidas en las GPC en el campo de la artrosis, exponiendo los resultados de forma que

resulten de utilidad para la práctica cotidiana y establezcan una línea de actuación común lo más homogénea posible.

## MÉTODO Y ESTRATEGIA DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en Medline introduciendo los términos “Arthrosis”, “Osteoarthritis”, “Clinical Practical Guidelines”, con los operadores booleanos “and” y/o “or”, con límite temporal enero de 2018 a noviembre de 2020, para publicaciones escritas en inglés o lengua castellana. Idéntica estrategia fue aplicada a la Biblioteca Cochrane y a las webs de las GPC nacionales e internacionales más relevantes: New Zealand Guidelines Group, Nathional Instituto for Health and Care Excellence (NICE), Guideline Central, Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), American Academy of Family Physicians (AAFP), American College of Rheumatology (ACR), Medscape, Sociedad Española de Reumatología, Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud y Agencia Laín Entralgo. Posteriormente fueron eliminadas duplicidades y excluidas aquellas publicaciones cuyos contenidos no se ajustaban a los criterios u objetivos de esta publicación.

El análisis de los contenidos publicados ha sido estructurado en cuatro niveles:

1. Los resultados coincidentes entre las diferentes GPC con fuerte nivel de evidencia a favor o en contra se presentan agrupados bajo los epígrafes:
  - “Fuertemente recomendado”.
  - “Fuertemente desaconsejado”.
2. En aquellos resultados coincidentes en los que la calidad de la evidencia es débil, o bien se inclina favorablemente hacia un efecto beneficioso o desfavorablemente hacia posibles efectos perjudiciales, se identificarán bajo el epígrafe de “condicionada”. Estas terapias deben contemplarse siempre en consideración con las preferencias del paciente. Se agrupan en dos opciones:
  - “Recomendación favorable condicionada”.
  - “Recomendación desaconsejada condicionada”.
3. Aquellos tratamientos en los que no hay concordancia entre autores y se postulan posiciones contrarias serán agrupados en el apartado de: “Tratamientos controvertidos”.
4. Finalmente, bien por ausencia de estudios para una condición o localización concreta, bien por carencia de estudios de calidad suficiente para ofrecer algún posicionamiento, las técnicas que se encuentran en estas circunstancias serán incluidas en el epígrafe siguiente: “Ausencia de evidencia favorable o contraria”.

## RESULTADOS

Si bien la información disponible es abundante, el límite temporal establecido ofrece seis publicaciones [1-6] de las cuales tres [1-3] representan actualizaciones de publicaciones previas (segundas ediciones o actualizaciones web), y las tres restantes se perfilan como originales sin publicaciones previas [4-6]. La información disponible derivada del análisis pormenorizado

y conjunto de las referencias incluidas en este artículo representa un compendio de la información disponible en la fecha de su elaboración. En el momento de redacción de este manuscrito, las guías NICE han anunciado en su web una reedición, actualmente ya en curso, con fecha prevista de publicación para abril de 2022.

En primer lugar, resulta conveniente destacar que, en los textos consultados, de forma unánime, se hace referencia a proporcionar estrategias individualizadas derivadas de un abordaje holístico individualizado en cada paciente. A priori, este posicionamiento puede parecer un contrasentido considerando que lo que se espera de una GPC es un proceder homogéneo estandarizado; no obstante, la situación sociofamiliar, el medio y entorno del paciente, así como sus preferencias, deben ser considerados como elementos clave para el éxito de la intervención. A modo de ejemplo, recomendar la práctica de yoga a un paciente de 92 años con gonartrosis, acorde a la evidencia, puede resultar poco apropiada y resultar más útiles abordajes más próximos a su realidad y preferencias: bastón, calor local, AINE tópico, etc.

A continuación, tal y como se anticipaba en el apartado anterior, se reflejan en primer lugar las recomendaciones comunes a las publicaciones seleccionadas en base a su grado de recomendación con las especificaciones correspondientes según proceda. Seguidamente se continúa con aquellos tratamientos controvertidos y aquellas técnicas sin posicionamiento a favor ni en contra. Para terminar, se relacionan las recomendaciones en función de su localización: cadera, rodilla o manos.

## Recomendaciones según grado de recomendación

### *Tratamientos fuertemente recomendados*

- Educación sanitaria destinada a pacientes con contenidos sobre la naturaleza del proceso, pronóstico y estrategias de autocuidado.
- Promover pérdida de peso en caso de sobrepeso (IMC > 25) u obesidad (IMC > 30).
- Prescripción individualizada (acorde a circunstancias y preferencias del paciente) de ejercicio aeróbico y ejercicios de potenciación como pilar fundamental terapéutico:
  - Tai-chi específicamente recomendado en gonartrosis.
- AINE orales en pauta individualizada acorde a las características y necesidades de cada caso.
- Ergonomía y productos de apoyo:
  - Bastón de descarga en casos de coxartrosis y gonartrosis.
  - Ortesis para articulación trapecio metacarpiana.
  - Ortesis en casos de gonartrosis.
  - Terapia ocupacional para casos seleccionados

### *Tratamientos con recomendación favorable condicionada*

- Ejercicio terapéutico:
  - Ejercicio acuático en casos seleccionados de coxartrosis y gonartrosis.
  - Ejercicios propioceptivos y de reeducación del equilibrio en coxartrosis y gonartrosis.

- Bicicleta estática en caso de gonartrosis.
- Yoga en casos de gonartrosis.
- Termoterapia y masoterapia autoadministrada.
- Terapia cognitiva en casos seleccionados, siempre asociada a ejercicio activo.
- AINE tópico.
- Ablación por radiofrecuencia en gonartrosis.
- Corticoides infiltrados (guiados por imagen) como estrategia a corto plazo.
- Duloxetina si analgesia previa no satisfactoria.
- Acupuntura en manos expertas para artrosis nodular, coxartrosis y gonartrosis.
- Condroitin sulfato para artrosis nodular.
- Parafina en artrosis nodular.

### **Tratamientos desaconsejados condicionados**

Se incluyen técnicas de medicina física y fisioterapia ampliamente difundidas en la práctica habitual que, a su vez, engloban numerosas técnicas en cada epígrafe. Constituyen alternativas donde la variabilidad y la heterogeneidad es la norma. En este contexto ofrecen una perspectiva poco favorable para ser avaladas por la medicina basada en la evidencia.

- Terapia ultrasónica.
- Láser.
- Corrientes interferenciales.
- Ondas de choque extracorpóreas.
- Crioterapia.
- Taping.
- Ortesis.

### **Tratamientos fuertemente desaconsejados**

- TENS, si bien se referencia tanto en coxartrosis y gonartrosis: ausencia de beneficio en ambas localizaciones. Hunter y cols. [1] dejan una puerta abierta a su utilización domiciliaria, siempre y cuando el paciente sea convenientemente adiestrado en su manejo.
- Paracetamol [4,6]: siendo primer escalón analgésico y recomendación habitual en la práctica cotidiana, el paracetamol se muestra como fuertemente desaconsejado en las GPC de ACR de 2019 [4], así como una revisión de la Cochrane [6] que alerta de que su escaso mínimo beneficio frente a placebo podría no compensar las alteraciones en las transaminasas, a día de hoy de significado incierto. Lind y cols. [5] se posicionan de forma más moderada con la recomendación de no prescribir paracetamol como único tratamiento.
- Kolasinski y cols. [4] reflejan en las GPC de la ACR un listado de fármacos fuertemente desaconsejados, entre los que se incluyen: bisfosfonatos, hidroxiloroquina, metotrexato, inhibidores del TNF, antagonistas del receptor de la IL-1.

### **Tratamientos controvertidos**

Bajo este epígrafe se engloban aquellas intervenciones extendidas en la práctica clínica cotidiana con resultados contrarios a la misma o discordantes entre autores.

- Opioides: si bien se refleja en las referencias consultadas una recomendación en contra de la utilización de opioides como tratamiento aislado para la artrosis, Kolanski y cols. [4] diferencian tramadol (recomendación favorable condicionada) de otros opioides (recomendación no favorable condicionada). Parece razonable considerar la analgesia acorde a intensidad y cada vez son más numerosas las publicaciones que analizan la efectividad de los opioides mayores en el control del dolor, la funcionalidad y la calidad de vida que podrían anticipar una variación en las actuales recomendaciones.
- Capsaicina tópica: diferentes concentraciones, aplicaciones en diferentes localizaciones y las características específicas del dolor podrían explicar los resultados controvertidos. Probablemente un dolor con características neuropáticas localizado en la rodilla podría beneficiarse de esta intervención. La aplicación en las manos (zona corporal especialmente sensible) o en cadera (gran superficie de aplicación) se intuyen como menos favorables.
- Viscosuplementación intrarticular: la heterogeneidad de los diferentes preparados disponibles, la heterogeneidad entre las diferentes publicaciones, así como la ausencia de infiltración guiada como procedimiento estandarizado de infiltración dificultan el análisis de esta intervención. Tal vez estudios homogéneos en cuanto a criterios de inclusión, preparado administrado y realizados mediante técnica guiada permitirían ofrecer un panorama diferente.
- Plasma rico en plaquetas y otros hemoderivados autólogos: de forma similar a otras alternativas terapéuticas, la heterogeneidad en la forma de obtención de estos hemoderivados, la variabilidad en los estudios publicados, así como en su aplicación con diferentes modalidades imposibilitan un posicionamiento firme.

### **Tratamientos con ausencia de evidencia favorable o contraria**

Bien por falta de estudios concretos, bien por ausencia de estudios de calidad que posibiliten algún posicionamiento, las siguientes técnicas con/sin las especificaciones que se señalan carecen de recomendación a favor o en contra:

- Terapia mediante campos magnéticos pulsados.
- Cúrcuma.
- Parafina en cadera y rodilla.
- Masoterapia en artrosis nodular.
- Iontoforesis en cadera y rodilla.
- Plataformas vibratorias en coxartrosis.

### **Recomendaciones según localización**

- Coxartrosis:
  - Tratamientos fuertemente recomendados:
    - Educación sanitaria encaminada al empoderamiento y autocuidado.
    - Adelgazamiento, si hay sobrepeso.
    - Ejercicio aeróbico + ejercicio de potenciación.

- AINE oral.
- Uso de bastón.
- Tratamientos fuertemente desaconsejados:
  - Paracetamol.
  - TENS.
- Tratamientos a considerar de forma individualizada, acorde a las características y preferencias del paciente:
  - Ejercicios de reeducación del equilibrio.
  - Hidrocinesiterapia.
  - Termoterapia y masoterapia autoadministrada.
  - Terapia cognitiva asociada a ejercicio terapéutico.
  - AINE tópico.
  - Duloxetina si analgesia previa no satisfactoria.
  - Corticoides intrarticulares.
  - Acupuntura experta.
- Tratamientos controvertidos:
  - Opioides.
  - Viscosuplementación.
- Gonartrosis:
  - Tratamientos fuertemente recomendados:
    - Educación sanitaria encaminada al empoderamiento y autocuidado.
    - Adelgazamiento, si hay sobrepeso.
    - Ejercicio aeróbico + ejercicio de potenciación.
    - Taichi.
    - AINE oral.
    - Uso de bastón.
    - Ortesis.
  - Tratamientos fuertemente desaconsejados:
    - Paracetamol.
    - TENS.
  - Tratamientos a considerar de forma individualizada acorde a las características y preferencias del paciente:
    - Ejercicios de reeducación del equilibrio.
    - Hidrocinesiterapia.
    - Yoga.
    - Bicicleta estática.
    - Termoterapia y masoterapia autoadministrada.
    - Terapia cognitiva asociada a ejercicio terapéutico.
    - AINE tópicos.
    - Duloxetina sin analgesia previa no satisfactoria.
    - Corticoides intrarticulares.
    - Acupuntura experta.
    - Ablación por radiofrecuencia.
  - Tratamientos controvertidos:
    - Opioides.
    - Viscosuplementación.
    - Hemoderivados autólogos.
    - Capsaicina tópica.
- Artrosis nodular:
  - Tratamientos fuertemente recomendados:
    - Educación sanitaria encaminada al empoderamiento y autocuidado.
    - Ejercicio terapéutico.
    - AINE orales.
    - Ortesis para articulación trapeciometacarpiana.
    - Terapia ocupacional.
  - Tratamientos fuertemente desaconsejados: paracetamol.

- Tratamientos a considerar de forma individualizada acorde a las características y preferencias del paciente:
  - Termoterapia autoadministrada.
  - Terapia cognitiva.
  - AINE tópicos.
  - Corticoides intrarticulares.
  - Duloxetina si hay analgesia previa no satisfactoria.
  - Condroitin sulfato.
  - Parafina.
- Tratamientos controvertidos:
  - Viscosuplementación.
  - Hemoderivados autólogos.

A modo de resumen se presentan las Tablas I y II en las que se recopilan respectivamente las actuaciones a incorporar en nuestra práctica clínica cotidiana en el abordaje de la artrosis de cualquier localización y aquellas actuaciones a considerar en localizaciones específicas de la enfermedad.

**TABLA I.**  
INTERVENCIONES A INCORPORAR EN LA PRÁCTICA COTIDIANA PARA ARTROSIS DE CUALQUIER LOCALIZACIÓN

Educación en autocuidado
Ejercicio terapéutico
AINE orales
Termoterapia y masoterapia autoadministrada
Terapia cognitiva asociada a ejercicio terapéutico
Acupuntura experta
Infiltración intrarticular de corticoides guiada por imagen (corto plazo)
Duloxetina si analgesia previa no satisfactoria
AINE tópicos

**TABLA II.**  
INTERVENCIONES A CONSIDERAR SEGÚN LOCALIZACIÓN

<i>Artrosis de cadera y rodilla</i>
Adelgazamiento si IMC >25
Ejercicios de equilibrio
Bastón
Gonartrosis
Taichi / Yoga
Ortesis
Bicicleta estática
Ablación por radiofrecuencia
<i>Artrosis nodular</i>
Parafina
Condroitin sulfato
Ortesis para articulación trapecio metacarpiana
Terapia ocupacional

## CONCLUSIONES

1. El abordaje terapéutico de la artrosis de cadera, rodilla o manos se fundamenta en la instrucción del paciente en técnicas de autocuidado, la prescripción de AINE oral y la prescripción de ejercicio terapéutico.
2. Es recomendable realizar un abordaje individualizado, considerando las circunstancias específicas de cada caso, la localización del proceso, el entorno y las preferencias del paciente.
3. En casos seleccionados es posible incorporar estrategias concretas preferiblemente autoadministradas y/o tratamientos de segunda línea.
4. Debemos retirar de nuestra práctica clínica habitual indicaciones tan habituales como la prescripción de paracetamol o TENS.
5. Ante la persistencia de controversias y ausencia de posicionamiento se hace necesario desarrollar investigación de calidad para generar información nueva que posibilite extraer recomendaciones robustas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hunter D, Bennel K, Austin M, Abridges A, Buchbinder R, Bunker S, et al; The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018.
2. Lozada CJ. Osteoarthritis [Internet]. Medscape. University of Miami. Última actualización 12 de octubre de 2020. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/330487-overview>.
3. Osteoarthritis overview [Internet]. NICE, National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom. Última actualización 4 de noviembre de 2020. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoarthritis>
4. Kolasinski S, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. DOI 10.1002/acr.24131.
5. Lin I, Wiles L, Waller R, Goucke R, Nagree Y, Gibberd M, et al. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *Br J Sports Med*. 2020;54(2):79-86. DOI: 10.1136/bjsports-2018-099878.
6. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD013273. DOI: 10.1002/14651858.CD013273.



## ***Revisión del tratamiento farmacológico del dolor secundario a artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB)***

*Review of the pharmacological treatment of osteoarthritis pain with paracetamol, non-steroid anti-inflammatory (NSAIDSS) and selective cyclooxygenase-2 inhibitors (COXIB).*

M. M. Matute Crespo y A. Montero Matamala

*Unidad del Dolor. Hospital Universitario Arnau de Vilanova. Lleida, España*

### ABSTRACT

In this monograph, a review of all aspects related to osteoarthritis is carried out in order to offer the patient with osteoarthritis the most optimal management in light of the bibliography available at the time of writing.

In this specific article, we made a bibliographic review of the pharmacological treatment of osteoarthritis with paracetamol, classical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective cyclooxygenase type 2 inhibitors (COXIBS).

We update the aspects that interest us most from a clinical point of view: efficacy, safety, comparison within these options and with the rest of the alternatives (interventional or other pharmacological) for being able to decide the patient profiles in which this type is indicated of pharmacological options, the evolutionary moment of the disease or even the maintenance time of this type of drug.

For reaching our objective, we have carried out a bibliographic review of the studies evaluating the effect of these analgesic drugs in osteoarthritis with an electronic search using Google Scholar, Medline/PubMed and the Cochrane database of systematic reviews to compile the available literature between the years 2000 and 2020.

**Key words:** Osteoarthritis, paracetamol, COXIB, NSAIDS, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, topical therapies, cyclooxygenase-2 inhibitors.

### RESUMEN

En este monográfico se realiza una revisión de todos los aspectos relacionados con la artrosis para poder ofrecer al/la paciente el manejo más óptimo a la luz de la bibliografía disponible en el momento de redacción del mismo.

En este artículo en concreto realizamos una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico de la artrosis con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB).

Actualizamos los aspectos que más nos interesan desde un punto de vista clínico: eficacia, seguridad, comparativa dentro de estas opciones y con el resto de alternativas (intervencionistas u otras farmacológicas), para poder decidir los perfiles de pacientes en los que puede estar indicado este tipo de opciones farmacológicas, el momento evolutivo de su enfermedad o incluso el tiempo de mantenimiento de este tipo de fármacos.

Para ello hemos realizado una revisión bibliográfica de los estudios que evalúan el efecto de estos fármacos analgésicos en la artrosis mediante una búsqueda electrónica utilizando Google Scholar, Medline/PubMed y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas con el fin de recopilar la literatura disponible entre los años 2000 y 2020.

**Palabras clave:** Artrosis, paracetamol, COXIB, AINE, antiinflamatorios no esteroideos, tratamiento tópico, inhibidores de la ciclooxigenasa-2.

## INTRODUCCIÓN

La artrosis es una prioridad de salud mundial dada su elevada prevalencia. Afecta a más del 50 % de los pacientes mayores de 60 años [1], y dado el envejecimiento progresivo de la población y el aumento de las patologías relacionadas con su etiopatogenia (obesidad y sedentarismo) la OMS considera que en un plazo corto de tiempo más de 579 millones de personas en el mundo la padecerán, convirtiéndose así en la cuarta causa de discapacidad en el mundo.

Su carácter "incurable" en la actualidad, es decir, la no disponibilidad de un tratamiento etiológico eficaz, hace que se convierta en un reto desde el punto de vista terapéutico. Nuestro plan de tratamiento deberá incidir en la prevención y en el tratamiento de los síntomas que incluyen: dolor e impotencia funcional o hipomovilidad (secundaria al dolor y a la disminución del arco de movilidad por los cambios estructurales que comporta esta patología).

Actualmente se utilizan múltiples métodos de tratamiento: fisioterapia, administración de fármacos (sistémicos o intrarticulares) y técnicas quirúrgicas, pero cada uno de ellos tiene sus limitaciones [1].

En este artículo revisamos la evidencia del tratamiento farmacológico con paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos clásicos (AINE) e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa tipo 2 (COXIB).

Para ello hemos realizado una revisión bibliográfica de los estudios que evalúan el efecto de estos fármacos analgésicos en la artrosis mediante una búsqueda electrónica utilizando Google Scholar, Medline/PubMed y la base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas utilizando como criterios de búsqueda los siguientes términos: "osteoarthritis", "acetaminophen", "paracetamol", "COXIB", "NSAIDS", "nonsteroidal anti-inflammatory drugs", "topical therapies" y "cyclooxygenase-2 inhibitors".

Analizamos las opciones farmacológicas en distintos apartados valorando la eficacia/evidencia de cada uno de estos fármacos, seguridad, distintas vías de administración, asociación entre ellos, y eficacia respecto a otras opciones tanto farmacológicas como intervencionistas.

## PARACETAMOL EN ARTROSIS

### Introducción

El paracetamol (nombre internacional usado en Europa) y acetaminofén (nombre internacional usado en los EE. UU.) es el mismo compuesto derivado de su nombre químico: N-acetil-para-aminofenol y N-acetil-para-aminofenol [2].

Este fármaco se ha usado ampliamente como tratamiento de primera línea para el alivio de los síntomas en pacientes con artrosis [3], y durante muchos años se ha considerado un fármaco de primera línea de elección para el tratamiento de la artrosis.

### Mecanismo de acción

El paracetamol tiene propiedades analgésicas y antipiréticas de forma similar a los AINE, pero al contrario de ellos no posee actividad antiinflamatoria.

Aunque el paracetamol se descubrió hace más de 100 años (fue sintetizado por primera vez en 1878 por Morse a partir de su precursor la fenacetina [4] e introducido como antipirético/analgésico por Von Mering en 1893) su mecanismo de acción no se ha dilucidado hasta hace poco [5] y sigue siendo en gran parte desconocido [6].

Es un fármaco multidireccional y hay varias vías metabólicas involucradas en su acción analgésica y antipirética. El mecanismo de acción del paracetamol consiste en la inhibición de las ciclooxigenasas (COX-1, COX-2 y COX-3) y la participación en el sistema endocannabinoide y las vías serotoninérgicas. Además, el paracetamol influye en los canales de potencial de receptor transitorio (TRP) y los canales de potasio Kv7 dependientes de voltaje e inhibe los canales de calcio Cav3.2 de tipo T. También ejerce un impacto sobre la L-arginina en la vía de síntesis del óxido nítrico (NO). Sin embargo, no todos estos efectos se han confirmado claramente [7].

La acción central del paracetamol se ha confirmado con estudios de resonancia magnética funcional, donde se ha objetivado la alteración de las conexiones con la corteza cingulada anterior que sugiere un efecto central del paracetamol en áreas cerebrales que se sabe están asociadas con el dolor [8].

### Eficacia

El paracetamol tiene un efecto analgésico menor en el uso crónico de lo que se pensaba anteriormente [9]. De hecho, se ha cuestionado la evidencia de su efectividad, en particular en el tratamiento analgésico de la lumbalgia y la artrosis [10].

Las guías clínicas disponibles publicadas antes del año 2019 recomendaban el paracetamol como agente de primera línea en el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera, pero en una revisión Cochrane publicada el año 2015 [11], y posteriormente en otra revisión Cochrane publicada el año 2019 [12], los autores pidieron una revisión de esta recomendación al concluir que el paracetamol era ineficaz en el tratamiento del dolor lumbar y proporcionaba un beneficio mínimo a corto plazo para las personas con artrosis. El tratamiento a largo plazo no era mejor que el tratamiento con placebo para la mayoría de las personas, por lo que recomendaban el uso de paracetamol solo cuando las opciones farmacológicas fueran limitadas, pudiendo ser útil durante breves periodos de tiempo, de forma episódica [6].

Por otra parte, en una revisión de la seguridad de los tratamientos farmacológicos de la artrosis de rodilla y cadera [13], los autores concluyen que, teniendo en cuenta su baja eficacia relativa y su alto riesgo de complicaciones renales y cardiovasculares, no se debía recomendar la prescripción de paracetamol como tratamiento de primera línea para la artrosis.

Revisando las últimas guías clínicas disponibles vemos que:

1. La guía clínica publicada el año 2019 [14] por la American College of Rheumatology/Arthritis Foundation hace una recomendación débil del paracetamol en los pacientes con artrosis

de rodilla, cadera y/o mano basándose en un metanálisis publicado el año 2017 que concluye que el paracetamol en monoterapia no es eficaz [15], remarcando la necesidad de un control regular de la hepatotoxicidad y no sobrepasar los tres gramos diarios.

2. La guía [16] publicada por la OARS (Osteoarthritis Research Society International) recomienda el paracetamol con niveles de evidencia 4A y 4B (especificando que durante mucho tiempo se ha considerado un pilar del tratamiento de la artrosis) para, sin concretar ningún fenotipo de artrosis o subgrupo de comorbilidad, la evidencia del metanálisis actualizado sugiere que tiene poca o ninguna eficacia en personas con artrosis, con la posibilidad de hepatotoxicidad.
3. En las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el manejo de pacientes afectados con gonartrosis y coxartrosis [17] no se realiza una revisión exhaustiva de los distintos tratamientos farmacológicos.

Pero, en una revisión MBE publicada en 2019 [3], respondiendo a la petición de revisión realizada desde la Cochrane, argumentan que la revisión Cochrane no informó de los datos sobre la proporción de participantes que confirmaron una mejoría en los síntomas del dolor y que el paracetamol tuvo beneficios estadísticamente significativos para el dolor y la función física (a pesar de no alcanzar los umbrales de MCID diferencia mínima clínicamente importante) que hacen que, junto con su buen perfil de daños, concluyan que el paracetamol no debe descartarse como uno de los tratamientos de primera línea para el manejo del dolor en la artrosis.

Además, aunque si bien las revisiones sistemáticas recientes sugieren que el uso de paracetamol a corto plazo es ineficaz para la artrosis, existe una escasez de literatura que investigue el éxito del tratamiento analgésico continuo en combinación con ejercicio para el tratamiento del dolor de la artrosis [18]. En este sentido, un estudio prospectivo publicado en 2019 realizado en sujetos ancianos (n = 5429) concluyó que “a pesar de la polifarmacia y la polimorbilidad”, el paracetamol sigue siendo un analgésico de primera línea para controlar el dolor [19].

### Efectos secundarios

El paracetamol ha sido muy utilizado, entre otras razones, por su aparente inocuidad respecto a los AINE u opiáceos, pero múltiples artículos lo cuestionan.

En una revisión bibliográfica sistemática de estudios observacionales (dada la ausencia de ensayos a largo plazo) publicada el año 2014 [6] se alertó sobre el grado considerable de toxicidad asociado con el uso de paracetamol entre la población adulta en general, especialmente en el extremo superior de las dosis analgésicas estándar y la presencia de efectos secundarios similares a los AINE, incluidos los efectos gastrointestinales, cardiovasculares y renales. A nivel respiratorio los ensayos clínicos son limitados, pero parecen proporcionar la tranquilidad de que el paracetamol es seguro de usar en pacientes con asma [20].

A nivel cardiovascular, la administración prolongada de dosis altas de paracetamol conlleva el riesgo de reacciones adversas típicas de los inhibidores de la COX-2 (COXIB) como hipertensión, infarto de corazón o insuficiencia renal como resultado de una inhibición selectiva periférica de la COX-2 [2]. Respecto a la hipertensión en concreto, los estudios son relativamente escasos en comparación con los de los AINE [4] y los resultados son contradictorios, aunque sugieren que el uso prolongado de paracetamol aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión.

A nivel gastrointestinal, la intoxicación por paracetamol es la principal causa de hepatotoxicidad aguda grave en el Reino Unido [21], pero los efectos del uso crónico sobre el sistema gastrointestinal eran menos conocidos; de hecho la “seguridad” a nivel gastrointestinal era una de las ventajas clásicas respecto a los AINE. Actualmente algunos estudios sugieren un aumento en las tasas de efectos adversos a nivel gastrointestinal con el uso crónico de paracetamol.

Si se analiza la incidencia de hemorragia gastrointestinal parece que cuando se toma regularmente en dosis superiores a 2-3 g al día (es decir, en dosis diarias que normalmente se observan en el uso crónico) existe un riesgo significativo de hemorragia gastrointestinal con paracetamol, y que este efecto es aditivo cuando se combina con AINE [4].

Respecto a la hepatotoxicidad crónica no parece haber evidencia de que el tratamiento terapéutico continuado con paracetamol cause hepatotoxicidad, ni en individuos sanos ni en pacientes con enfermedad hepática crónica, con la excepción de aquellos en mal estado nutricional [22,23].

En una publicación del año 2018 donde se revisan los efectos secundarios a largo plazo del paracetamol [4] señalan las dos complicaciones en las que la evidencia es más concluyente: la hipertensión y la hemorragia gastrointestinal (con efecto aditivo cuando se combina con AINE). Esto puede ser particularmente importante en pacientes con angina o hipertensión preexistente. Al considerar la prescripción de paracetamol en el contexto crónico, sería prudente considerar estos efectos adversos (además de la hepatotoxicidad).

Una revisión publicada en *Drugs* el año 2019 [21] concluye que las personas con dolor crónico pueden usar paracetamol durante muchos años y que los únicos datos de seguridad relevantes se derivan de estudios observacionales con sus problemas concomitantes, incluido el sesgo de selección (participantes no seleccionados al azar) y el sesgo de información (registro inexacto de medicamentos, por ejemplo, algunos de los cuales pueden ser AINE). Actualmente, esta evidencia observacional sugiere un mayor riesgo de eventos adversos con el paracetamol, aunque los datos son difíciles de interpretar y el paracetamol sigue siendo más seguro que los AINE.

### Conclusión

El beneficio analgésico del paracetamol en el dolor articular por artrosis es incierto; dadas las alternativas, se podría plantear su prescripción aunque de manera cuidadosa. Por esta razón, el paracetamol podría verse como la opción “menos peor”, lo que probablemente

significa que podría seguir siendo, al menos por ahora, el analgésico de primera línea de elección [21], pero su mantenimiento de manera crónica tendría que justificarse por el efecto beneficioso junto a una vigilancia clínica adecuada de los efectos secundarios.

## AINE Y COXIB EN ARTROSIS

### Introducción

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la artrosis.

Se caracterizan por inhibir en diversas proporciones las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Los fármacos COX-2 selectivos (COXIB) reducen los efectos secundarios asociados con la inhibición de COX-1 (efectos secundarios a nivel gastrointestinal y renal por disminución de PGE<sub>2</sub>), aunque aumentan los efectos secundarios a nivel cardiovascular (por la disminución de síntesis de PGI<sub>2</sub>).

El descubrimiento de inhibidores selectivos de la COX facilitó la individualización de la terapia para el paciente al elegir el inhibidor selectivo apropiado, según el efecto clínico deseado y los efectos secundarios relacionados, como los factores de riesgo gastrointestinal y cardiovascular [7].

### Mecanismo de acción

Los mecanismos de acción de los AINE incluyen efectos tanto periféricos como centrales. De forma periférica, los AINE inhiben la actividad de las enzimas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2, lo que conduce a una disminución de la síntesis de prostaglandinas y produce analgesia. A nivel de sistema nervioso central los AINE también tienen el efecto adicional de aumentar los niveles de serotonina [24].

Existe una variabilidad interindividual en la eficacia analgésica de los AINE, aunque no se conocen bien los mecanismos que subyacen a la misma [25]. En un estudio publicado para valorar la distinta eficacia de los AINE se concluye que existe una heterogeneidad sustancial interindividual en la activación de la inflamación, del sistema prostanoide. Una activación menos pronunciada se asocia con un alivio del dolor insuficiente con ibuprofeno solo y la necesidad de una intervención terapéutica adicional, como un analgésico opioide.

En el contexto del tratamiento de la artrosis debemos conocer que los AINE no solo tienen efecto analgésico, también pueden tener efecto condroprotector [1]. El ácido acetilsalicílico con una dosis de 300 mg/día tiene el potencial de reducir la pérdida de cartílago de la meseta tibial medial en la gonartrosis, aunque se necesitan más ensayos clínicos para demostrar la propiedad modificadora de la enfermedad en las lesiones del cartílago. El naproxeno regula al alza la diferenciación condrogénica de las células madre mesenquimales humanas por las vías de señalización de proteínas relacionadas con el erizo indio y la hormona paratiroidea/hormona paratiroidea. El etodolaco inhibe la apoptosis inducida por TNF- $\alpha$  en cultivos de condrocitos articu-

lares. El celecoxib disminuye MMP-1, MMP-13, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> y aumenta la síntesis de proteoglicanos, pero un ensayo clínico ha concluido que cuatro semanas de celecoxib 200 mg no tienen ningún efecto sobre la progresión de las lesiones del cartílago [26].

### Eficacia

A destacar en la valoración de la eficacia analgésica que los AINE tópicos y orales son igualmente eficaces en el tratamiento de la artrosis localizada [26] y que, en general, ningún AINE ha demostrado ser superior a otro siendo la eficacia de los AINE tradicionales similar a los COXIBS [27].

Parar valorar la eficacia nos basaremos en las últimas guías clínicas publicadas:

1. *Guía de la Osteoarthritis Research Society International* [16] en artrosis de rodilla, cadera y poliarticular.
  - AINE tópicos tanto en artrosis de rodilla como poliarticular (en este último caso teniendo en cuenta el número de articulaciones) y valorando en todos los casos el uso concomitante de AINE. La dosis total de AINE en la aplicación tópica en una articulación es sustancialmente menor que la dosis oral recomendada del mismo fármaco, por lo que los efectos adversos de los AINE tópicos fueron mínimos y leves. Los AINE tópicos, por lo tanto, se recomiendan para pacientes con artrosis de rodilla con comorbilidades gastrointestinales o cardiovasculares y para pacientes con fragilidad por las mismas razones descritas anteriormente.
  - AINE vía oral: recomendados en artrosis de rodilla, cadera o poliarticular. En personas con artrosis sin comorbilidad asociada se recomienda el uso de AINE no selectivos, preferiblemente con la adición de un inhibidor de la bomba de protones (IBP). Para las personas con comorbilidades gastrointestinales recomiendan los inhibidores selectivos de la COX-2 y los AINE no selectivos en combinación con un IBP porque tienen un perfil de seguridad gastrointestinal superior a los AINE no selectivos. No recomiendan AINE de ninguna clase en pacientes con enfermedades cardiovasculares ni en pacientes frágiles, aunque presentan una Declaración de Buenas Prácticas Clínicas que especifica que cuando se elige un AINE para el tratamiento de pacientes en riesgo (incluidos los pacientes con fragilidad), debe ser el que ofrezca perfiles de seguridad más favorables, utilizándolo a la dosis más baja posible durante el menor tiempo posible.
2. Según la *Guía Clínica de American College of Rheumatology/Arthritis* [14] del año 2019 para artrosis de rodilla, cadera y manos:
  - Los AINE tópicos son fuertemente recomendados para artrosis de rodilla y de manos.
  - Los AINE orales se recomiendan encarecidamente para pacientes con artrosis de rodilla, cadera y/o mano, estableciendo los AINE orales como la medicación inicial de elección en el

tratamiento de la artrosis, independientemente de su localización anatómica, teniendo en cuenta que las dosis deben ser lo más bajas posible y el tratamiento con AINE debe continuarse durante el menor tiempo posible.

3. En las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el manejo de pacientes afectados con gonartrosis y coxartrosis [17], no se realiza una revisión exhaustiva de los distintos tratamientos farmacológicos.
4. En las recomendaciones de EULAR para el tratamiento de la artrosis de manos [28] se prefieren los tratamientos tópicos a los sistémicos por razones de seguridad. Los AINE tópicos son el tratamiento de elección. Los analgésicos, en particular los AINE, deben considerarse durante un periodo limitado para aliviar los síntomas.

## Seguridad

Todos los AINE se asocian en mayor o menor grado a efectos secundarios a nivel cardiovascular y gastrointestinal, por lo que deben usarse durante el mínimo tiempo posible a la menor dosis posible [27].

En un artículo de revisión de la seguridad del tratamiento de la artrosis [13] concluyen que las complicaciones gastrointestinales más altas se informaron para el diclofenaco. El ibuprofeno tuvo las mayores complicaciones renales, mientras que celecoxib tuvo el mayor riesgo cardiovascular. Los resultados muestran que el tratamiento médico de la artrosis de cadera y rodilla, en particular con fármacos antiinflamatorios no esteroides, puede conllevar una mayor mortalidad en comparación con la cirugía.

En pacientes con múltiples comorbilidades, los regímenes que contienen naproxeno e ibuprofeno son más eficaces y rentables en el manejo del dolor por artrosis que los opioides, celecoxib o el tratamiento estándar [29].

En un metanálisis [30] publicado de diferentes dosis de AINE o paracetamol para la artrosis de cadera o rodilla, los AINE son superiores al paracetamol para el dolor osteoartítico. Este metanálisis en red de AINE para el dolor osteoartítico y la función física, demuestra la superioridad de los AINE en comparación con el paracetamol y sugiere que el diclofenaco es la terapia más eficaz.

Si comparamos distintos tipos de AINE y COXIB [31], una revisión Cochrane del año 2017 que revisa el efecto del celebrex en la artrosis indican que celecoxib es levemente mejor que el placebo y que ciertos AINE para aliviar el dolor y mejorar la función física, pero no hay certeza de que los perjuicios entre el celecoxib, el placebo y otros AINE sean diferentes debido al riesgo de sesgo y la evidencia de baja calidad de muchos resultados.

En cuanto a la seguridad y eficacia comparativa de distintos AINE, nos referiremos al metanálisis publicado en *Lancet* el año 2017 [32] con resultados sólidos de que el diclofenaco 150 mg/día es el AINE más eficaz disponible en la actualidad, en términos de mejorar tanto el dolor como la función. El diclofenaco en la dosis máxima diaria de 150 mg/día es más eficaz para el tratamiento del dolor y la discapacidad física en la artrosis, y es superior a las dosis máximas de los AINE de uso frecuente, incluidos ibuprofeno, naproxeno y cele-

coxib. El etoricoxib a la dosis máxima de 60 mg/día es tan eficaz como el diclofenaco 150 mg/día para el tratamiento del dolor, pero sus estimaciones del efecto sobre la discapacidad física son imprecisas. Además, etoricoxib no es tan accesible como el diclofenaco porque tiene autorización de comercialización en menos países. Etoricoxib 90 mg/día está por encima de las dosis diarias máximas aprobadas; podría ser más eficaz para el tratamiento del dolor, pero las estimaciones son imprecisas. No obstante, en vista del perfil de seguridad se debe individualizar la decisión.

En vista de los efectos secundarios de los AINE y la duración del tratamiento en casi todos los ensayos incluidos en este análisis, se debe dar preferencia al uso de AINE tópicos y al uso intermitente a corto plazo de AINE orales en dosis de moderadas a máximas, sobre las dosis fijas a largo plazo.

## CONCLUSIÓN

Dado que el tratamiento farmacológico de la artrosis con paracetamol y AINE está limitado por su relativa eficacia y los efectos secundarios cuando se usa crónicamente, creemos que es esencial el manejo multidisciplinar de la misma, introduciendo el ejercicio [33], el manejo intervencionista y el uso combinado con otras opciones farmacológicas de otros grupos (por ejemplo, sulfato de glucosamina) [34] dentro de un plan terapéutico integral. Es necesario, dado el carácter crónico de la artrosis (actualmente no disponemos de tratamiento curativo) ir proporcionando distintas opciones a lo largo del curso de la enfermedad. Debemos adaptarnos a las limitaciones funcionales que provoca y a la comorbilidad del paciente que a lo largo de los años también va variando.

Con el manejo de distintas opciones de manera combinada podemos conseguir aumentar la eficacia del paracetamol, AINE y COXIB, disminuyendo las dosis y el tiempo de tratamiento, mejorando así su perfil de seguridad y eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Oltean-Dan D, Baciut M, Baciut G, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev.* 2019;51(4):498-523. DOI: 10.1080/03602532.2019.1687511.
2. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71(1):11-23.
3. Onakpoya IJ. Paracetamol as first line for treatment of knee and hip osteoarthritis. *BMJ Evid Based Med.* 2020;25(1):40. DOI: 10.1136/bmjebm-2019-111213.
4. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(10):2218-30. DOI: 10.1111/bcp.13656.
5. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009;12(1):269-80.
6. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, Latchem S, Constanti M, Miller P, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206914.

7. Przybyła GW, Szychowski KA, Gmiński J. Paracetamol - An old drug with new mechanisms of action. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020. DOI: 10.1111/1440-1681.13392.
8. De Coster O, Forget P, De Mey J, Van Schuerbeek P, Poelaert J. Identification of the cerebral effects of paracetamol in healthy subjects: an fMRI study. *Br J Pain*. 2020;14(1):23-30. DOI: 10.1177/2049463719854483.
9. McCrae JC, Morrison EE, MacIntyre IM, Dear JW, Webb DJ. Long-term adverse effects of paracetamol - a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(10):2218-30. DOI: 10.1111/bcp.13656.
10. Price C. NICE forced into U-turn on advice to avoid paracetamol in osteoarthritis [Internet]. *Pulse Today*. (consultado el 8 de enero de 2018). Available at <http://www.pulsetoday.co.uk/clinical/more-clinical-areas/musculoskeletal/nice-forced-into-u-turn-on-advice-to-avoid-paracetamol-in-osteoarthritis/20005837.article>
11. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225. DOI: 10.1136/bmj.h1225.
12. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD013273. DOI: 10.1002/14651858.CD013273.
13. Aweid O, Haider Z, Saed A, Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2018;26(3):2309499018808669. DOI: 10.1177/2309499018808669.
14. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. DOI: 10.1002/acr.24131.
15. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
16. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
17. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. Doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662.
18. Lee K, Cooke J, Cooper G, Shield A. Move it or Lose it. Is it Reasonable for Older Adults with Osteoarthritis to Continue to Use Paracetamol in Order to Maintain Physical Activity? *Drugs Aging*. 2017;34(6):417-23. DOI: 10.1007/s40266-017-0450-1.
19. Girard P, Sourdret S, Cantet C, de Souto Barreto F, Rolland Y. Acetaminophen Safety: Risk of Mortality and Cardiovascular Events in Nursing Home Residents, a Prospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(6):1240-7. DOI: 10.1111/jgs.15861.
20. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Zeffler SJ, et al. Acetaminophen versus ibuprofen in young children with mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2016;375(7):619-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1515990.
21. Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of Paracetamol in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):7-14. DOI: 10.1007/s40266-019-00658-9.
22. Watelet J, Laurent V, Bressenot A, Bronowicki JP, Larrey D, Peyrin-Biroulet L. Toxicity of chronic paracetamol ingestion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(11-12):1543-6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03503.x.
23. Bretherick AD, Craig DG, Masterton G, Bates C, Davidson J, Martin K, et al. Acute liver failure in Scotland between 1992 and 2009; incidence, aetiology and outcome. *QJM*. 2011;104(11):945-56. DOI: 10.1093/qjmed/hcr098.
24. Majeed MH, Sherazi SAA, Bacon D, Bajwa ZH. Pharmacological Treatment of Pain in Osteoarthritis: A Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(12):88. DOI: 10.1007/s11926-018-0794-5.
25. Theken KN, Hersh EV, Lahens NF, Lee HM, Li X, Granquist EJ, et al. Variability in the Analgesic Response to Ibuprofen Is Associated With Cyclooxygenase Activation in Inflammatory Pain. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(3):632-41. DOI: 10.1002/cpt.1446.
26. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC076-EF.
27. Lanás A, Benito P, Alonso J, Hernández-Cruz B, Barón-Esquívias G, Pérez-Aisa A, et al. Recomendaciones para una prescripción segura de antiinflamatorios no esteroideos: documento de consenso elaborado por expertos nominados por 3 sociedades científicas (SER-SEC-AEG). *Reumatol Clin*. 2014;10(2):68-84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004.
28. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
29. Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, et al. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(3):409-18. DOI: 10.1016/j.joca.2015.10.006.
30. Rasmussen S. NSAIDs are superior to paracetamol for osteoarthritic pain and function in a network meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2018;23(1):40-1. DOI: 10.1136/ebmed-2017-110878.
31. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5(5):CD009865. DOI: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
32. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
33. Lee K, Cooke J, Cooper G, Shield A. Move it or Lose it. Is it Reasonable for Older Adults with Osteoarthritis to Continue to Use Paracetamol in Order to Maintain Physical Activity? *Drugs Aging*. 2017;34(6):417-23. DOI: 10.1007/s40266-017-0450-1.
34. Tenti S, Giordano N, Mondanelli N, Giannotti S, Maheu E, Fioravanti A. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(6):1161-72. DOI: 10.1007/s40520-019-01305-4.



## ***Opioides en la artrosis*** *Opioids in osteoarthritis*

J. Tornero Molina

*Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Guadalajara. Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid, España*

### **ABSTRACT**

Osteoarthritis (OA) rank highly among global causes of disability and chronic pain. OA is also responsible for substantial health and societal costs, both directly and as a consequence of impaired work productivity and early retirement. Despite numerous efforts, treatments to palliate the impact of the disease have not reached a threshold of efficacy. We review the utility of opioids for the treatment of pain due to OA. Opioids provide no clinically relevant pain relief in the short- and intermediate-term for osteoarthritis pain. They provide a clinically relevant reduction in disability in the short but not in the intermediate term. The short- and intermediate-term tolerability of opioids is low. Therefore, opioids have a limited role in the management of OA pain in selected patients.

**Key words:** Osteoarthritis, opioids, pain.

### **RESUMEN**

La artrosis (OA) es una de las principales causas de discapacidad y dolor crónico. La OA es también responsable de un sustancial coste sociosanitario, tanto directo como por la pérdida de productividad laboral e invalidez. A pesar de numerosos esfuerzos, los tratamientos para mitigar el impacto de esta enfermedad no han alcanzado el umbral deseable de eficacia. Revisamos la utilidad de los opioides para la terapia del dolor de la OA. Los opioides proporcionan un alivio clínicamente poco relevante del dolor en el corto y medio plazo. Pueden mejorar la capacidad funcional a corto, pero no a medio plazo. La tolerabilidad a estos agentes es baja. Por lo tanto, los opioides juegan un papel limitado en el manejo del dolor por la OA en un reducido grupo de pacientes.

**Palabras clave:** Artrosis, opioides, dolor.

### **INTRODUCCIÓN**

La artrosis es una enfermedad articular caracterizada por degeneración y pérdida del cartilago hialino articular y el fibrocartilago de meniscos y discos intervertebrales, junto con cambios reactivos en el hueso subcondral, proliferación ósea marginal, fibrosis capsular y episodios intercurrentes de sinovitis. La artrosis es la artropatía más frecuente en el adulto y una de las enfermedades con mayor prevalencia en la raza humana [1]. El estudio EPISER 2016 [2,3] estableció que la artrosis sintomática afecta al 29,35 % de la población adulta española; la artrosis de cadera al 5,13 %, la de manos al 7,73 %, la de rodilla al 13,83 % y la de columna lumbar al 15,52 %.

La artrosis produce dolor, discapacidad, pérdida de jornadas laborales y de ingresos económicos, así como un gran sufrimiento físico y psíquico a las personas que la padecen [4-7]. En ausencia de tratamiento médico curativo, el objetivo que se persigue es el alivio sintomático del proceso, algo desgraciadamente no siempre fácil de conseguir. Existen numerosas guías de práctica clínica para el tratamiento de las artrosis desarrolladas por organizaciones científicas. Entre ellas se incluyen las del American College of Rheumatology y la Arthritis Foundation [8], la de la European League Against Rheumatism [9,10], de la Osteoarthritis Research Society International [11], y la del National Institute for Health and Care Excellence [12].

Sin embargo, a pesar de toda la información y consejos incluidos en las mismas, con base en la evidencia científica y la opinión de expertos, es importante reseñar que desgraciadamente el efecto global y los resultados obtenidos con la aplicación de estas distan mucho de ser satisfactorios. Menos del 50 % de los pacientes con artrosis reúnen criterios de cuidado óptimo, cifra inferior a la de otras condiciones crónicas como la diabetes o la osteoporosis [13]. Los dominios en los que el cuidado de la artrosis es peor incluyen el tratamiento farmacológico y no farmacológico, con una idoneidad de tan solo el 40 %.

Los fármacos opioides forman parte de la escalera analgésica de la OMS (diseñada inicialmente para el dolor oncológico), siendo introducidos como tratamiento del dolor crónico no maligno en la década de los años 80 del siglo pasado. A raíz de esto, en los últimos 30 años, el mundo ha presenciado un aumento progresivo en el consumo de estos fármacos. Entre los años 1985 y 1994, el consumo de opioides en España se multiplicó por 10; la dosis diaria definida por millón de habitantes pasó de ser 94,7 a 1023,9 [14]. Entre 2007 y 2014, el 17 % de los sujetos con artrosis de EE. UU. recibía opioides [15]; en 2014 el 30 % de las prescripciones a largo plazo de opioides en Alemania se dirigían al tratamiento sintomático de la artrosis [16].

No obstante, hoy en día existe una gran controversia sobre la verdadera utilidad de los opioides en el tratamiento prolongado del dolor crónico no oncológico, como es el de la artrosis [17]. De esta manera asistimos a la así conocida como "epidemia de opioides" o "crisis de los opioides". Consiste esta en la detección, en EE. UU., de un incremento en la prescripción de estos agentes terapéuticos con abuso de los mismos. Todo esto hace necesario clarificar cuál es el verdadero papel y beneficio que aportan los fármacos opioides al tratamiento del dolor por artrosis [18].

El objetivo de esta revisión narrativa es aclarar la eficacia y seguridad de los fármacos opioides en la terapia de la artrosis, en base a la literatura existente, con el fin último de demostrar si realmente tienen utilidad clínica. Dicho beneficio clínico debe ser valorado en contraposición al riesgo de padecer sus efectos adversos y, en concreto, al riesgo de desarrollar adicción a los mismos. Así, se podrá conocer el peso que deben tener realmente estos fármacos en la práctica clínica.

## EFICACIA DE LOS OPIOIDES EN EL DOLOR POR ARTROSIS

Una revisión sistemática (RS) y metanálisis (MA) reciente ha evaluado la eficacia, tolerabilidad y seguridad de los opioides comparándola con placebo, en el dolor crónico por la artrosis [19]. Los autores realizaron una búsqueda sistemática en Clinicaltrials.gov, Central, Medline y PsycINFO desde octubre de 2013 hasta julio de 2019. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que compararan opioides con placebo, de al menos cuatro semanas de observación. Las variables primarias de desenlace analizadas fueron: alivio del dolor igual o mayor del 50 %, discapacidad, tolerabilidad y seguridad. La estimación del efecto de cada intervención se evaluó: a) para las variables

continuas mediante diferencia estandarizada de las medias (con intervalos de confianza al 95 %) y b) para las variables dicotómicas, a través de la diferencia de riesgos. Para clasificar el tamaño del efecto se considera (en una diferencia estandarizada de las medias) que este es pequeño cuando es 0,2, mediano si es mayor de 0,2 y menor de 0,5 y grande cuando ronda el valor de 0,8.

Se revisaron un total de 22 estudios con 8942 sujetos incluidos. Ocho estudios evaluaron la oxycodona, seis trabajos el tramadol; se recogieron dos estudios para cada uno de los siguientes fármacos: buprenorfina, hidromorfona, morfina y tapentadol. Finalmente hubo un estudio de codeína, fentanilo y oximorfona para el análisis. La mayoría de los ensayos utilizaron preparaciones de liberación retardada de los opioides; un estudio empleó morfina de liberación rápida. Los pacientes incluidos presentaban artrosis de cadera y/o rodilla. En 17 estudios se excluyeron sujetos con antecedentes de trastornos mentales y abuso actual o pasado de drogas. La calidad de los estudios analizados es baja o muy baja.

Utilizando métodos de imputación, los autores concluyen que los opioides no aportan beneficios significativos frente a placebo en orden a la reducción igual o mayor de un 50 % del dolor por artrosis. Se detecta una reducción clínicamente relevante de la discapacidad a corto plazo, pero no en los estudios con seguimiento intermedio o prolongado. Tampoco se considera relevante la proporción de pacientes que reducen la intensidad media de su dolor o que refieren encontrarse mejor o mucho mejor con el tratamiento con opioides. Frente a placebo no se detecta diferencia en la aparición de acontecimientos adversos graves, aunque la tolerabilidad de los opioides es peor.

Dos estudios de tapentadol [20,21], incluidos en esta RS y MA, en artrosis de rodilla y/dolor lumbar crónico encuentran, frente a placebo, una reducción media de la intensidad del dolor de 0,56 unidades (IC 95 %: 0,20 a 0,92) con un riesgo incrementado de abandono por efectos adversos de 1,36 (IC 95 %: 1,13 a 1,64) [22].

Solo 2 de los 22 estudios analizados investigaron la existencia previa de conductas sospechosas de abuso de drogas y no encontraron hallazgos de adicción en opioides de prescripción [19]. Sin embargo, los mismos autores se sorprenden de la escasa monitorización sistemática previa del riesgo de adicción, cuando el peligro de abuso con estos fármacos era conocido en EE. UU. desde el año 2000 [23].

Bialas y cols. han realizado otra RS y MA para evaluar la eficacia, aceptabilidad y seguridad del tratamiento a largo plazo con opioides en el dolor crónico no maligno, incluyendo la artrosis [24]. Interrogaron a las bases de datos (Clinicaltrials.gov, central y Medline) hasta junio de 2019, analizando las extensiones abiertas de duración igual o superior a 26 semanas de ensayos clínicos previos con una duración igual o superior a 2 semanas. Estudiaron los datos continuos con la diferencia estandarizada de las medias y los categóricos con tasas de frecuencia. Recogieron información de 15 estudios con 3590 participantes. La duración de los estudios oscilaba entre 26 y 156 semanas y su calidad era muy baja. Los individuos analizados padecían artrosis, dolor

lumbar y dolor neuropático. Solo el 31,1 % de los sujetos randomizados basalmente terminaron el periodo de observación abierto. La diferencia estandarizada de las medias para el cambio en la intensidad del dolor entre el final del periodo doble-ciego y el final del periodo de la extensión abierta fue de 0,06 [-0,03, 0,15] y para la función física de -0,12 [-0,24, 0,00]. El 14,1 % de los pacientes abandonaban el tratamiento por efectos adversos; en el 6,3 % se trataba de acontecimientos adversos graves. Se detectó utilización inadecuada y conducta aberrante hacia el opioide en el 2,7 % de los casos.

Los autores concluyen que en el contexto de estos estudios de extensión abierta los opioides mantienen su eficacia de reducción del dolor y la discapacidad, aunque la tasa de supervivencia de los tratamientos es baja. Se podría, por ello, en la opinión de este grupo de investigación, considerar (para pacientes que en tratamientos a corto plazo hubieran experimentado mejoría) prolongar a largo plazo la terapia con estos agentes terapéuticos. Sin embargo, esto exigiría una minuciosa selección de los casos y una monitorización y seguimiento estrechos.

Sicras-Mainar y cols. [25] estudiaron la carga de la enfermedad y sus costes en pacientes con dolor moderado a severo por artrosis, refractario al tratamiento convencional, en el sistema nacional de salud español. Realizaron un estudio longitudinal retrospectivo, de práctica real, no intervencionista. Incluyeron pacientes de edad igual o superior a 18 años con dolor crónico moderado-severo por artrosis que no respondía a los cuidados estándar con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) combinados con opioides. La carga de la enfermedad se evaluó midiendo la analgesia, la función cognitiva, las actividades básicas de la vida diaria, la gravedad y la frecuencia de las comorbilidades y la mortalidad por cualquier causa. Se determinaron los costes por la utilización de los cuidados sanitarios y los relacionados (precios de 2018).

Se analizaron 13.317 casos, con una edad media de 68,9 años. El 71,3 % eran mujeres; el 58,1 % no habían respondido a AINE con opioides débiles y el 41,9 % eran refractarios a la combinación de AINE + opioides fuertes. La media de comorbilidades fue de 2,9. El dolor disminuyó en 0,9 puntos y la función cognitiva en 2,2 puntos; la dependencia empeoró en 0,4 puntos a lo largo de un periodo de tratamiento de 188,6 días tratados con AINE seguidos por 400,6 días en los que recibieron opioides. La tasa de mortalidad ajustada fue mayor en los pacientes con artrosis que tomaban AINE + opioides fuertes (hazard ratio: 1,44, 1,26-1,63,  $p < 0,001$ ). El coste a 4 años de los cuidados de salud fue de 7350 euros por paciente y fue más alto en aquellos que tomaron opioides fuertes frente a los que recibieron opioides débiles (9886 € vs. 5519 €,  $p < 0,001$ ). El coste de la analgesia (16 % del coste total, 70, 2% por opioides) fue mayor con los opioides fuertes que con los débiles (19,6 % vs. 11,3 %,  $p < 0,001$ ).

Los autores concluyen que, en la práctica clínica habitual en España, los pacientes con dolor crónico moderado a severo por artrosis rebelde al tratamiento estándar con AINE + opioides describen reducciones muy modestas en la intensidad del dolor, mientras que presentan una considerable carga de comorbilidades,

deterioro cognitivo y nivel de dependencia. Los costes sanitarios se ven incrementados significativamente para el sistema nacional de salud, especialmente por la combinación de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides.

Megale y cols. [26] han estudiado también, mediante MA, la eficacia de los opioides para reducir la intensidad del dolor y para mejorar la capacidad funcional de los pacientes con dolor musculoesquelético, buscando la asociación de estas variables con la dosis diaria empleada y con la duración del tratamiento. Las Tablas I y II exponen sus principales resultados. Los autores concluyen que, en la población analizada (edad media = 60 años) los analgésicos opioides tienen un efecto pequeño en la disminución de la intensidad del dolor (diferencia estandarizada de medias = -0,27; IC 95 % = -0,33 a -0,20) y en la mejoría de la capacidad funcional (diferencia estandarizada de las medias = -0,27, IC 95 % = -0,36 a -0,18). Este efecto no se relaciona con la dosis diaria ni con la duración del tratamiento. La probabilidad de presentar acontecimientos adversos es tres veces mayor con los opioides (odds ratio = 2,94, IC 95 % = 2,33-3,72); la probabilidad de interrupción del tratamiento es cuatro veces mayor también con estos últimos analgésicos (odds ratio = 4,04, IC 95 % = 3,10-5,25). Estos resultados sugieren que en pacientes ancianos con dolor musculoesquelético el tratamiento con analgésicos opioides tiene solo un efecto leve sobre el dolor y la función, a costa de un mayor riesgo de presentar efectos adversos y discontinuación del tratamiento.

Un asunto importante para aclarar en el tratamiento de la artrosis es la eficacia comparada que presentan, en el alivio del dolor, diferentes grupos de analgésicos. Un metanálisis [27] realizó una metaregresión para estudiar las diferencias estadísticamente significativas entre diferentes tipos de fármacos a la hora de reducir la intensidad del dolor, basándose en 17 estudios. Los fármacos comparados fueron opioides leves (tramadol, tramadol-paracetamol), opioides fuertes (hidromorfona, oxycodona) y AINE (celecoxib, diclofenaco, naproxeno, piroxicam). Los resultados mostraron la inexistencia de diferencias clínicamente relevantes o estadísticamente significativas entre los tres grupos de fármacos ( $p = 0,22$ ). Sin embargo, se observó que los pacientes con niveles medios de dolor mayores, según el cuestionario WOMAC, respondieron con más cambios en la intensidad del dolor, siendo estos resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ). Del mismo modo, la reducción del dolor fue mayor en pacientes con artrosis de rodilla frente a los que la presentaban en la cadera ( $p < 0,01$ ).

Finalmente, Schaefer y cols. [28] revisaron mediante metanálisis 16 estudios, con un total de 6743 participantes; demostraron con significación estadística la superioridad de los opioides frente a placebo en la reducción del dolor crónico no tumoral, con los siguientes estadísticos: DME = -0,22, IC 95 % [-0,28; -0,17];  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 21$  %; calidad de la evidencia moderada. Sin embargo, no hubo superioridad en la reducción del 50 % del dolor. Por otro lado, sí que detectaron superioridad frente a placebo en causar fuertes mejorías del estado general de los pacientes ( $p = 0,002$ ) y en la mejoría de su capacidad funcional física

**TABLA I.**  
EFICACIA DE OPIOIDES FRENTE A PLACEBO. TAMAÑO DEL EFECTO

<i>N.º estudios (total de participantes)</i>	<i>Objetivo final</i>	<i>Resultados</i>
16 (4998)	Intensidad del dolor musculoesquelético	DME = -0,27 IC 95 % [-0,33 a -0,20]
13 (4565)	Intensidad del dolor debido a artrosis de rodilla o cadera	DME = -0,26 IC 95 % [-0,33 a -0,19]
2 (283)	Intensidad del dolor lumbar	DME = -0,34 IC 95 % [-0,59 a -0,09]
9 (2989)	Discapacidad funcional en pacientes con dolor musculoesquelético	DME = -0,27 IC 95 % [-0,36 a -0,18]
8 (2819)	Discapacidad funcional en casos de artrosis de cadera o rodilla	DME = -0,27 IC 95 % [-0,36 a -0,17]
1 (170)	Discapacidad funcional en casos de dolor lumbar	DME = -0,31 IC 95 % [-0,61 a -0,01]
6 (2478)	Calidad de vida – componente físico*	DM = -1,49 IC 95 % [-2,27 a -0,72]
5 (2123)	Calidad de vida – componente mental*	DM = 0,59 IC 95 % [-0,31 a 1,54]

DM: diferencia de medias. DME: diferencia de medias estandarizada. IC: intervalo de confianza.

\*Valorado mediante el cuestionario SF-36.

Modificado de referencia bibliográfica 26.

**TABLA II.**  
ASOCIACIÓN DE LA EFICACIA DE LOS OPIOIDES CON LA DOSIS DIARIA Y CON LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO (\*)

<i>N.º de estudios (total de participantes)</i>	<i>Objetivo final</i>	<i>Asociación con la dosis diaria de equivalentes de morfina</i>		<i>Asociación con la duración del tratamiento</i>	
		<i>Coefficiente de meta-regresión</i>	<i>Intervalo de confianza</i>	<i>Coefficiente de meta-regresión</i>	<i>Intervalo de confianza</i>
16 (4998)	Intensidad del dolor musculoesquelético	-0,6	IC 95 % [-0,14; 0,1] p = 0,107	-0,01	IC 95 % [-0,7; 0,19] p = 0,369
9 (2989)	Funcionalidad	-0,05	IC 95 % [-0,15; 0,05] p = 0,273	-0,02	IC 95 % [-0,01; 0,04] p = 0,128

\*Análisis de metaregresión, donde la correlación es menor cuanto más cercano a 0 sea el coeficiente y es mayor cuanto más cercano a 1. Con valores negativos se considera que la relación entre las variables estudiadas es inversa, mientras que será directa si se obtiene un valor positivo.

Modificado de referencia bibliográfica 26.

( $p < 0,00001$ ), siendo discutible el tamaño del efecto en este último caso.

Hasta la fecha no tenemos disponible ningún ensayo clínico randomizado (ECR) en el que se hayan realizado comparaciones directas ("head to head") y son escasa también las RS y MA en red que evalúen en

paralelo todas las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento del dolor en la artrosis. Una RS ya mencionada que incluyó ECR de al menos 8 semanas de duración con fármacos AINE (27 ramas de tratamiento) y opioides (14 ramas de tratamiento) encontró que los AINE y los opioides presentaban una

eficacia similar en el alivio del dolor [27]. Un estudio pragmático randomizado [29] de 12 meses, realizado en sujetos con lumbalgia crónica o artrosis de cadera o rodilla, no encontró ventajas significativas en la escalada a la terapia con opioides (estadio 1: morfina, hidrocodona/paracetamol, oxicodona liberación inmediata; estadio 2: morfina y oxicodona de liberación sostenida; estadio 3: fentanilo transdérmico) comparándola con una escalada terapéutica con medicación no opioide (estadio 1: paracetamol, AINE; estadio 2: medicación oral adyuvante y analgésicos tópicos; estadio 3: pregabalina, duloxetina, tramadol). Estas dos estrategias terapéuticas exhibían efectos similares en la reducción del dolor y la discapacidad, en la tolerabilidad y en la seguridad (incluyendo el potencial de abuso).

### TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES EN LA ARTROSIS

El MA de Smith y cols. [27] no detectó diferencias significativas entre opioides y placebo en cuanto a la aparición de acontecimientos adversos (AA) graves. Recogió 7 estudios (4694 participantes) en los que se analizaron los casos mortales secundarios al tratamiento. En el grupo experimental falleció un paciente de 2752, frente a 4 fallecidos de 1942 en el grupo control, por lo que la reducción del riesgo fue de 0,00 (IC 95 % [-0,00; 0,00];  $p = 0,88$ ;  $I^2 = 0\%$ ; calidad de la evidencia moderada).

Respecto a la tolerabilidad del tratamiento opioide frente a placebo, el MA ya citado de Schaefer [28] encontró que la tasa de abandono debida AA en el grupo tratado con opioides fue mayor que en el grupo control ( $p < 0,00001$ ), resultando un NNH de 5 (IC 95 % 4-6). Tampoco se demostró una diferencia significativa entre la aparición AA graves o eventos mortales entre el grupo control y el experimental.

La Tabla III expone los resultados obtenidos en cuanto a efectos adversos y abandono del tratamiento en el metanálisis de Megale [26]. Se considera, en la actualidad, que un 8 % de los pacientes con dolor crónico desarrollan adicción a los opioides, mientras que un 15-26 % participa del abuso o el mal uso de

estos fármacos [30]. Además, el 82 % de las muertes secundarias a sobredosis de opioides son accidentales o se relacionan con un uso inapropiado [17,31]. El abuso de opioides prescritos se relaciona también con la existencia concomitante de depresión o ansiedad. Aparece también relación causal con la tendencia a la catastrofización del dolor. La incidencia de abuso de estos fármacos se ve aumentada con la prescripción de opioides de liberación rápida en comparación con aquellos de liberación prolongada [26].

Kostev y cols. [32] evaluaron la persistencia de la terapia con opioides en una gran cohorte de pacientes ( $n = 32,158$ ) con dolor crónico no maligno. Al cabo de 1 año de seguimiento el 69 % había abandonado la medicación. La probabilidad de interrupción de la terapia se relacionaba con la enfermedad, la edad, y las comorbilidades y la depresión. Shcherbakova y cols. [33] estudiaron de forma retrospectiva una cohorte de 302 pacientes que iniciaron tratamiento con buprenorfina/naloxona para dolor crónico; y encontraron una adherencia del 40,4 % por año de seguimiento. La adherencia al tratamiento se incrementaba con la educación y la información del paciente; los pacientes más adherentes tenían menos ingresos hospitalarios [34].

### CONSIDERACIONES FINALES

Muchos estudios analizados se han realizado en centros de investigación. Son pocos los estudios, incluidos en estas RS y MA, desarrollados en el ámbito de la medicina de atención primaria (básicamente son estudios abiertos que no se incluyen en muchas de estas publicaciones analizadas previamente). En muchos ensayos clínicos se excluyen pacientes con patología orgánica mayor, edad avanzada y trastornos mentales. Sin embargo, la artrosis afecta a muchas de estas poblaciones.

Los estudios realizados se focalizan generalmente en artrosis de cadera o rodilla, probablemente porque son modelos clínicos de dolor artrósico poco contaminados, más fáciles de evaluar. Sería bueno ampliar el conocimiento a localizaciones también frecuentes de la artrosis como son los dedos de las manos, la acromioclavicular o la trapecio-metacarpiana del pulgar.

**TABLA III.**  
TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES

<i>N.º estudios (total de participantes)</i>	<i>Objetivo final</i>	<i>Resultados</i>
14 (4288)	Aparición de efectos adversos (mínimo 1)	OR = 2,94 IC 95 % (2,33 a 3,72)
22 (6368)	Abandono del tratamiento debido a efectos adversos	OR = 4,04 IC 95 % (3,10 a 5,25)
20 (5803)	Abandono del tratamiento debido a falta de eficacia	OR = 0,37 IC 95 % (0,29 a 0,47)

IC: intervalo de confianza. Nº: número. OR: odds ratio frente al comparador/placebo. Modificado de referencia bibliográfica 26.

Algunos estudios no describen claramente características de los pacientes tan importantes como la duración de los síntomas y el uso de medidas complementarias de tratamiento (fundamentalmente medidas físicas). Los resultados sobre la función articular se representan en forma de diferencia de medias, sin hacer una clara referencia a los cambios clínicamente relevantes.

Solo unos pocos trabajos analizan el efecto sobre el sueño, la dependencia física o la adicción. Finalmente, la mayoría de los estudios incluidos en estas RS y MA de ensayos clínicos no permiten obtener conclusiones de la eficacia y seguridad a largo plazo (más de 6 meses); se necesita complementar la información con la procedente de extensiones abiertas de los mismo, tal y como recomienda la Agencia Europea del Medicamento.

Los AINE y los opioides pueden proporcionar discretas reducciones del dolor y mejorar la capacidad funcional en los pacientes con artrosis, pero con un margen de tolerabilidad y seguridad que puede llegar a ser comprometido. Como ya hemos comentado anteriormente, Smith y cols. [27] encontraron que los AINE y los opioides ejercían un efecto similar sobre el alivio del dolor en la artrosis. Fuggle y cols. [35] recuerdan que existen problemas de seguridad y tolerabilidad en el uso de opioides para el tratamiento de la artrosis y defienden las recomendaciones internacionales que aconsejan su uso por periodos cortos de tiempo y después del fallo de otros analgésicos. Esta pauta y recomendación terapéutica puede proporcionar al paciente un grado aceptable de analgesia, sin afectar a la función cognitiva o las actividades básicas de la vida diaria.

Indicaciones potenciales para el uso de opioides en la artrosis podrían incluir: a) dolor severo y convincente, asociado a daño orgánico demostrable y avanzado; b) dolor severo refractario a otros tratamientos no farmacológicos y farmacológicos, en pacientes con y sin artroplastia; c) pacientes con contraindicaciones absolutas para el uso de fármacos AINE y/o reemplazamiento protésico articular; d) uso intermitente durante cortos periodos de tiempo para tratar crisis dolorosas intercurrentes. En estos casos, si se considerase indicada la terapia con opioides se utilizarán las dosis recomendadas por las guías más recientes sobre el uso prolongado de opioides en el dolor crónico no maligno. Según estas recomendaciones, el rango de dosis debería estar entre 90 [36-37] y 150 mg/día de morfina [36-38] o el equivalente para otro opioide. Al igual que con cualquier tratamiento la terapia con opioides, solo se debe mantener si existe un beneficio clínico con la misma (reducción significativa del dolor y/o de la discapacidad) y el perfil de tolerabilidad/seguridad del tratamiento son aceptables [39].

La última actualización de la Guía OARSI de tratamiento de la artrosis no recomienda el uso de opioides orales o transdérmicos en individuos con artrosis, debido a las alarmas internacionales recientemente emitidas por el riesgo de dependencia química asociada a estas medicaciones [11,40-41]. Este rechazo se fundamenta además en la evidencia de que su eficacia sobre los síntomas de la artrosis es limitada o irrelevante [27,29,42].

## CONCLUSIONES

La utilidad de los opioides fuertes en el alivio del dolor por cáncer está demostrada; sin embargo, es controvertida su eficacia en la mitigación del dolor no debido a neoplasia. Existen dudas sobre su utilidad a largo plazo y los efectos sobre la recuperación funcional en pacientes con artrosis, cuando se comparan con otros analgésicos. Los opioides presentan efectos adversos que pueden conducir a la suspensión del tratamiento por intolerancia; también pueden desencadenar dependencia en un porcentaje de casos. Por lo tanto, ante un sujeto con dolor por artrosis lo recomendable es individualizar su terapia analgésica adaptándola al tipo de pacientes y a la clase de dolor, evaluando reglada y sistemáticamente los beneficios y riesgos del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
2. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):90-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
3. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalence of Symptomatic Osteoarthritis in Spain: EPISER2016 Study. *Reumatol Clin*. 2020; S1699-258X(20)30023-1. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.01.008.
4. Hermans J, Koopmanschap MA, Bierma-Zeinstra SM, van Linge JH, Verhaar JA, Reijman M, et al. Productivity costs and medical costs among working patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(6):853-61. DOI: 10.1002/acr.21617.
5. Hunter DJ, Schofield D, Callander E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(7):437-41. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.44.
6. Le Pen C, Reygrobelle C, Gerentes I. Financial cost of osteoarthritis in France. The "COART" France study. *Jt Bone Spine*. 2005;72(6):567-70. DOI: 10.1016/j.jbspin.2005.01.011.
7. Kingsbury SR, Gross HJ, Isherwood G, Conaghan PG. Osteoarthritis in Europe: impact on health status, work productivity and use of pharmacotherapies in five European countries. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(5):937-47. DOI: 10.1093/rheumatology/ket463.
8. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, 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(4):465-74. DOI: 10.1002/acr.21596.
9. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):669-81. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.

10. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1125-35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202745.
11. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
12. NICE. Osteoarthritis: care and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2020 [Consultada el día 4 de noviembre de 2020]. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/cg177](http://www.nice.org.uk/guidance/cg177).
13. Basedow M, Esterman A. Assessing appropriateness of osteoarthritis care using quality indicators: a systematic review. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(5):782-9. DOI: 10.1111/jep.12402.
14. García del Pozo J, Carvajal A, Rueda De Castro AM, Cano Del Pozo MI, et al. Opioid consumption in Spain - the significance of a regulatory measure. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55(9):681-3. DOI: 10.1007/s002280050693.
15. Wright EA, Katz JN, Abrams S, Solomon DH, Losina E. Trends in Prescription of Opioids From 2003-2009 in Persons With Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(10):1489-95. DOI: 10.1002/acr.22360.
16. Häuser W, Schubert T, Scherbau N, Tölle T. Guideline recommended vs high-dose long-term opioid therapy for chronic noncancer pain is associated with better health outcomes: data from a representative sample of the German population. *Pain.* 2018;159(1):85-91. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001067.
17. Ashburn MA, Fleisher, LA. Increasing evidence for the limited role of opioids to treat chronic noncancer pain. *JAMA.* 2018;320(23):2427-28. DOI: 10.1001/jama.2018.19327.
18. Dasgupta N, Beletsky L, Ciccarone D. Opioid crisis: No easy fix to its social and economic determinants. *Am J Public Health.* 2018;108(2):182-6. DOI: 10.2105/AJPH.2017.304187.
19. Welsch P, Petzke F, Klose P, Häuser W. Opioids for chronic osteoarthritis pain: An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks double-blind duration. *Eur J Pain.* 2020;24(4):685-703. DOI: 10.1002/ejp.1522.
20. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van Hove I, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase III study. *Clin Drug Invest.* 2010;30(8):489-505. DOI: 10.2165/11533440-000000000-00000.
21. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician.* 2013;16(1):27-40.
22. Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa, J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(5):CD009923. DOI: 10.1002/14651858.CD009923.pub2.
23. Cicero TJ, Inciardi JA, Muñoz A. Trends in abuse of Oxycontin and other opioid analgesics in the United States: 2002-2004. *J Pain.* 2005;6(10):662-72. DOI: 10.1016/j.jpain.2005.05.004.
24. Bialas P, Maier C, Klose P, Hauser W. Efficacy and harms of long-term opioid therapy in chronic noncancerpain: Systematic review and meta-analysis of open-label extension trials with a study duration  $\geq 26$  weeks. *Eur J Pain.* 2020;24(2):265-78. DOI: 10.1002/ejp.1496.
25. Sicras-Mainar A, Tornero-Tornero C, Vargas-Negrín F, Lizarraga I, Rejas-Gutierrez J. Health outcomes and costs in patients with osteoarthritis and chronic pain treated with opioids in Spain: the OPIOIDS real-world study. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2020;12:1-18. DOI: 10.1177/1759720X20942000.
26. Megale RZ, Deveza LA, Blyth FM, Naganathan V, Ferreira PH, McLachlan AJ, et al. Efficacy and Safety of Oral and Transdermal Opioid Analgesics for Musculoskeletal Pain in Older Adults: A Systematic Review of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Pain.* 2018;19(5):475.e1-475.e24. DOI: 10.1016/j.jpain.2017.12.001.
27. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartil.* 2016;24(6):962-72. DOI: 10.1016/j.joca.2016.01.135.
28. Schaefer R, Welsch P, Klose P, Sommer C, Petzke F, Häuser W. Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks. *Schmerz.* 2015;29(1):47-59. DOI: 10.1007/s00482-014-1451-1.
29. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of opioid vs nonopioid medications on pain-related function in patients with chronic back pain or hip or knee osteoarthritis pain: The SPACE randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;319(9):872-82. DOI: 10.1001/jama.2018.0899.
30. Massaly N, Morón JA. Pain And Opioid Systems, Implications In The Opioid Epidemic. *Curr Opin Behav Sci.* 2019;26:69-74. DOI: 10.1016/j.cobeha.2018.10.002.
31. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, Lu N, Wei J, Choi HK, et al. Association of tramadol with all-cause mortality among patients with osteoarthritis. *JAMA.* 2019;321(10):969-82. DOI: 10.1001/jama.2019.1347.
32. Kostev K, Wartenberg F, Richter H, Reinwald M, Heilmayer C. Persistence with opioid treatment in Germany in patients suffering from chronic non-malignant or cancer pain. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(6):1157-63. DOI: 10.1185/03007995.2015.1034095.
33. Scherbakova N, Tereso G, Spain J. Treatment Persistence Among Insured Patients Newly Starting Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder. *Ann Pharmacother.* 2018;52(5):405-14. DOI: 10.1177/1060028017751913.
34. Lalic S, Gisev N, Bell JS, Korhonen MJ, Ilomäki J. Predictors of persistent prescription opioid analgesic use among people without cancer in Australia. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1267-78. DOI: 10.1111/bcp.13556.
35. Fuggle N, Curtis E, Shaw S, Spooner L, Bruyère O, Ntani G, et al. Safety of Opioids in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):129-43. DOI: 10.1007/s40266-019-00666-9.
36. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2017;189(18):E659-E666. DOI: 10.1503/cmaj.170363.
37. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA.* 2016;315(15):1624-45. DOI: 10.1001/jama.2016.1464.

38. Moisset X, Martinez V. Opioid use for the management of chronic non-cancer pain: French guidelines. *Rev Neurol*. 2016;172(6-7):337-8. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.05.004.
39. O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJm et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *Eur J Pain*. 2017;21(1):3-19. DOI: 10.1002/ejp.970.
40. Deveza LA, Hunter DJ, Van Spil WE. Too much opioid, too much harm. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(3):293-5. DOI: 10.1016/j.joca.2017.12.003.
41. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. *Pain*. 2015;156(4):569-76. DOI: 10.1097/01.j.pain.0000460357.01998.f1.
42. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, Husni E, Welch V, Rutjes AW, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9). Cd003115.



## ***Nuevas dianas terapéuticas en dolor por artrosis*** *New pharmacological targets for osteoarthritis induced pain*

C. Goicoechea García

*Departamento de Farmacología. Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid, España*

### **ABSTRACT**

Osteoarthritis can be accompanied by a painful process that is mainly independent of the pathology, since its appearance and evolution are not directly related to the progression of the disease. These differential characteristics mean that the treatment of osteoarthritis pain may require a differential approach. The growing evidence of the role of inflammation, synovitis, in this osteoarthritis related-pain has led to an increase in research aimed at identifying new drug targets. Among those that have been identified in recent years, we can highlight PGE2 (released by osteoblasts, and that can increase the expression of Nav1.8 channels), certain miRNAs and TLR receptors (activated by synovitis and which facilitate the transmission of the nociceptive signal) and nerve growth factor (NGF), which, through its binding to the trkA receptor, contributes to peripheral sensitization and chronic pain. These are just some of the most promising drug targets for osteoarthritis pain that may one day be able to remedy the pain of osteoarthritis patients.

**Key words:** NGF, miRNA, osteoarthritis, pain, rat, review.

### **RESUMEN**

La artrosis puede provocar la aparición de un proceso doloroso que es, hasta cierto punto, independiente de la patología, dado que su aparición y evolución no están directamente relacionadas con la progresión de la enfermedad. Estas características diferenciales hacen que el tratamiento del dolor por artrosis pueda tener y requerir un abordaje particular. La evidencia creciente del papel de la inflamación, sinovitis, en este dolor ha supuesto un aumento de la investigación destinada a identificar nuevas dianas farmacológicas relacionadas con este proceso. Entre las dianas que han ido descubriéndose a lo largo de los últimos años, pueden destacarse la PGE2 (liberada por los osteoblastos, y que aumentan la expresión de canales Nav1.8), determinados miARN y receptores TLR (activados por la sinovitis y que facilitan la transmisión de la señal nociceptiva) y el factor de crecimiento nervioso (NGF), que, mediante su unión al receptor trkA, contribuye a la sensibilización periférica y a la cronificación del dolor. Estas son solo algunas de las más prometedoras dianas farmacológicas para el tratamiento del dolor asociado a la artrosis que tal vez puedan, algún día, poner remedio al dolor de los pacientes aquejados de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Artrosis, dolor, NGF, nuevas dianas, miRNA, rata, revisión.

## INTRODUCCIÓN

¿Todos los dolores son iguales? Es evidente que no, pero lo cierto es que muy frecuentemente las herramientas para tratarlos sí son las mismas. Las razones para explicar esta aparente contradicción son múltiples, y sería demasiado extenso entrar a discutirlo ahora, pero, básicamente, se podrían encontrar dos justificaciones: el (aún hoy) limitado conocimiento de las características fisiopatológicas de cada tipo de dolor; y la (aún hoy) limitada formación en el tratamiento del dolor por parte de (aún hoy) demasiados profesionales.

En el ámbito de la farmacología se sigue demasiado frecuentemente (aunque no entre los lectores de esta revista) el protocolo que estableció la OMS para el abordaje del dolor oncológico [1] como paradigma de tratamiento para cualquier tipo de dolor. Aunque es cierto que no se han producido grandes novedades en los últimos años en cuanto a nuevos principios activos para el tratamiento del dolor crónico (el último fue el tapentadol, hace ya más de 10 años), el *pipeline* (la "tubería" de la que deben salir los nuevos compuestos) está lejos de estar seco. Algunas están más avanzadas, otras menos, pero el mejor conocimiento de la fisiopatología del dolor va a significar, en un futuro no muy lejano, la llegada de varios NCE (*New Chemical Entity*, del inglés Nueva Entidad Química) que permitan mejorar el tratamiento del dolor crónico y de numerosas patologías que cursan con dolor crónico.

## ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR POR ARTROSIS?

Para mejorar el conocimiento de la fisiopatología de la artrosis es fundamental la existencia de modelos animales que imiten esta patología. Dado que este tema se trata detalladamente en otro artículo, aquí nos detendremos en estudiar la información que se ha obtenido de dichos modelos, centrándonos en aquellos aspectos que pueden estar directamente relacionados con el componente doloroso.

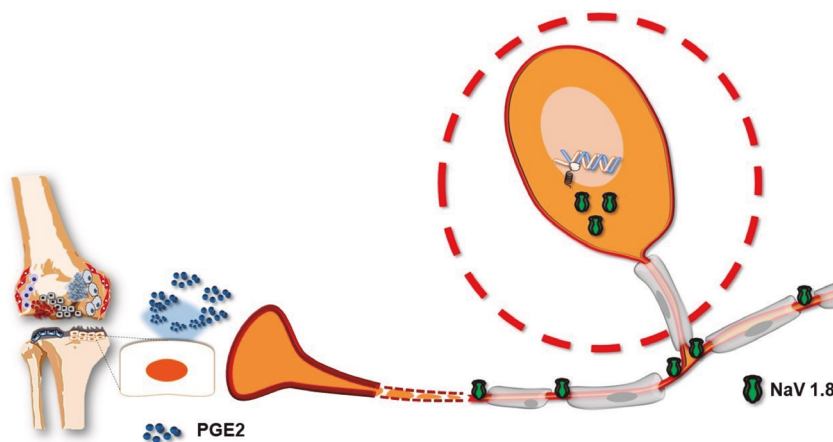
Sin duda muchas estrategias farmacológicas, encaminadas a disminuir o incluso a revertir esta enfermedad, van a suponer un alivio significativo del dolor; tampoco esas dianas van a ser comentadas, puesto que escapan del objetivo de este artículo. Sin embargo, no podemos obviar que uno de los principales signos de la artrosis es el dolor; por lo que todos (o la mayoría) de los ensayos clínicos que buscan modificar la enfermedad tienen como una de las variables principales, si no la principal, el alivio del dolor.

## DE LA MANO DE LA SINOVITIS

Probablemente uno de los grandes cambios de enfoque a la hora de afrontar el abordaje farmacológico de la artrosis vino de la mano de la evidencia de que la inflamación jugaba un papel mucho más importante de lo habitualmente aceptado.

La inflamación en la artrosis, una sinovitis "de grado bajo", significaba la implicación del sistema inmune, no solo en el desarrollo de la patología artrósica sino, evidentemente, en la respuesta nociceptiva asociada [2]. Y no es que se liberen pocos factores proinflamatorios por parte del tejido sinovial: quimiocinas (CCL2, CXCL13) interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ,) leucotrienos, prostaglandinas, metaloproteasas, óxido nítrico, factores nerviosos (EGF, NGF, VEGF), son algunas de las sustancias implicadas en esta respuesta. Hay que decir que, evidentemente, también existen sustancias antiinflamatorias (citocinas como IL-4, IL-13, IL-1Ra, inhibidores de metaloproteasas, etc.), pero es evidente que, si la inflamación persiste, es porque estas últimas no son capaces de contrarrestar el efecto de las primeras [2].

Recientemente se ha descrito cómo, a consecuencia de esta respuesta inflamatoria, los osteoblastos son capaces de inducir la síntesis de PGE2 [3]. La presencia de esta prostaglandina no solo incrementa la propia respuesta inflamatoria (un mecanismo bien conocido), sino que va a provocar cambios adaptativos en las neuronas aferentes nociceptivas (Figura 1).



**Fig. 1.** Los osteoblastos articulares contribuyen a aumentar la información nociceptiva mediante dos mecanismos. En la articulación liberan prostaglandina E2, que contribuye a la sensibilización periférica articular, y esta señal provoca una señal ganglionar que aumenta la expresión de canales de sodio Nav1.8, un subtipo de canal de sodio que contribuye a la aparición de hiperalgnesia, por sus características cinéticas.

En efecto, este aumento de la señal provoca una sobreexpresión de canales de sodio Nav1.8 en el ganglio de la raíz dorsal, pero también a nivel del hueso subcondral y a lo largo del nervio ciático [3]. Las corrientes activadas por estos canales Nav1.8 son de mayor amplitud debido a que estos canales permanecen más tiempo abiertos una vez iniciada la señal [4], lo que podría suponer una mayor facilidad para desencadenar el potencial de acción nociceptivo y transmitirlo a los centros superiores del sistema nervioso central, sirviendo de explicación a la alodinia mecánica presente en esta patología [5].

Parece evidente que la sinovitis es una reacción secundaria al desarrollo de la artrosis. El daño causado por el estrés mecánico en la articulación da como resultado la liberación de patrones moleculares activados por daño (DAMPs, del inglés Danger Activated Molecular Patterns) que desencadenan una respuesta inmune innata [6]. Estos DAMP son moléculas que aparecen en la articulación y pueden provenir del interior celular dañado, puede tratarse de proteínas plasmáticas (proteínas de shock térmico, proteínas fijadoras de calcio) fibrinógeno, depósitos de cristales, etc. Estas moléculas interactúan con los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y provocan el inicio de la respuesta inflamatoria. Los DAMP (también pueden ser denominados “alarminas”) van a provocar una serie de respuestas tisulares, mediante la activación de distintos tipos de receptores. Entre estos receptores son muy relevantes los receptores TLR (del inglés, *Toll Like Receptors*), una familia de proteínas de membrana sensibles a la presencia de alarminas y presentes en distintos tipos de células en las del sistema inmune, por supuesto, pero también en neuronas y células gliales.

## LOS RECEPTORES TLR Y LA ARTROSIS

Además de participar en los mecanismos de la defensa del huésped contra una infección, la activación de los receptores TLR se ha relacionado con la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias y autoinmunes, como la sepsis, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad inflamatoria intestinal, la diabetes y la esclerosis múltiple [7].

Además de participar en la respuesta inflamatoria, juegan un papel muy relevante en la respuesta nociceptiva, en la cronificación, en la sensibilización e incluso en la aparición de algunos efectos secundarios de los fármacos opioides. De hecho, la primera relación entre los receptores TLR (el subtipo TLR4 en este caso) y el dolor vino de la mano de los trabajos seminales de Linda Watkins y su grupo, estudiando la participación de las células gliales en la hiperalgesia opioide [8]. Este efecto adverso y paradójico de los opioides parece estar mediado, precisamente, por la capacidad que tienen los agonistas opioides para activar el receptor TLR4 presente en la microglía espinal [9].

A partir de entonces, los receptores TLR se han relacionado con numerosos procesos de sensibilización y cronificación. Inicialmente, los receptores TLR espinales y gliales parecían ser los principales receptores implicados en fenómenos de cronificación, por su papel en la regulación espinal de la neuroinflamación [10]. Posteriormente se ha comprobado que los TLR periféricos, presentes en las células del sistema inmune (pero no

solo), juegan igualmente un papel en la regulación de la respuesta nociceptiva [11-13]. Existen descritas incluso diferencias relacionadas con el sexo y la activación de TLR en el dolor (por artritis, por ejemplo) [13].

La presencia de receptores TLR4 en condrocitos, sinoviocitos, macrófagos y tejido óseo ha demostrado que estos receptores están implicados en la progresión de la enfermedad [14]. En la respuesta inflamatoria que subyace en el dolor crónico de la artrosis participan tanto los receptores TLR como los del factor nuclear kappa B [15]. Además, recientemente se ha demostrado que la modulación farmacológica de estos receptores, concretamente su bloqueo mediante el uso de antagonistas, es capaz de disminuir el dolor asociado a la artrosis, tanto la respuesta alodínica como la hiperalgesia asociada [16-19].

## LOS miRNA: DE BASURA A BIOMARCADORES DEL DOLOR

Los microARN (miARN) son pequeños trozos de material genético que durante mucho tiempo pasaron casi desapercibidos, fundamentalmente porque no se podía justificar su utilidad en la célula [20]; tanto es así que fueron denominados “ADN basura”. Poco a poco se ha ido comprobando que estos restos de material genético son elementos tremendamente relevantes dentro de la vida celular y extracelular, ya que son capaces de actuar como auténticos mensajeros, biomarcadores, de la presencia de dolor tanto en animales como en humanos [21]. Los miARN son moléculas cortas de ARN de cadena única, no codificantes (es decir no dan lugar, por ellas mismas, a la expresión de ninguna proteína), pero que pueden regular epigenéticamente el genoma de las células eucariotas. Estos miARN modulan la expresión génica uniéndose al ARNm diana, lo que da como resultado la inhibición de la traducción del ARNm, y así la expresión de la proteína codificada queda disminuida. Numerosos estudios sugieren la participación de los miARN en procesos biológicos clave, incluido el desarrollo y la homeostasis celular, y han demostrado que la expresión alterada de los miARN se asocia con diversas afecciones patológicas [22,23].

Existen abundantes miARN implicados en la patogénesis de la artrosis [24]. Los miRNA pueden unirse directamente a los mRNA catabólicos y anabólicos. Estos miARN se dirigen a las vías de señalización o factores de transcripción. Se ha demostrado que, durante el desarrollo de la artrosis, son varias las vías de señalización que están moduladas por miARN en condrocitos, como la vía NFκB, la vía Wnt/beta-catenina, la vía SIRT1/p53 o la vía SDF1/CXCR4. Por otra parte, otros factores epigenéticos, como la activación de la histona desacetilasa-2 o la desacetilasa sirtuina-1 NAD- dependiente, también están reguladas por miARN del cartílago, lo que indica que la interacción entre diferentes mecanismos epigenéticos está involucrada en la patogénesis de la OA [25].

La implicación de los miARN en la artrosis no tiene solo que ver con el desarrollo de la patología. Estos biomarcadores están igualmente implicados en el dolor asociado a esta [26-28]. Recientemente se ha publicado una relación de los distintos miARN que pueden servir como biomarcadores de dolor asociado a sinovitis en la artrosis [29].



al espacio extracelular; pueden provocar un aumento de la señal nociceptiva a través de la activación de nociceptores y a través de la inflamación mediada por los propios sinoviocitos, puesto que es sabido que la activación, provocada por miARN, de las vías de señalización de TLR7 provoca la producción de TNF- $\alpha$  e interleucinas que, a su vez, sensibilizan a las neuronas nociceptivas [33].

Este trabajo concreto propone a miR-21 como una interesante diana farmacológica para el dolor articular. Es posible que esta relación miR-TLR se pueda demostrar para varios miARN y varios TLR, abriendo una interesante puerta al desarrollo de nuevos fármacos analgésicos en la artrosis.

### SAPERE AUDE<sup>1</sup>

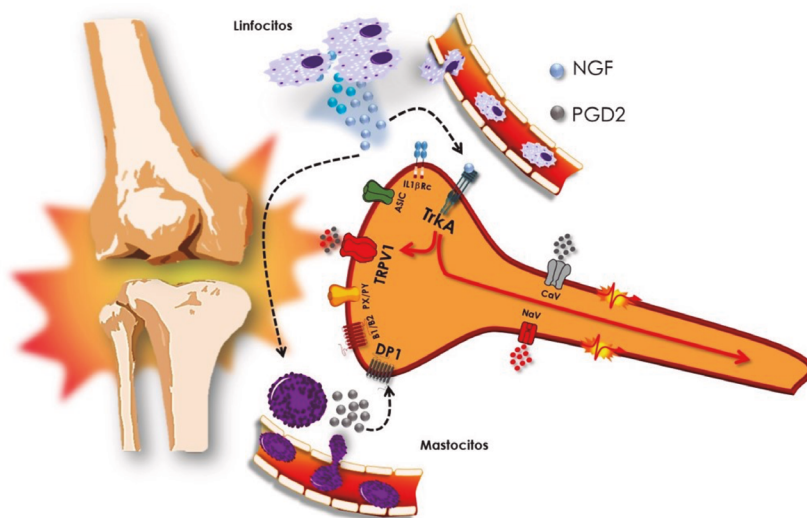
A principio de los años 40 del siglo pasado, en Turín, en un laboratorio instalado en su propio dormitorio para evitar la persecución de la Italia fascista de Mussolini, una joven italiana judía, Rita Levi-Montalcini, investigaba sobre el crecimiento neuronal en embriones de pollo. Cuarenta y seis años más tarde recibiría el Premio Nobel de Fisiología por el descubrimiento del Factor de Crecimiento Nervioso, NGF (del inglés, *Nerve Growth Factor*) [34]. La insaciable curiosidad de la profesora Levi-Montalcini, sus ganas de saber y su valentía permitieron profundizar en uno de los procesos más fascinantes de la biología, el crecimiento celular, al descubrir el primero de otros muchos factores tróficos.

<sup>1</sup>Título de un libro de Rita Montalcini.

Pero la trascendencia del descubrimiento de la Dra. Levi-Montalcini va más allá; NGF funciona como un mensajero químico de acción local, y así modula diferentes funciones celulares. Entre ellas, participa en la regulación de la respuesta inflamatoria y nociceptiva. En 2010, se identificó a NGF como una diana farmacológica para el tratamiento del dolor en un modelo animal de artrosis [35]. Efectivamente, tras la aparición de la patología, se comprobó que se producía un aumento del ARNm de NGF, el gen codificador del NGF y que este incremento en la concentración de NGF era independiente de la respuesta inflamatoria [35].

La inyección intrarticular de NGF provoca una conducta nociceptiva en ratas artrósicas [36] mientras que el bloqueo del receptor TrkA (selectivo para NFG) inhibe dicha conducta [37]. Una posible explicación a la relación de NGF con el dolor artrósico podría ser que los condrocitos articulares producirían NGF, lo que provocaría la formación de nuevos vasos que aportarían los nutrientes necesarios para el crecimiento axonal, la neo-inervación y con ellos la mayor actividad nociceptiva [38].

Pero además de este mecanismo, la implicación de NGF en el dolor artrósico se debe a su participación en otros procesos. Por ejemplo, en las articulaciones de ratas con artrosis, el NGF extracelular actúa a través de la activación del receptor TrkA en los mastocitos, lo que provoca un aumento en la activación de COX-2 y, con ello, la síntesis de PGD2. La unión de esta prostaglandina a su receptor específico puede sensibilizar a las neuronas sensoriales mediante la activación de los receptores selectivos DP<sub>1</sub> [39], lo que facilita el envío de información nociceptiva desde la rodilla hasta el asta dorsal de la médula espinal [40] (Figura 3).



**Fig. 3.** La señal inflamatoria de la artrosis provoca la liberación de sustancias inflamatorias (citocinas, factores tróficos, prostaglandinas...). El factor de crecimiento nervioso (NGF) se une selectivamente al receptor TrkA. Este receptor, al activarse, es capaz de sensibilizar el receptor TRPV1, de forma que este canal de calcio permanece más tiempo abierto, contribuyendo a la despolarización del nociceptor. La unión del NGF a su receptor provoca la internalización del complejo NGF/TrkA, que se desplaza desde el terminal periférico hasta el ganglio de la raíz dorsal. Allí facilita la síntesis de los receptores TRPV1 (y de bradicinina y receptores ASIC), que migrarán hacia la periferia y contribuyen a la sensibilización periférica y así a la cronificación.

Por otra parte, este aumento de la actividad del sistema NGF/TrkA provoca una sensibilización neuronal que facilita la actividad de las neuronas espinales, además de expandir el campo receptorial (el área que emite información nociceptiva hacia la médula espinal) de la articulación [41].

Otro de los mecanismos implicados en el efecto de NGF guarda relación con el aumento de la actividad del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, (CGRP [del inglés *Calcitonin Gene Related Peptide*]), un mecanismo que parece ser responsable, al menos parcialmente, de la aparición de la sensibilización periférica [42].

Igualmente, NGF contribuye a la aparición de la sensibilización periférica, que se inicia con la formación del complejo NGF/trkA (Figura 3). Este complejo se integra en el citoplasma por endocitosis y, desde la periferia, va a transportarse anterógradamente hasta el ganglio de la raíz dorsal, allí donde se localizan los cuerpos de las neuronas, y allí modula la expresión de los receptores de bradicinina, los receptores ASIC2/3, canales de sodio voltaje-dependientes y, muy importante, el receptor TRPV1 (del inglés *Transient Receptor Potential Vanilloid 1*) [43]. Este último receptor, un canal iónico que permite la entrada de calcio, provoca una despolarización de larga duración que es fundamental para iniciar el proceso de sensibilización, inicialmente periférica y, a largo plazo, central [44].

Como conclusión, podemos señalar que la aparición de nuevas dianas y, con ello, de nuevos fármacos para el abordaje del dolor asociado a la artrosis, parece estar garantizado. La modulación del sistema inmune, ya sea mediante factores epigenéticos (como los miARN) o actuando directamente sobre la inflamación (como con el NGF), podría conllevar la consecución de tratamientos muy esperanzadores para los pacientes aquejados de artrosis, siempre y cuando, siguiendo el consejo de la Prof. Levi-Montalcini, sigamos atreviéndonos a saber, a pensar...

## BIBLIOGRAFÍA

- Max M. World Health Organization cancer pain relief program: Network news. *J Pain Symptom Manage.* 1986;1(1):53-7. DOI: 10.1016/S0885-3924(86)80035-5.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(11):625-35. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.159.
- Zhu J, Zhen G, An S, Wang X, Wan M, Li Y, et al. Aberrant subchondral osteoblastic metabolism modifies Nav1.8 for osteoarthritis. *Elife.* 2020;9: e57656. DOI: 10.7554/eLife.57656.
- Renganathan M, Cummins TR, Waxman SG. Contribution of Na(v)1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. *J Neurophysiol.* 2001;86(2):629-40. DOI: 10.1152/jn.2001.86.2.629.
- He BH, Christin M, Mouchbahani-Constance S, Davidova A, Sharif-Naeini R. Mechanosensitive ion channels in articular nociceptors drive mechanical allodynia in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(12):2091-9. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.012.
- Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, Agrawal DK. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets. *Mol Cell Biochem.* 2017;434(1-2):171-9. DOI: 10.1007/s11010-017-3047-4.
- DAMPening Inflammation by Modulating TLR Signalling [Internet]. Hindawi; 2010 [updated /07/13; cited Nov 16, 2020]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2010/672395/>.
- Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, Maier SF. Glia: novel counter-regulators of opioid analgesia. *Trends Neurosci.* 2005;28(12):661-9. DOI: 10.1016/j.tins.2005.10.001.
- Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:98-111. DOI: 10.1100/tsw.2007.230.
- Nicotra L, Loram LC, Watkins LR, Hutchinson MR. Toll-like receptors in chronic pain. *Exp Neurol.* 2012;234(2):316-29. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.09.038.
- Flannery LE, Kerr DM, Finn DP, Roche M. FAAH inhibition attenuates TLR3-mediated hyperthermia, nociceptive- and anxiety-like behaviour in female rats. *Behav Brain Res.* 2018;353:11-20. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.030.
- Das N, Dewan V, Grace PM, Gunn RJ, Tamura R, Tzarum N, et al. HMGB1 Activates Proinflammatory Signaling via TLR5 Leading to Allodynia. *Cell Rep.* 2016;17(4):1128-40. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.09.076.
- Rudjito R, Agalave NM, Farinotti AB, Lundbäck P, Szabo-Pardi TA, Price TJ, et al. Sex- and cell-dependent contribution of peripheral high mobility group box 1 and TLR4 in arthritis-induced pain. *Pain.* 2020. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002034.
- Gómez R, Villalvilla A, Largo R, Gualillo O, Herrero-Beaumont G. TLR4 signalling in osteoarthritis—finding targets for candidate DMOADs. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(3):159-70. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.209.
- Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Chondrocyte innate immune myeloid differentiation factor 88-dependent signaling drives pro-catabolic effects of the endogenous Toll-like receptor 2/Toll-like receptor 4 ligands low molecular weight hyaluronan and high mobility group box chromosomal protein 1 in mice. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2004-12. DOI: 10.1002/art.27475.
- Ferreira-Gomes J, Garcia MM, Nascimento D, Almeida L, Quesada E, Goicoechea C, et al. ABO43 TLR4 inhibition reduces movement-induced nociception and ATF-3 expression in experimental osteoarthritis. *Annals Rheumatic Diseases.* 2017;76(Suppl 2):1062.
- Goicoechea C, Rincón A, Quesada E, Martín-Fontelles MI, Pascual D. F164 Tlr4 Receptor Signalling Inhibitor Tlr4-a1 Blocks the Development of Hyperalgesia and Allodynia Induced by Paclitaxel in Rats. *Eur J Pain Suppl.* 2011;5(S1):121. DOI: 10.1016/S1754-3207(11)70413-8.
- García MM, Pascual D, Quesada E, Uranga JA, Goicoechea C. SATO494 Early toll-like receptor 4 blockade impedes the behavioural and histological characteristics observed in a mia-induced animal model of osteoarthritic pain. *Annals Rheumatic Diseases.* 2017;76(Suppl 2):962. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.6022.
- Park H, Hong J, Yin Y, Joo Y, Kim Y, Shin J, et al. TAP2, a peptide antagonist of Toll-like receptor 4, attenuates pain and cartilage degradation in a monoiodoacetate-induced arthritis rat model. *Sci Rep.* 2020;10(1):17451. DOI: 10.1038/s41598-020-74544-5.
- Mauro VD, Catalucci D. The importance of being ncRNAs: from bit players as "junk DNA" to rising stars on the stage

- of the pharmaceutical industry. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(6):147. DOI: 10.21037/atm.2017.01.20.
21. Ramanathan S, Shenoda BB, Ajit SK. Overview of microRNA Modulation in Analgesic Research. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;79(1):9.25.1,9.25.10. DOI: 10.1002/cpph.29.
  22. Kipkeeva F, Muzaffarova T, Korotaeva A, Nikulin M, Grishina K, Mansorunov D, et al. MicroRNA in Gastric Cancer Development: Mechanisms and Biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(11):891. DOI: 10.3390/diagnostics10110891.
  23. Sekar D. Implications of microRNA 21 and its involvement in the treatment of different type of arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2020. DOI: 10.1007/s11010-020-03960-y.
  24. Oliviero A, Della Porta G, Peretti GM, Maffulli N. MicroRNA in osteoarthritis: physiopathology, diagnosis and therapeutic challenge. *Br Med Bull*. 2019;130(1):137-47. DOI: 10.1093/bmb/ldz015.
  25. Zhang M, Lygrisse K, Wang J. Role of MicroRNA in Osteoarthritis. *J Arthritis*. 2017;6(2):239. DOI: 10.4172/2167-7921.1000239.
  26. Zhang G, Zhou Y, Su M, Yang X, Zeng B. Inhibition of microRNA-27b-3p relieves osteoarthritis pain via regulation of KDM4B-dependent DLX5. *Biofactors*. 2020;46(5):788-802. DOI: 10.1002/biof.1670.
  27. Li X, Kroin JS, Kc R, Gibson G, Chen D, Corbett GT, et al. Altered spinal microRNA-146a and the microRNA-183 cluster contribute to osteoarthritic pain in knee joints. *J Bone Miner Res*. 2013;28(12):2512-22. DOI: 10.1002/jbmr.2002.
  28. Li X, Gibson G, Kim J, Kroin J, Xu S, van Wijnen AJ, et al. MicroRNA-146a is linked to pain-related pathophysiology of osteoarthritis. *Gene*. 2011;480(1-2):34-41. DOI: 10.1016/j.gene.2011.03.003.
  29. Wang H, Hu Y, Xie Y, Wang L, Wang J, Lei L, et al. Prediction of MicroRNA and Gene Target in Synovium-Associated Pain of Knee Osteoarthritis Based on Canonical Correlation Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4506876. DOI: 10.1155/2019/4506876.
  30. McDonald MK, Tian Y, Qureshi RA, Gormley M, Ertel A, Gao R, et al. Functional significance of macrophage-derived exosomes in inflammation and pain. *Pain*. 2014;155(8):1527-39. DOI: 10.1016/j.pain.2014.04.029.
  31. Park C, Xu Z, Berta T, Han Q, Chen G, Liu X, et al. Extracellular MicroRNAs Activate Nociceptor Neurons to Elicit Pain via TLR7 and TRPA1. *Neuron*. 2014;82(1):47-54. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.02.011.
  32. Hoshikawa N, Sakai A, Takai S, Suzuki H. Targeting Extracellular miR-21-TLR7 Signaling Provides Long-Lasting Analgesia in Osteoarthritis. *Molecular therapy. Nucleic acids*. 2020;19:199-207. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.11.011.
  33. Kwok YH, Hutchinson MR, Gentgall MG, Rolan PE. Increased responsiveness of peripheral blood mononuclear cells to in vitro TLR 2, 4 and 7 ligand stimulation in chronic pain patients. *PLoS One*. 2012;7(8):e44232. DOI: 10.1371/journal.pone.0044232.
  34. Levi-Montalcini R, Cohen S. In vitro and in vivo effects of a nerve growth-stimulating agent isolated from snake venom. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1956;42(9):695-9. DOI: 10.1073/pnas.42.9.695.
  35. McNamee KE, Burleigh A, Gompels LL, Feldmann M, Allen SJ, Williams RO, et al. Treatment of murine osteoarthritis with TrkAd5 reveals a pivotal role for nerve growth factor in non-inflammatory joint pain. *Pain*. 2010;149(2):386-92. DOI: 10.1016/j.pain.2010.03.002.
  36. Ashraf S, Mapp PI, Burston J, Bennett AJ, Chapman V, Walsh DA. Augmented pain behavioural responses to intra-articular injection of nerve growth factor in two animal models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1710-8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203416.
  37. Nwosu LN, Mapp PI, Chapman V, Walsh DA. Blocking the tropomyosin receptor kinase A (TrkA) receptor inhibits pain behaviour in two rat models of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1246-54. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207203.
  38. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*. 2020;161 Suppl 1:S138-46. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001923.
  39. Ebersberger A, Natura G, Eitner A, Halbhuber K, Rost R, Schaible H. Effects of prostaglandin D2 on tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> currents in DRG neurons of adult rat. *PAIN*. 2011;152(5):1114-26. DOI: 10.1016/j.pain.2011.01.033.
  40. Sousa-Valente J, Calvo L, Vacca V, Simeoli R, Arévalo JC, Malcangio M. Role of TrkA signalling and mast cells in the initiation of osteoarthritis pain in the monoiodoacetate model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(1):84-94. DOI: 10.1016/j.joca.2017.08.006.
  41. Sagar DR, Nwosu L, Walsh DA, Chapman V. Dissecting the contribution of knee joint NGF to spinal nociceptive sensitization in a model of OA pain in the rat. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):906-13. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.010.
  42. Park KA, Fehrenbacher JC, Thompson EL, Duarte DB, Hingtgen CM, Vasko MR. Signaling pathways that mediate nerve growth factor-induced increase in expression and release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons. *Neuroscience*. 2010;171(3):910-23. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.09.027.
  43. Mizumura K, Murase S. Role of nerve growth factor in pain. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:57-77. DOI: 10.1007/978-3-662-46450-2\_4.
  44. Benítez-Angeles M, Morales-Lázaro SL, Juárez-González E, Rosenbaum T. TRPV1: Structure, Endogenous Agonists, and Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3421. DOI: 10.3390/ijms21103421.



## ***Infiltraciones de esteroides y ácido hialurónico en la artrosis***

### *Infiltrations of steroids and hyaluronic acid in osteoarthritis*

F. Francisco Hernández

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, España*

#### **ABSTRACT**

Intra-articular steroids (IA CS) are frequently used for the treatment of pain in patients with osteoarthritis (OA) of both the knee and the hip, especially in the early stages, with a rapid onset of action providing short-term pain relief (1-6 weeks). IA CS do not clinically or significantly improve joint function of the knees or hips (stiffness, distance walked, or joint mobility) or quality of life. The efficacy of IA CS in hand OA is less evident. The risk of early adverse effects with the use of IA corticosteroids is very low. However, IA CS appear to have time- and dose-dependent side effects on articular cartilage. The infection rate after hip replacement does not increase with intra-articular injections, as long as there is enough time between the injection and the replacement (at least 3-6 months).

In patients with knee OA, intra-articular hyaluronic acid (IA HA) has been shown to be effective in controlling pain in the medium term (5-13 weeks) that can be maintained until the long term (26 weeks) with less obvious functional results. The efficacy of HA in pain control and functionality in patients with hip and hand OA is less evident. The side effects of HA are local, generally mild and transitory. It is not well established if they are more frequent with HA of high molecular weight, HA of avian origin or repeated injections.

Image-guided injections, particularly with ultrasound, can improve the reliability of the CS or HA injection location, especially in the hip.

**Key words:** Osteoarthritis, intraarticular injections, steroids, corticosteroid, glucocorticoids, hyaluronic acid, viscosupplementation.

#### **RESUMEN**

Los esteroides intrarticulares (CS IA) se utilizan con frecuencia para el tratamiento del dolor de los pacientes con artrosis (OA) (tanto de rodilla como cadera), sobre todo en fases tempranas, con un comienzo de acción rápido proporcionando una mejoría a corto plazo (1-6 semanas). Los CS IA no mejoran clínica ni significativamente la función articular de rodillas o caderas (rigidez, distancia caminada ni movilidad articular) ni la calidad de vida. La eficacia de los CS IA en la OA de manos es menos evidente. El riesgo de efectos adversos precoces con el uso de CS IA es muy bajo. Sin embargo, los CS IA parece que producen efectos secundarios sobre el cartilago articular dependientes del tiempo y dosis. La tasa de infección después de una artroplastia de cadera no aumenta con las infiltraciones intrarticulares, siempre que pase suficiente tiempo entre la infiltración y la artroplastia (al menos 3-6 meses).

En pacientes con OA de rodilla, el ácido hialurónico intrarticular (AH IA) se ha mostrado eficaz en el control del dolor a medio plazo (5-13 semanas) que se puede mantener a largo plazo (26 semanas) con resultados funcionales menos evidentes. La eficacia del AH en el control del dolor y la funcionalidad en los pacientes con OA de cadera y manos es menos evidente. Los efectos secundarios del AH son locales, generalmente leves y transitorios. No está bien establecido si son más frecuentes con AH de alto peso molecular, AH de origen aviar o con repetidas inyecciones.

Las infiltraciones guiadas por imagen, en particular con ecografía, pueden mejorar la fiabilidad de la ubicación de la infiltración de CS o AH, sobre todo en cadera.

**Palabras clave:** Artrosis, osteoartritis, infiltraciones intrarticulares, inyecciones intrarticulares, esteroides, corticosteroides, corticoides, glucocorticoides, ácido hialurónico, viscosuplementación.

## INTRODUCCIÓN

La artrosis (OA) es una enfermedad compleja de “toda la articulación”, en la que además del proceso degenerativo se producen fenómenos inflamatorios. El dolor es el síntoma característico de la OA, pero aún no se conoce bien hasta qué punto la patología estructural en la OA contribuye a la experiencia del dolor.

Los tratamientos intrarticulares se recomiendan para los pacientes con intolerancia, efectos adversos, contraindicación o ineficacia de los tratamientos farmacológicos orales y medidas no farmacológicas realizadas adecuadamente; en particular, pacientes ancianos, frágiles o con comorbilidades (cardiovasculares, renales o gastrointestinales) [1]. También puede ser un tratamiento adyuvante junto con las medidas generales y el tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con contraindicaciones para una artroplastia o que no deseen operarse.

Sin embargo, la eficacia de las terapias IA de diversos fármacos activos sigue siendo controvertida entre las organizaciones debido a importantes diferencias en la interpretación de la evidencia. De hecho, las recomendaciones generalmente se basan en los resultados de revisiones sistemáticas y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA). Estas revisiones a menudo no son concluyentes con respecto a los beneficios de estos tratamientos y están limitadas por la heterogeneidad y la calidad de los estudios incluidos. Además, se han planteado preocupaciones sobre el perfil de riesgo/beneficio de los fármacos IA.

En esta revisión no sistemática de la literatura con mayor nivel de evidencia (revisiones sistemáticas y metanálisis y, si no se disponía, ensayos clínicos aleatorizados o estudios prospectivos) de la última década, centrada en el tratamiento intrarticular con esteroides (CS) y ácido hialurónico (AH), se resumen los avances en la eficacia y seguridad de estas terapias en el tratamiento de la OA de rodillas, caderas y manos, como las formas más frecuentes de artrosis periférica. Se consultaron las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane Library. Se realizó una revisión crítica de la literatura y evaluación de la calidad de la evidencia.

A la hora de la interpretación de los resultados clínicos es importante tener en cuenta el **tamaño del efecto** o grado en que un tratamiento afecta el resultado de interés; es más importante que el valor “*p*”, porque comunica cómo de efectivo es el tratamiento. Una herramienta que se puede utilizar para comprender la relevancia clínica de las diferencias informadas es la diferencia mínima importante (DMI), también conocida como la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI). La DMI se definió originalmente como la diferencia más pequeña en una puntuación que los pacientes perciben como beneficiosa, e intenta capturar tanto la magnitud de la mejora como el valor que los pacientes le dan a esa mejora.

Al considerar la evidencia a favor o en contra de una terapia intrarticular, es importante comprender que las infiltraciones intrarticulares (IIA) provocan un **fuerte efecto placebo** [2], especialmente en los parámetros autoinformados (como el dolor y la rigidez) [3]. El fuerte efecto placebo de las IIA podría explicar la dificultad para detectar diferencias entre los grupos de tratamiento en los ensayos clínicos, especialmente cuando la

diferencia entre los grupos es pequeña. El metanálisis de **Saltzman y cols.** (2017) mostró el efecto placebo de una solución salina intrarticular en las puntuaciones de dolor en la escala analógica visual (EVA) y las puntuaciones totales del *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) en los pacientes con OA de rodilla, revelando diferencias clínicas (DMCI) y estadísticamente significativas a los 6 meses tanto para la EVA como para la puntuación del WOMAC [4].

## ESTEROIDES INTRARTICULARES (CS IA)

Los CS IA se comenzaron a utilizar como tratamiento en la OA y otras enfermedades reumatológicas en 1951 y han sido el pilar del tratamiento durante décadas.

### Mecanismo de acción de los CS

El mecanismo de acción de los CS es complejo y tiene efectos locales definitivos y posibles efectos sistémicos. Los CS IA actúan directamente sobre los receptores de los esteroides nucleares, interrumpiendo la cascada inflamatoria. Reducen la permeabilidad vascular, inhiben la secreción de mediadores inflamatorios como citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, inhiben la producción de superóxido de neutrófilos y metaloproteinasas y regulan negativamente la función inmunitaria [5,6].

### Preparados de corticoides

Los CS IA disponibles pueden ser cristalinos (particulados, no solubles, depot) y no cristalinos (no particulados, solubles). Los CS particulados aprobados para uso intrarticular (IA) son el acetato de metilprednisolona, acetato y hexacetónido de triamcinolona y acetato y fosfato sódico de betametasona y el CS no particulado dexametasona.

Los **CS particulados** (no solubles en agua) como la metilprednisolona, acetato de betametasona y triamcinolona tienen un efecto depot, con una mayor duración de la acción debido a su capacidad de permanecer en el líquido sinovial y mantener una liberación continua del fármaco activo durante más largos periodos de tiempo. Los CS no particulados son solubles en agua, el tamaño de las partículas es más pequeñas y sus cristales no se agregan en la articulación produciendo una duración de acción más corta y rápido aclaramiento articular.

Son pocas las comunicaciones de la superioridad en términos de eficacia de un producto específico. Recientemente, se dispone de alguna evidencia de la acción prolongada del hexacetónido de triamcinolona comparado con el acetónido de triamcinolona con más del doble de tiempo medio de residencia en la articulación (2,5 días vs. 6,0 días) [7].

### Eficacia de los CS IA en OA de rodilla

En la evaluación de la eficacia de los CS IA en la OA de rodilla cabe destacar tres revisiones sistemáticas y metanálisis.

En la revisión sistemática y metanálisis de **Saltychev y cols.** (2020) [8] se estudió la magnitud y la duración del efecto del tratamiento de los CS IA sobre el dolor en comparación con el placebo, el efecto del tratamiento por tipo de corticoide y describir los efectos adversos. Se identificaron 8 ECA (1073 pacientes) con seguimientos de 1 a 26 semanas. El riesgo de sesgo sistemático se consideró bajo en cinco y alto en tres estudios. Los CS IA tuvieron un efecto leve a moderado sobre la intensidad del dolor en pacientes con OA de rodilla: la diferencia de medias estandarizada (DME) fue de -0,58 (IC 95 % -0,88 a -0,27) que se reduce a -0,41 (IC 95 % -0,62 a -0,19) cuando se analizaron los estudios con bajo riesgo de sesgos, persistiendo la heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 40\%$ ). Este efecto puede durar hasta tres meses después de la infiltración de CS. Los tamaños del efecto de diferentes CS variaron desde un efecto muy grande con betametasona hasta efectos estadísticamente insignificantes con dosis bajas de triamcinolona. El riesgo de efectos adversos en comparación con placebo fue bajo.

En 2015, **Jüni y cols.** (Cochrane Musculoskeletal Group) [6] realizaron una actualización de una revisión sistemática y metanálisis del 2006, incluyendo un total de 27 ensayos clínicos (1767 pacientes) para evaluar el dolor, la calidad de vida, la función y la seguridad de los CS IA comparado con control IA, activo o placebo. Observaron que los CS IA podían producir una mejoría moderada del dolor (EVA) a las 1-2 semanas (DME -0,48, IC 95 % -0,70 a -0,27) que disminuye con el tiempo y desaparece a las 26 semanas y pequeña en la función física (VOMAC) a las 4-6 semanas (DME -0,36, IC 95 % -0,63 a -0,09) que desaparece a las 13 semanas. Sin embargo, la calidad de la evidencia fue baja y los resultados globales no concluyentes. Los efectos adversos fueron comparables al grupo placebo (13 vs. 15 %), aunque se carecía de información fiable y precisa y se comunicaron en pocos ensayos clínicos. Se encontró poca o ninguna evidencia cuando se estratificaron en función de la dosis de CS, guía ecográfica, anestésico local, preparado cristalino, tipo de intervención control o fuente de financiación e independencia o no de la industria.

### Eficacia de los CS IA en OA de cadera

Cabe destacar dos revisiones sistemáticas.

La revisión sistemática y metanálisis de **Zhong y cols.** (2020) [9] se realizó para estudiar la eficacia de los CS IA administrados bajo control de imagen y discutir la duración y los factores predictivos. Se identificaron 12 estudios (1504 pacientes): cinco ECA y un estudio observacional, todos con buen nivel de evidencia, y los restantes con mal nivel. Observaron que los CS IA reducen el dolor a corto plazo (desde 1-2 semanas, DME -1,58 [IC 95 % -3,42, 0,26] y hasta la 12 semana DME -1,77 [IC 95 % -2,94, -0,61]). Los CS IA parecen ser bien tolerados por la mayoría de los pacientes. Los potenciales predictores de eficacia de los CS todavía no están claros y necesitan confirmaciones futuras.

En la revisión sistemática de **McCabe y cols.** (2016) [10] se valoró la eficacia de los CS IA en el dolor de la OA de cadera administrados bajo control de imagen.

Se identificaron cinco ECA ( $n = 346$ ). Observaron que los CS IA podían ser eficaces en la reducción del dolor durante 3-4 semanas y mejoraban la función a corto plazo (hasta tres semanas) comparado con el grupo control, con buena tolerancia, aunque la calidad de la evidencia fue relativamente mala.

### Contraindicaciones de los CS IA

Las principales contraindicaciones basadas en la mejor evidencia incluyen infecciones cutáneas o de partes blandas activas, sospecha de artritis séptica u osteomielitis, enfermedad febril o bacteriemia sistémica, coagulopatía no controlada, tratamiento anticoagulante, diabetes mellitus no controlada y heridas cutáneas en la zona de punción [11,12]. El tratamiento anticoagulante no es, en general, una contraindicación absoluta para los CS IA. No mencionaban como contraindicación las alteraciones estructurales articulares o la fractura intrarticular.

### Efectos secundarios de los CS IA

Los CS IA tiene efectos adversos locales y sistémicos.

Los principales **efectos adversos locales** son la atrofia grasa (ocurre 1-4 meses tras la inyección y se relaciona con una colocación inadecuada, corticoides menos solubles e infiltración superficial) y/o hipopigmentación cutánea en el lugar de la IA, dolor posinfiltración (parece relacionado con la naturaleza cristalina del CS que desencadena una artritis inducida por cristales, generalmente autolimitada, en las primeras 24-36 horas) y la infección (con una asepsia adecuada es poco frecuente 0,01-0,03 % y en algunos artículos se citan cifras de 1 en 3000 a 1 en 50.000 [13]). En raras ocasiones se ha comunicado necrosis avascular, sobre todo en cadera, o hematomos.

Los **efectos secundarios sistémicos** incluyen hiperglucemia (durante unos 2-3 días), riesgo de inmunosupresión, hipercortisolismo, supresión del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, eritema facial y otros efectos secundarios menos frecuentes son supresión de la lactancia y alteraciones menstruales transitorias, que se cree que es debido a una disminución del estradiol [14]. Otros efectos adversos son disnea, sudoración, dolor torácico, dolor abdominal, presión arterial elevada y alteraciones del estado de ánimo y la energía [15]. La triamcinolona puede ser una alternativa para los diabéticos, ya que parece minimizar el riesgo de picos hiperglucémicos postinfiltración [16].

### ¿Son los CS IA condrotóxicos?

**McAlindon y cols.** (2017) [17] compararon el acetónido de triamcinolona IA ( $n = 70$ ) con placebo (salino) IA ( $n = 70$ ) en pacientes con **OA sintomática de rodilla** (grado 2-3 de Kellgren-Lawrance con evidencia de sinovitis o derrame en la ecografía) administrados cada 3 meses durante 2 años. Encontraron que los CS IA producían una **mayor pérdida de volumen de cartílago**

que el placebo a los 2 años (20,21 mm vs. 0,10 mm; diferencia -0,11 mm [IC 95 % -0,20 a -0,03 mm]).

**Zeng y cols.** (2019) [18] realizaron un estudio observacional longitudinal multicéntrico de pacientes con **OA de rodilla** leve a moderado seguidos durante 48 meses. A un grupo se les administró CS IA (n = 148) y se comparó con otro grupo sin CS IA (n = 536). Observaron un empeoramiento en el grado de **Kellgren y Lawrence (KL) en  $\geq 1$  grado** o una disminución en el **ancho del espacio articular  $\geq 0,7$  mm** tanto en aquellos que recibieron **una infiltración** (cociente de riesgo **HR 3,02** [IC 95 %, 2,19-4,16] y **HR 2,93** [IC 95 %, 2,13-4,02], respectivamente) como los que recibieron **> 1 infiltración** (**HR 4,67** [IC 95 %, 2,92-7,47] y **HR 3,26** [IC 95 %, 1,78-5,96], respectivamente).

**Wijn y cols.** (2020) [19] realizaron un estudio observacional multicéntrico con 3822 pacientes seguidos durante 9 años para evaluar si los pacientes con **OA sintomática de rodilla** o en riesgo de desarrollarla que recibieron CS IA tenían un mayor riesgo de requerir **artroplastia**. Se realizaron más artroplastias a los pacientes que recibieron CS IA (249 [31,3 %] de los 796 pacientes) comparado con los que no los recibieron (152 [5,0 %] de los 3026) (**HR 1,57**, IC 95 % 1,37-1,81; p < 0,001).

Sin embargo, **Raynauld y cols.** (2003) [20], en un ECA doble ciego de pacientes con **OA de rodilla**, compararon el acetónido de triamcinolona (n = 34) con salino (n = 34) IA cada 3 meses durante 2 años, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la media del estrechamiento del espacio articular al 1 y 2 años.

Las principales alteraciones atribuidas a los CS IA, observadas en una serie de 459 pacientes con **OA de rodilla o cadera** fueron: a) progresión acelerada de la OA (6 %), b) fractura por insuficiencia subcondral (0,9 %), c) complicaciones de osteonecrosis (0,7 %), y d) rápida destrucción articular, incluyendo pérdida ósea (0,7 %) [21].

El mecanismo por el cual los CS son condrotóxicos es complejo pero parece afectar a las proteínas (especialmente agregano, colágeno tipo II y proteoglicano) por mediar la producción y degradación proteica [22].

Existe controversia en cuanto la **repetición de las IIA de CS y su número**. Según los autores se pueden repetir después de 6-8 semanas [23] o 8-12 semanas [24,25] y no más de 2-3 [23,24] o 3-4 IIA [25,26] en el año en las articulaciones de carga.

### ¿Los CS aumentan el riesgo de la infección al implantar una artroplastia?

Las inyecciones IA son generalmente seguras y bien toleradas, pero es importante comprender el riesgo subyacente de exponer potencialmente la cápsula articular a una infección antes de un procedimiento de artroplastia.

Se dispone de estudios a favor de un incremento del riesgo de infección cuando se realiza una IIA de CS en **OA de cadera** en el **año previo a la artroplastia** (**HR 1,37** [IC 95 % 1,01-1,86], p = 0,03) [27] o en **los 3 meses previos** (**HR 1,49** [IC 95 % 1,08-2,04], p = 0,014) [28], respecto a los pacientes que no recibieron CS IA. Este riesgo puede triplicarse en aquellos

pacientes con más de una infiltración en **OA de cadera** comparado con aquellos con una infiltración (**HR 3,3**; p = 0,04) [29].

Sin embargo, se dispone de una revisión sistemática de pacientes con OA de cadera [30] y un estudio de OA de rodilla [31] en las que **no se detecta un incremento de la tasa de infecciones** de la artroplastia durante el periodo de seguimiento.

## ÁCIDO HIALURÓNICO INTRARTICULAR (AH IA)

Desde que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la OA en Estados Unidos en 1997, el ácido hialurónico (AH) se ha utilizado ampliamente [32].

### Mecanismo de acción del AH

El AH es producido por los sinoviocitos, condrocitos y fibroblastos de tipo B [33]. En comparación con las rodillas normales que contienen de 2,5 a 4 mg/ml de AH, la rodilla de los pacientes con OA tiene una disminución de 1 a 2 mg/ml debido a la reducción de la producción de AH y el aumento de la autodegradación y el aclaramiento, con una reducción de hasta el 50 % [33].

Su acción depende principalmente de dos mecanismos:

1. Viscosuplementación mecánica intrarticular: puede desempeñar el papel de protección de las articulaciones, como la lubricación, la absorción de impactos y la reducción de la fricción [34].
2. Condrotección secundaria a la reducción de la apoptosis del condrocito y a un aumento en la proliferación de los mismos, así como al estímulo en la síntesis de proteoglicanos: efecto inhibitorio de la expresión de algunos mediadores proinflamatorios como IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-6, PGE2 y el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ); y efecto analgésico atribuido a la interacción del AH con las terminaciones nerviosas a nivel articular [34].

### Eficacia del AH IA en OA de rodillas

En la revisión sistemática de 14 metanálisis de **Campbell y cols.** (2015) se compara la eficacia del **AH IA** vs. AINE, CS IA, plasma rico en plaquetas IA o placebo IA. Observaron que cuando se compara AH IA vs. CS IA o placebo IA, mejora el dolor y la función de la rodilla que pueden persistir hasta 26 semanas con un buen perfil de seguridad y debe considerarse su uso en pacientes con OA de rodilla temprana [35].

En una actualización de una revisión sistemática y metanálisis de ocho ECA (2199 pacientes) con bajo riesgo de sesgos, **Richette y cols.** (2015) evaluaron el efecto de **AH IA** en pacientes con **OA de rodilla** vs. placebo y encontraron que el AH IA redujo significativamente la intensidad del dolor (DME -0,21, IC 95 % -0,32 a -0,10) y mejoró la función (DME -0,12, IC 95 % -0,22 a -0,02) a los 3 meses [36].

En la revisión sistemática y metanálisis de **Bannuru y cols.** (2011) [37] para comparar la eficacia del **AH IA** en la **OA de rodilla** con placebo, se identificaron 54 estudios (n = 5545) de calidad variable y heterogé-

neos. Se demostró que el AH IA tenían un tamaño del efecto pequeño comparado con placebo a las 4 semanas (DME 0,31; IC95 % 0,17-0,45), con un pico a las 8 (alcanzando una significación clínica moderada: DME 0,46; IC 95 % 0,28-0,65) y un beneficio residual hasta las 24 semanas (DME [0,21; IC 95 % 0,10-0,31]). Estos resultados fueron consistentes en el subgrupo de estudios de alta calidad.

También **Rodríguez-Merchan y cols.** (2013) encontraron resultados similares [38].

Sin embargo, **Rutjes y cols.** (2012) en otra revisión sistemática y metanálisis encontraron que la viscosuplementación se asociaba con un beneficio pequeño e irrelevante clínicamente y un aumento del riesgo de efectos secundarios graves [39].

**He y cols.** (2017) [40] realizaron un metanálisis para comparar la eficacia y seguridad de los **CS** y el **AH IA** en pacientes con **OA de rodilla**. Se incluyeron 12 ECA (1794 pacientes). Los CS IA eran más eficaces en aliviar el dolor que el AH IA a corto plazo (hasta 1 mes), mientras que el AH fue más eficaz a largo plazo (hasta 6 meses). Los dos tratamientos mostraron una mejoría funcional similar hasta los 3 meses, pero el AH fue superior a los 6 meses. Ambos fueron relativamente seguros, pero el AH IA causaba más efectos adversos locales que los CS IA.

#### Eficacia del AH IA en OA de caderas

**Acuña y cols.** (2020) [41] realizaron una revisión sistemática de 39 estudios (n = 5864 pacientes) para determinar cómo la administración de **AH IA** para la **OA de cadera** impacta en las medidas de resultado informadas por el paciente y en la frecuencia de artroplastia. Encontraron que los estudios no comparativos demostraban que AH puede lograr una reducción satisfactoria del dolor y una mejoría funcional. Sin embargo, no hubo evidencia suficiente en la literatura actual de que el AH fuera superior al placebo u otros tipos de IA. En las revisiones sistemáticas y metanálisis de **Leite y cols.** (2018) [42] y de **Wu y cols.** (2017) [43] se encontraron resultados similares.

#### Eficacia de los CS o AH IA en OA de manos

**Kroon y cols.** (2016) [44] realizaron una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de los tratamientos IA en la **OA de manos** (de pulgar e interfalángicas) comparado con placebo u otros tratamientos. Se identificaron 13 estudios (864 pacientes) de OA de pulgar (n = 11) y de interfalángicas (n = 2), comparando CS (n = 4) o AH (n = 3) vs. placebo y CS vs. AH (n = 6). En **OA del pulgar**, el beneficio y el perfil de seguridad de los CS o AH IA a corto plazo no parece más eficaz que el placebo. En **OA de interfalángicas**, se necesita confirmar que los CS IA podrían ser eficaces.

**Trellu y cols.** (2015) [45] realizaron una revisión sistemática de 6 estudios para valorar la eficacia de los **CS** o **AH IA** en la **OA del pulgar**. Encontraron que el AH podía aumentar la capacidad funcional y los CS disminuir el dolor a las 24 semanas, pero existía una gran heterogeneidad entre los estudios.

**Papalia y cols.** (2017) [46] realizaron una revisión sistemática de 13 estudios para valorar la eficacia del **AH o CS IA** en la **OA del pulgar**. En la mayoría de los estudios se encontraron mejores resultados con el AH IA en términos de función (fuerza) y movimiento de las articulaciones que fue más duradero, mientras que los CS IA tuvieron un mayor efecto, más rápido pero más corto, sobre el dolor.

#### ¿Existen diferencias en la eficacia y seguridad entre las diferentes preparaciones de AH y en el número de infiltraciones?

Hay numerosos preparados de AH aprobados para viscosuplementación. Cada fórmula difiere por su peso molecular (PM), vida media, concentración, estructura molecular, frecuencia, coste y volumen de inyección. Se producen mediante fermentación bacteriana o de origen aviar.

Se dispone de estudios que encuentran diferencias en la eficacia y seguridad entre los diferentes AH. Como la revisión sistemática y metanálisis de **Zhao y cols.** (2016) [47] que tenía por objetivo comparar la **efectividad y seguridad** de la inyección intrarticular de **hylan G-F 20** y **AH de bajo PM** en el tratamiento de la **OA de rodilla**. Se incluyeron 20 ensayos (n = 3034 pacientes). Encontraron una mejoría estadísticamente significativa del dolor **a los 2 a 3 meses a favor del hylan GF 20**, aunque los estudios fueron heterogéneos, sin diferencias en los efectos adversos. También en el metanálisis (n = 68 estudios) de **Altman y cols.** (2016) [48] los **AH con PM ≥ 3000 kDa** mostraron **mejoría del dolor en OA de rodilla en comparación con AH con PM < 3000 kDa y más suspensiones por efectos adversos**. Además, los **AH producidos por fermentación biológica tuvieron menos brotes y una incidencia de derrame significativamente menor que los AH derivados de las aves**.

Por otro lado, también hay distintos estudios en OA de rodilla que no encuentran diferencias en la eficacia y seguridad de los distintos AH según PM, concentración, volumen y número de infiltraciones [49-54].

En otro metanálisis de **Reichenbach y cols.** (2007) se sugiere mayor frecuencia de **reacciones postinfiltración** con los AH de alto PM que con los de bajo PM [34].

#### ¿Disminuye el AH la progresión de la OA?

**Wang y cols.** (2011) encontraron que el AH evita la progresión de la **OA de rodilla** después de 2 años al reducir la pérdida del volumen del cartílago tibial y reducir los defectos en el cartílago vistos en la RM [55]. En un estudio retrospectivo de **Waddell y Joseph** (2016) parece que la viscosuplementación puede posponer la artroplastia total de rodilla una media de 2,8 a 3,1 años para los pacientes con OA grado 4 de KL (> 7 años en el 75 % de las 1863 rodillas [1342 pacientes]) [56].

#### CONTRAINDICACIONES

El AH está contraindicado en pacientes con **hipersensibilidad** conocida al principio activo y a cualquiera de los componentes, o a las proteínas procedentes de aves en el

caso de su origen aviar. Como cualquier otro tratamiento inyectable en articulaciones, también se observarán todas las contraindicaciones de aplicación general de las IIA.

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos (EA) fueron ligeramente más frecuentes entre los pacientes con AH IA que con placebo IA (RR 1,08, IC 95 % 1,01-1,15) [57]. Los EA más frecuentes son reacciones locales leves y transitorias como dolor en la zona de inyección, inflamación, calor y eritema, artralgias, brotes y derrame sinovial [39]. Generalmente la viscosuplementación tiene pocos EA graves, como las reacciones inflamatorias severas, pseudogota (cristales de pirofosfato cálcico dihidratado) y pseudosepsis. Parece que los EA son más frecuentes con los AH de origen aviar y de alto PM y con las infiltraciones repetidas [34,48,58-60]. Sin embargo, este aumento no se observa con los ciclos IA repetidos de AH no reticulado de origen biofermentado [61].

## TRATAMIENTOS INTRARTICULARES COMBINADOS

Para mejorar y acelerar el alivio de los síntomas y reducir los efectos adversos, se ha propuesto el **tratamiento combinado AH más CS considerando una acción sinérgica**, que asocian los beneficios a corto plazo de los CS y el comienzo más lento pero más duradero de los beneficios del AH [62].

## PREDICTORES DE RESPUESTA CON LAS INFILTRACIONES INTRARTICULARES

Se podrían investigar determinados síntomas y signos, instrumentos de valoración y biomarcadores para identificar mejor los pacientes que responderían adecuadamente a los CS o AH IA. Existen predictores de respuesta relacionados con el paciente (edad, estadio de la enfermedad, IMC, comorbilidades) y hallazgos radiológicos:

- La **edad avanzada** se asocia con una menor reducción del dolor a los 3 meses de IIA de CS, en particular en los pacientes mayores de 60 años [63].
- La **obesidad** es un factor importante que debe valorarse cuidadosamente por su impacto negativo sobre la eficacia [64].
- La **presentación clínica más grave tiene menos posibilidades de obtener un alivio satisfactorio** de los síntomas después del tratamiento [63].
- La peor **clasificación radiográfica de la gravedad de la OA** es un predictor de peor respuesta a los CS IA [65].

En resumen, considerando estos factores predictivos, el tratamiento IA debe recomendarse en población más joven, de peso normal, con baja gravedad de síntomas clínicos y hallazgos radiológicos.

## PRECISIÓN DE LAS INFILTRACIONES INTRARTICULARES

La IIA se podría realizar en diferentes sitios anatómicos, con o sin guía por imagen. A pesar de la expe-

riencia clínica, la IIA guiada por imagen puede mejorar significativamente la precisión de las IA, brindando la oportunidad de lograr beneficios cuantificables en un mayor porcentaje de pacientes y evitaría los posibles efectos adversos vasculonerviosos relacionados con la inyección. Por lo tanto, el procedimiento guiado por ecografía debe recomendarse en articulaciones profundas o complejas y en pacientes obesos o con artrosis avanzada debido a las dificultades para definir los puntos de referencia.

Numerosos estudios compararon la precisión y seguridad de la inyección IA guiada por ecografía vs. la inyección guiada por puntos de referencia. En el meta-análisis de **Hoerber y cols.** (2016) se ha observado que la colocación adecuada de la aguja mediante ecografía y la técnica de la IA se correlaciona con mejores resultados clínicos en cadera [66] y también en articulación glenohumeral y rodilla [67].

## RECOMENDACIONES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS

Recomendaciones recientes son las del **American College of Rheumatology** (ACR, 2019) para la OA de rodilla, cadera y mano [1]:

1. Los **CS IA** están **fuertemente recomendados para OA de rodilla y cadera**, esta última bajo control ecográfico, y **recomendados condicionalmente en la OA de manos**. Los CS IA vs. otras IA están recomendados condicionalmente, incluyendo AH. Hay pocas comparaciones *head-to-head* pero la evidencia de la eficacia de los CS IA es superior en calidad que para los otros fármacos IA.
2. Los **AH IA** están **fuertemente no recomendados en OA de cadera y no recomendados condicionalmente en OA de rodilla y 1.ª carpometacarpiana (CMC)**. En la práctica clínica, se puede administrar condicionalmente en OA de rodilla o 1.ª CMC en pacientes con respuesta inadecuada a los tratamientos no farmacológicos, AINE tópico u oral y CS IA.

La **Osteoarthritis Research Society International** (OARSI, 2019) recomienda los **CS IA** y **AH IA** en **OA de rodilla** de forma condicional, en todos los grupos y subgrupos con comorbilidades [68].

La **European League Against of Rheumatism** (EULAR) presentó recomendaciones para **OA de manos** (2018) [69]: los **CS IA** generalmente no deberían usarse en los pacientes con OA de manos, pero se podría considerar en los pacientes con dolor en interfalángicas (grado de recomendación A).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheum.* 2020;72(2):220-33. DOI: 10.1002/acr.24131.
2. Rosseland LA, Helgesen KG, Breivik H, Stubhaug A. Moderate-to-severe pain after knee arthroscopy is relie-

- ved by intraarticular saline: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2004;98(6):1546-51. DOI: 10.1213/01.ane.0000112433.71197.fa.
3. Abhishek A, Doherty M. Mechanisms of the placebo response in pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1229-35. DOI: 10.1016/j.joca.2013.04.018.
  4. Saltzman BM, Leroux T, Meyer MA, Basques BA, Chahal J, Bach BR, Jr., et al. The Therapeutic Effect of Intra-articular Normal Saline Injections for Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Evidence Level 1 Studies. *Am J Sports Med*. 2017;45(11):2647-53. DOI: 10.1177/0363546516680607.
  5. Malemud CJ. Cytokines as therapeutic targets for osteoarthritis. *BioDrugs*. 2004;18(1):23-35. DOI: 10.2165/00063030-200418010-00003.
  6. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
  7. Oo WM, Liu X, Hunter DJ. Pharmacodynamics, efficacy, safety and administration of intra-articular therapies for knee osteoarthritis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(12):1021-32. DOI: 10.1080/17425255.2019.1691997.
  8. Saltychev M, Mattie R, McCormick Z, Laimi K. The Magnitude and Duration of the Effect of Intra-articular Corticosteroid Injections on Pain Severity in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;99(7):617-25. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001384.
  9. Zhong HM, Zhao GF, Lin T, Zhang XX, Li XY, Lin JF, et al. Intra-Articular Steroid Injection for Patients with Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2020;2020:6320154. DOI: 10.1155/2020/6320154.
  10. McCabe PS, Maricar N, Parkes MJ, Felson DT, O'Neill TW. The efficacy of intra-articular steroids in hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(9):1509-17. DOI: 10.1016/j.joca.2016.04.018.
  11. Monseau AJ, Nizran PS. Common injections in musculoskeletal medicine. *Prim Care*. 2013;40(4):987-1000, ix-x. DOI: 10.1016/j.pop.2013.08.012.
  12. Law TY, Nguyen C, Frank RM, Rosas S, McCormick F. Current concepts on the use of corticosteroid injections for knee osteoarthritis. *Phys Sports Med*. 2015;43(3):269-73. DOI: 10.1080/00913847.2015.1017440.
  13. Lazarevic MB, Skosey JL, Djordjevic-Denic G, Swedler WI, Zgradic I, Myones BL. Reduction of cortisol levels after single intra-articular and intramuscular steroid injection. *Am J Med*. 1995;99(4):370-3. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)80183-1.
  14. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009;28(7):749-56. DOI: 10.1007/s10067-009-1135-x.
  15. Cook CS, Smith PA. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):583-92. DOI: 10.1007/s12178-018-9524-x.
  16. Levy DM, Petersen KA, Scalley Vaught M, Christian DR, Cole BJ. Injections for Knee Osteoarthritis: Corticosteroids, Viscosupplementation, Platelet-Rich Plasma, and Autologous Stem Cells. *Arthroscopy*. 2018;34(5):1730-43. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.02.022.
  17. McAlindon TE, LaValley MP, Harvey WF, Price LL, Driban JB, Zhang M, 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(19):1967-75. DOI: 10.1001/jama.2017.5283.
  18. Zeng C, Lane NE, Hunter DJ, Wei J, Choi HK, McAlindon TE, et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(6):855-62. DOI: 10.1016/j.joca.2019.01.007.
  19. Wijn SRW, Rovers MM, Van Tienen TG, Hannink G. Intra-articular corticosteroid injections increase the risk of requiring knee arthroplasty: a multicentre longitudinal observational study using data from the osteoarthritis initiative. *Bone Joint J*. 2020;102-B(5):586-92. DOI: 10.1302/0301-620X.102B5.BJJ-2019-1376.R1.
  20. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(2):370-7. DOI: 10.1002/art.10777.
  21. Kempel AJ, Roemer FW, Murakami AM, Diaz LE, Crema MD, Guermazi A. Intra-articular Corticosteroid Injections in the Hip and Knee: Perhaps not as safe as we thought? *Radiology*. 2019;293(3):656-63. DOI: 10.1148/radiol.2019190341.
  22. Song YW, Zhang T, Wang WB. Glucocorticoid could influence extracellular matrix synthesis through Sox9 via p38 MAPK pathway. *Rheumatol Int*. 2012;32(11):3669-73. DOI: 10.1007/s00296-011-2091-8.
  23. Zuber TJ. Knee joint aspiration and injection. *Am Fam Physician*. 2002;66(8):1497-500, 503-4, 507.
  24. Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med*. 2006;73(10):897-8, 901-4, 6-11. DOI: 10.3949/ccjm.73.10.897.
  25. Lane NE, Thompson JM. Management of osteoarthritis in the primary-care setting: an evidence-based approach to treatment. *Am J Med*. 1997;103(6a):25s-30s. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)90005-x.
  26. Genovese MC. Joint and soft-tissue injection. A useful adjuvant to systemic and local treatment. *Postgrad Med*. 1998;103(2):125-34. DOI: 10.3810/pgm.1998.02.316.
  27. Ravi B, Escott BG, Wasserstein D, Croxford R, Hollands S, Paterson JM, et al. Intraarticular hip injection and early revision surgery following total hip arthroplasty: a retrospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):162-8. DOI: 10.1002/art.38886.
  28. Schairer WW, Nwachukwu BU, Mayman DJ, Lyman S, Jerabek SA. Preoperative Hip Injections Increase the Rate of Periprosthetic Infection After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(9 Suppl):166-9.e1. DOI: 10.1016/j.arth.2016.04.008.
  29. Chambers AW, Lacy KW, Liow MHL, Manalo JPM, Freiberg AA, Kwon YM. Multiple Hip Intra-Articular Steroid Injections Increase Risk of Periprosthetic Joint Infection Compared With Single Injections. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1980-3. DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.030.
  30. Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hip arthroplasty: Is it safe? A systematic review. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1027-35. DOI: 10.1302/0301-620X.98B8.37420.
  31. Khanuja HS, Banerjee S, Sodhi GS, Mont MA. Do prior intra-articular corticosteroid injections or time of administration increase the risks of subsequent periprosthetic joint infections after total knee arthroplasty? *J J Long Term Eff Med Implants*. 2016;26(3):191-7. DOI: 10.1615/JLongTermEffMedImplants.2016014045.
  32. Conduah AH, Baker CL, Baker CL. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20. *J Pain Res*. 2009;2:87-98. DOI: 10.2147/jpr.s4732.

33. Bert JM, Bert TM. Nonoperative treatment of unicompartmental arthritis: from bracing to injection. *Clin Sports Med.* 2014;33(1):1-10. DOI: 10.1016/j.csm.2013.08.002.
34. 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(8):1410-8. DOI: 10.1055/s-0038-1641142.
35. 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(10):2036-45 e14. DOI: 10.1016/j.arthro.2015.03.030.
36. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD Open.* 2015;1(1):e000071. DOI: 10.1136/rmdopen-2015-000071.
37. 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(6):611-9. DOI: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
38. Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular Injections of Hyaluronic Acid and Other Drugs in the Knee Joint. *HSS J.* 2013;9(2):180-2. DOI: 10.1007/s11420-012-9320-x.
39. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):180-91. DOI: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
40. 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. DOI: 10.1016/j.ijss.2017.01.087.
41. Acuña AJ, Samuel LT, Jeong SH, Emara AK, Kamath AF. Viscosupplementation for hip osteoarthritis: Does systematic review of patient-reported outcome measures support use? *J Orthop.* 2020;21:137-49. DOI: 10.1016/j.jor.2020.03.016.
42. Leite VF, Daud Amadera JE, Buehler AM. Viscosupplementation for Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy on Pain and Disability, and the Occurrence of Adverse Events. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(3):574-83.e1. DOI: 10.1016/j.apmr.2017.07.010.
43. Wu B, Li YM, Liu YC. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections in hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017;8(49):86865-76. DOI: 10.18632/oncotarget.20995.
44. Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-Articular Therapies in the Treatment of Hand Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *Drugs Aging.* 2016;33(2):119-33. DOI: 10.1007/s40266-015-0330-5.
45. Trelle S, Dadoun S, Berenbaum F, Fautrel B, Gossec L. Intra-articular injections in thumb osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine.* 2015;82(5):315-9. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.02.002.
46. Papalia R, Diaz LA, Torre G, Albo E, Tecame A, Sterzi S, et al. Intra-articular injections of hyaluronic acid for trapeziometacarpal osteoarthritis: a systematic review. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(4 Suppl 2):45-53.
47. 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(5):387-96. DOI: 10.1007/s40259-016-0186-1.
48. 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(8):2158-65. DOI: 10.1177/0363546515609599.
49. Dai WL, Lin ZM, Guo DH, Shi ZJ, Wang J. Efficacy and Safety of Hylan versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg.* 2019;32(3):259-68. DOI: 10.1055/s-0038-1641142.
50. Colen S, Van Den Bekerom MPJ, Mulier M, Haverkamp D. Hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. *BioDrugs.* 2012;26(4):257-68. DOI: 10.2165/11632580-000000000-00000.
51. Mochizuki T, Ikari K, Yano K, Okazaki K. Comparison of patient-reported outcomes of treatment with low- and intermediate molecular weight hyaluronic acid in Japanese patients with symptomatic knee osteoarthritis: A prospective, randomized, single-blind trial. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2020;21:22-6. DOI: 10.1016/j.asmart.2020.04.001.
52. Bahrami MH, Raeissadat SA, Cheraghi M, Rahimi-Dehghan S, Ebrahimpour A. Efficacy of single high-molecular-weight versus triple low-molecular-weight hyaluronic acid intra-articular injection among knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet Dis.* 2020;21(1):550. DOI: 10.1016/j.asmart.2020.04.001.
53. Maheu E, Avouac B, Dreiser RL, Bardin T. A single intra-articular injection of 2.0% non-chemically modified sodium hyaluronate vs 0.8% hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A 6-month, multicenter, randomized, controlled non-inferiority trial. *PLoS One.* 2019;14(12):e0226007. DOI: 10.1371/journal.pone.0226007.
54. Ha CW, Park YB, Choi CH, Kyung HS, Lee JH, Yoo JD, et al. Efficacy and safety of 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 Dis.* 2017;18(1).
55. Wang Y, Hall S, Hanna F, Wiuka AE, Grant G, Marks P, et al. Effects of Hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Dis.* 2011;12:195. DOI: 10.1186/1471-2474-12-195.
56. Waddell DD, Joseph B. Delayed Total Knee Replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg.* 2016;29(2):159-68. DOI: 10.1055/s-0034-1395281.
57. Arrich J, Piribauer F, Mad P, Schmid D, Klaushofer K, Müllner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2005;172(8):1039-43. DOI: 10.1503/cmaj.1041203.
58. Petrella R, Anthony C, Decaria J. Comparison of avian and nonavian hyaluronic acid in OA of the knee. *Orthop Res Rev.* 2010;2:5-9.
59. Morton AH, Shannon P. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular Hylan G-F 20 (Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85(10):2050; author reply 2050-1. DOI: 10.2106/00004623-200310000-00030.
60. Leopold SS, Warme WJ, Pettis PD, Shott S. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20

- [synvisc] in patients receiving more than one course of treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(9):1619-23. DOI: 10.2106/00004623-200209000-00015.
61. Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(11):1957-62. DOI: 10.1136/ard.2011.152017.
  62. Smith C, Patel R, Vannabouathong C, Sales B, Rabinovich A, McCormack R, et al. Combined intra-articular injection of corticosteroid and hyaluronic acid reduces pain compared to hyaluronic acid alone in the treatment of knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2019;27(6):1974-83. DOI: 10.1007/s00167-018-5071-7.
  63. Fatimah N, Salim B, Raja EUH, Nasim A. Predictors of response to intra-articular steroid injections in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2541-7. DOI: 10.1007/s10067-016-3365-z.
  64. Conrozier T, Eymard F, Chouk M, Chevalier X. Impact of obesity, structural severity and their combination on the efficacy of viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Dis.* 2019;20(1):376. DOI: 10.1186/s12891-019-2748-0.
  65. Maricar N, Parkes MJ, Callaghan MJ, Hutchinson CE, Gait AD, Hodgson R, et al. Structural predictors of response to intra-articular steroid injection in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):88. DOI: 10.1186/s13075-017-1292-2.
  66. Hoerber S, Aly AR, Ashworth N, Rajasekaran S. Ultrasound-guided hip joint injections are more accurate than landmark-guided injections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2016;50(7):392-6. DOI: 10.1136/bjsports-2014-094570.
  67. Lundstrom ZT, Sytsma TT, Greenlund LS. Rethinking Viscosupplementation: Ultrasound- Versus Landmark-Guided Injection for Knee Osteoarthritis. *J Ultrasound Med.* 2020;39(1):113-7. DOI: 10.1002/jum.15081.
  68. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
  69. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):16-24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.



# **Toxina botulínica y ozono intrarticular en la artrosis**

## *Intra-articular botulinum toxin and ozone in osteoarthritis*

D. Samper Bernal

*Instituto Catalán de Ozonoterapia. Tratamiento del Dolor. Hospital Quirón. Barcelona, España*

### ABSTRACT

Osteoarthritis pain continues to be one of the main causes of medical visit due to the insufficient efficacy of established treatments, therefore, the need arises to search for new therapies that improve the analgesic response.

Intra-articular injection of botulinum toxin and/or medicinal ozone are two of the new options to consider in this pathology.

We develop in this chapter a review of the management of these two analgesic options.

**Key words:** Osteoarthritis pain, botulinum toxin, ozone, treatment, review.

### RESUMEN

El dolor por osteoartrosis continúa siendo una de las principales causas de consulta médica debido a la insuficiente eficacia de los tratamientos establecidos, y por ello surge la necesidad de buscar nuevas terapias que mejoren la respuesta analgésica.

La inyección intrarticular de toxina botulínica y/o de ozono medicinal son dos de las nuevas opciones a considerar en esta patología.

Realizamos en este capítulo una revisión del manejo de estas dos opciones analgésicas.

**Palabras clave:** Dolor en la artrosis, Osteoartrosis, toxina botulínica, ozono, tratamiento, revisión.

## TOXINA BOTULÍNICA

### Introducción

La toxina botulínica tipo A es una de las más potentes toxinas biológicas de la naturaleza y, junto con los tipos B, E y F, causa de botulismo en humanos. Todas ellas son productos del *Clostridium botulinum*. Hay ocho serotipos, siete de los cuales, tipos A-G, tienen diferentes duraciones de acción y targets enzimáticos [1]. Dos de estas neurotoxinas, la toxina botulínica A y B, se utilizan habitualmente para el tratamiento de diversas situaciones en las que exista una hiperactividad muscular, tales como las distonías o las espasticidades.

### Aplicación clínica

Fue Burgen quien descubrió que las toxinas funcionan inhibiendo la liberación de acetilcolina en los mús-

culos esqueléticos [2]. Estos hallazgos condujeron al desarrollo de su uso terapéutico en la década de los 70, cuando pequeñas cantidades de la toxina fueron usadas para corregir el estrabismo [3]. En la actualidad, la toxina botulínica es la más frecuentemente utilizada para el tratamiento de trastornos autonómicos, trastornos de espasticidad y movimientos hiperkinéticos, así como en cosmética para el tratamiento de las arrugas [4].

Un hallazgo fortuito con la toxina mostró posible eficacia en migraña, estudios posteriores lo confirmaron en migraña crónica pero no para episodios migrañosos [5,6].

### Mecanismo de acción

Su efecto implica al complejo receptor proteínico SNA-RE (*Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor Attachment Protein Receptor*) que permite la unión de la membrana

vesicular sináptica y de la membrana plasmática terminal de los nervios periféricos con la consiguiente liberación de neurotransmisores como la acetilcolina. La toxina actúa fragmentando a la proteína SNAP-25 (*soluble NSF attachment protein*), una parte del complejo SNARE, impidiendo la fusión de membranas y por tanto la liberación de neurotransmisores.

La inhibición de liberación de acetilcolina genera la actividad paralizante de la toxina [7].

Inicialmente se pensó que este efecto muscular era el responsable del alivio del dolor secundario, pero estudios posteriores precisaron que la analgesia precedía al efecto muscular.

Se realizaron por ello estudios piloto con toxina botulínica tipo A intrarticular en dolor por artrosis severa [8] y también para el dolor miofascial [9,10].

Otros estudios confirmaron que la toxina no solo inhibe la liberación de acetilcolina, sino que también inhibe otros neurotransmisores como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), la glutamina [11-13], así como a los receptores N-metil-D aspartato (NMDA) y receptores de potencial transitorio vaniloide tipo 1 (TRPV1) [14,15]. Ello lleva a pensar que la toxina botulínica podría tener una acción directa sobre la nocicepción.

Por ello, aunque su uso en el tratamiento del dolor se focalizó en el de tipo miofascial, siguieron realizándose estudios precoces en dolor articular (rodilla, hombro, sacroiliacas, facetas cervicales e incluso en articulación esternoclavicular [16-19]).

### Evidencia clínica uso toxina botulínica en artrosis

En los últimos 10 años han ido apareciendo estudios con el objetivo de valorar la eficacia de la toxina en procesos articulares degenerativos, especialmente en rodilla, pero también en hombro, cadera y codo. Estos son los más relevantes.

#### Codo (*epicondilitis lateral*)

En la revisión de Bahman Jabbari en 2011 [20] encontraron tres estudios Clase I y un estudio Clase II:

- Wong [21] realizó un estudio doble ciego en 60 pacientes con epicondilitis lateral crónica (ELC) administrando toxina botulínica A (60 U) s.c. con valoración del VAS a las 4 y 12 semanas. Se obtuvo mejoría significativa VAS en ambos controles.
- Hayton [22] no encontró diferencias significativas en el VAS a los 3 meses en un estudio ciego en 40 pacientes, administrando toxina botulínica i.m.
- Placzek [23] administró toxina botulínica A en un estudio con 130 pacientes valorando el VAS a las 2, 6, 12 y 18 semanas con mejorías significativas hasta las 18 semanas.
- Espandar [24] administró 60 UU de toxina botulínica A en un estudio en 48 pacientes, randomizado con grupo control, valorando el VAS a las 4, 8 y 16 semanas. La mejoría del dolor fue estadísticamente significativa en el grupo de toxina.

Debilidad de dedos y espasmos musculares aparecieron en alguno de los pacientes de los cuatro estudios.

#### Hombro

- Singh [25], en 2009, publicó un estudio randomizado en pacientes con omalgia refractaria. Fueron 43 pacientes dolor moderado-intenso que recibieron toxina botulínica (100 U) más lidocaína en el brazo activo y SSF más lidocaína en el grupo control. Se evaluó el VAS, índice de discapacidad de dolor de hombro (SPADI), cuestionario de calidad de vida SF-36, porcentaje de pacientes que disminuyeron un 30 % o 2 puntos el VAS y seguridad. Al mes de la administración se obtuvieron reducciones significativas en los parámetros valorados a favor del grupo toxina. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos.
- Joo, en 2013, publicó un estudio prospectivo controlado comparando los efectos de toxina botulínica A intrarticular (Dysport; 200 U, n = 15) con acetato de triamcinolona en pacientes con capsulitis adhesiva del hombro. Todos los pacientes fueron evaluados mediante el VAS y medida del ROM a las 2, 4 y 8 semanas. En la semana 8 ambos grupos de tratamiento mostraron, respecto a los datos basales, mejorías significativas del dolor, abducción y flexión activa del hombro, así como abducción y rotación externa pasiva [26].

#### Cadera

- Durán-Hernández [27] realizó un estudio en pacientes con dolor por artrosis de cadera con grados de severidad II a IV en escala de Kellgren y Lawrence. Estudio clínico, experimental y longitudinal abierto pero cegado para el evaluador. Se incluyeron 35 pacientes y 45 infiltraciones de la articulación de la cadera a los que se aplicó el cuestionario WOMAC los días 0 y 90 tras la administración de toxina botulínica A Dysport 350 U, en el músculo iliaco del iliopsoas y 175 U en cada uno de los músculos *adductoris brevis* y *adductoris longus*. Se encontraron disminución estadísticamente significativa de las puntuaciones de EVA y de las tres dimensiones del cuestionario WOMAC.

#### Rodilla

La articulación de la rodilla es en la que se han realizado mayor número de estudios con toxina botulínica:

- Boon [28], en 2010, evaluó la eficacia y seguridad de la toxina tipo A en dolor por gonartrosis. Se evaluaron 60 pacientes con gonalgia refractaria a tratamientos previos. Estudio randomizado administrando corticoides, toxina botulínica A (100 U) o toxina botulínica A (200 U). Se evaluaron los resultados del VAS, WOMAC y Short Form-36, valoración global del paciente y efectos adversos a las 4, 8, 12 y 26 semanas. El VAS disminuyó en todos los grupos, pero solo en el brazo de baja dosis de toxina fue estadísticamente significativo. Todos los grupos mostraron mejoría estadísticamente significativa en el WOMAC a las 8 semanas. No se registraron efectos adversos importantes.

- Hsieh [29] realizó un estudio randomizado con grupo placebo en 46 pacientes con gonalgia por gonartrosis con Kellgren-Lawrence grado 2 o 3 que recibieron en el grupo activo toxina botulínica A (100 U) intrarticular. Las valoraciones a la semana y 6 meses mostraron diferencias significativas en el VAS y en los cuestionarios WOMAC y Lequesne en el grupo tratado con toxina.
- McAlindon [30] publicó un estudio en gonartrosis sin resultados favorables para el grupo con toxina. Se trataba de estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado con placebo en 158 pacientes con artrosis de rodilla y con dolor nociceptivo (cuestionario Pain DETECT). En tres grupos recibieron toxina botulínica A 400 U o 200 U o placebo. Se valoró el VAS, WOMAC e impresión global del paciente hasta las 8 semanas. No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos. Los efectos secundarios fueron leves y similares entre grupos toxina y placebo.
- En 2018, son destacables dos estudios comparativos, uno entre toxina botulínica (100 U) + triamcinolona (40 mg) y el corticoide solo realizado por Shukla [31] y el otro entre toxina, ácido hialurónico y placebo realizado por Bao [32]. En el primer estudio el grupo con toxina botulínica A mostró mejorías significativas de los *scores* de control desde las 4 semanas hasta los 6 meses. En el segundo estudio, tanto toxina como hialurónico mejoraron significativamente el dolor y la funcionalidad respecto al placebo, siendo más efectivo el grupo toxina que el de ácido hialurónico.
- En 2019, Godoy [33] comparó toxina botulínica A (100 U) vs. triamcinolona (40 mg) y salino, concluyendo que el corticoide fue más efectivo que la toxina y el salino a las 4 semanas.

### Revisiones sistemáticas y narrativas de la evidencia

En los últimos 4 años, son diversas las revisiones sistemáticas o narrativas realizadas para evidenciar la eficiencia de la toxina botulínica en dolores por artrosis.

- En 2017, Wu realizó una revisión narrativa y analizó seis de 284 artículos y concluyó que, comparada con la terapia convencional, la toxina botulínica A intrarticular tiene efectos beneficiosos con mejoría de la VAS y WOMAC en dolor articular refractario [34].
- Courseau, en 2018, efectuó una revisión sistemática y metanálisis. Analizó ocho artículos de 269 seleccionados y seis para el metanálisis con un total de 382 pacientes. Concluyó que la toxina botulínica A intrarticular ofrece beneficios a corto plazo con disminución significativa del NRS de dolor de alrededor de 1 punto en pacientes con dolor articular refractario. La disminución del dolor a los 6 meses persistió, pero sin significancia estadística. Los estudios en los que se administró 100 U de toxina tuvieron mejores resultados que aquellos en los que se inyectaron 200 U [35].
- En 2018, Safarpour realizó un análisis de la evidencia para la eficacia de toxina botulínica en dife-

rentes síndromes dolorosos. Respecto al uso intrarticular, concluyó que era posiblemente efectiva (Nivel C- un estudio clase II) en artrosis dolorosa de rodilla [36].

- Un año más tarde, en 2019, Zhai presentó una nueva revisión sistemática y metanálisis en artrosis dolorosa de rodilla, en el que incluyó cinco estudios con 314 pacientes, respecto a los valores del VAS y WOMAC a las 4 semanas y 8 o más semanas, concluyó que la toxina botulínica A es efectiva y segura en el dolor por osteoartritis de rodilla [37].
- Recientemente, la American College of Rheumatology, en colaboración con la Arthritis Foundation, ha publicado una Guía Clínica basada en la evidencia para el manejo multimodal de la osteoartritis, abordando tanto terapias físicas, psicosociales, dietéticas, farmacológicas e invasivas. Respecto a las infiltraciones con toxina botulínica otorgan recomendación negativa en pacientes con osteoartritis de rodilla y/o cadera [38].

## OZONO

### Introducción

El ozono medicinal es una mezcla (un 95 % de O<sub>2</sub> y un 5 % de O<sub>3</sub>) utilizada en varias concentraciones y administrada por diferentes vías. Es un gas inestable, transparente y de olor picante. El ozono se produce a partir del oxígeno cuando entra en contacto con una descarga eléctrica que genera diferentes concentraciones según la enfermedad a tratar. No puede ser almacenado y debe usarse de inmediato, ya que su vida media es de 40' a 20 °C [39].

Las aplicaciones de ozono médico se iniciaron a principios del siglo pasado cuando el Dr. Kellogg, en su libro sobre difteria en 1881, ya mencionaba el ozono como desinfectante. Durante décadas su uso se dirigió al tratamiento de procesos infecciosos crónicos e isquémicos (úlceras), aunque posteriormente se ha ido ampliando su uso a problemas de cicatrización, de as-tenia (fibromialgia, cáncer), y en dolor en el tratamiento de patología axial (hernias discales) entre otros. Las formas de aplicación del ozono medicinal son básicamente tres: tópica, infiltrativa y sistémica plasmática o rectal [40].

### Mecanismo de acción

Su acción antiinflamatoria se debe a la inhibición de prostaglandinas, incrementando la liberación de antagonistas de citocinas proinflamatorias.

Activa mecanismos antioxidantes endógenos y produce una metabolización de radicales libres, frenando el proceso oxidativo responsable de la destrucción celular. El estrés oxidativo está presente en diversos procesos como la inflamación, enfermedades degenerativas, deficiencias inmunitarias, enfermedades autoinmunes, etc. Su correcta utilización puede mejorar la función celular, aumentando la capacidad de frenar los procesos fisiológicos y patológicos de destrucción celular.

La acción antioxidante a nivel intrarticular disminuye la inflamación y la futura degeneración. Inactiva e inhibe la liberación de enzimas proteolíticas. Estimula la producción de condrocitos y fibroblastos con la posibilidad de formación de nuevo cartílago. Es el tercer oxidante más potente tras el fluroruro y el persulfato.

Tiene un efecto antiinflamatorio y analgésico. Esta acción es consecuencia de una inhibición de la síntesis de prostaglandinas [41] o la liberación de bradicinina y otros mediadores de la inflamación, aumenta la liberación de antagonistas que neutralizan proinflamatorios como citoquinas like (interleuquinas, interferón, factor  $\alpha$  de necrosis tumoral y citoquinas inmunosupresoras like), todos con efecto inhibitor de la inflamación y libera endorfinas, que bloquean la transmisión de la señal nociceptiva hacia el tálamo y la corteza. Todo en conjunto produce una disminución del edema, la inflamación y el dolor [42,43].

El problema de la artrosis no es un problema exclusivamente mecánico, sino que existen alteraciones celulares y bioquímicas que justifican los resultados obtenidos con la aplicación de ozono de pequeñas cantidades peri e intrarticulares [44].

La correlación entre los diferentes mecanismos de acción del ozono y las alteraciones fisiopatológicas articulares de la artrosis es exhaustivamente descrita en el artículo de Seyam, en el que desmenuza esa imbricación en los trastornos musculoesqueléticos y entre ellos, en las articulaciones, cápsulas y tendones del hombro, de la cadera y rodilla, así como en la artritis reumatoidea [45].

### Consideraciones de uso del ozono

Su única **contraindicación** clínica absoluta es el déficit severo de G6P-DH (favismo), especialmente si se administra por vía sistémica, por la posibilidad de inducir crisis de hemólisis. Contraindicaciones relativas son la anticoagulación si INR >3, el embarazo, el hipertiroidismo y el paciente consumidor importante de suplementos y alimento con vitaminas C y E ya que podría interferir la acción antioxidante del  $O_3$ .

Sus **efectos secundarios** se limitan a la toxicidad inhalatoria en caso de inhalar concentraciones > 0,1 ppm/h. La sintomatología sería desde la irritación conjuntival al distrés respiratorio dependiendo de la concentración recibida. Estas situaciones solo pueden presentarse por mal uso del ozono.

A nivel local puede ocasionar ligero dolor tolerable si se administran cantidades elevadas a altas concentraciones.

Las **ventajas** que ofrece su aplicación son varias y relevantes: difusión fácil que permite alejarnos de zonas peligrosas, uso de agujas de menor calibre y por tanto menos dolorosas por la punción, no interacciones con fármacos, no interacciones con patologías (diabetes, HTA, cardiopatía, nefropatía), posibilidad de adaptación a la respuesta analgésica con prolongación de tratamientos debido a su inocuidad, menor riesgo de sangrado en pacientes con anticoagulantes o antiagregantes, posibilidad de infiltrar varias articulaciones a la vez, no es imprescindible la esterilidad completa en infiltraciones periféricas (es el germicida más potente).

Su principal **inconveniente** es que los tratamientos habituales se basan en la realización de 3-5 sesiones semanales, lo que puede sobrecargar la actividad asistencial.

### Evidencia clínica uso ozono en artrosis

#### Rodilla

Hasta hace unos 10 años no hemos podido disponer de trabajos consistentes relacionados con el uso de ozono en artrosis, entre ellos cabe mencionar los tres siguientes:

- En 2008, Al-Jaziri valoró 220 pacientes con artrosis axial o de extremidades mediante escala de caras de dolor durante una media de 8,48 meses con disminución significativa del dolor. Concluyó diciendo que el tratamiento con ozono fue eficaz en esas patologías [46].
- Li, en 2013, valoró 200 pacientes con artrosis rodilla, randomizados a ozono, AINE o terapia china. Controles mediante el VAS y WOMAC. En sus conclusiones refirió el alivio en el dolor y rigidez articular en el grupo con ozono [47].
- En 2013, Samper valoró, en un estudio observacional no randomizado y sin grupo control, el efecto de la ozonoterapia en 203 pacientes y 300 infiltraciones para dolor por gonartrosis Kellgren-Lawrence III o IV. Refirió alivio de los valores de EVN significativos respecto a los basales [48].

Es a lo largo de los últimos 5 años, en los que afloran un mayor número de artículos con mayor potencia metodológica y comparando la ozonoterapia con grupos control placebo y/o de fármaco activo.

- En 2018, Babaei-Ghazani realiza estudio randomizado con 62 pacientes con artrosis de rodilla comparando la ozonoterapia con triamcinolona. Valoró los resultados mediante escalas WOMAC, ROM y VAS. Los resultados dieron una eficacia similar inicialmente pero favorable al grupo de ozono a los tres meses [49].
- En el estudio de Feng Xu, en 2017, 76 pacientes con artrosis de rodilla y tratados con AINE (celecoxib) y glucosamina fueron randomizados para añadir ozono o seguir con el mismo tratamiento control. Los autores concluyeron que el grupo con ozono disminuyó significativamente la intensidad del dolor y mejoró la funcionalidad articular más precozmente que en el grupo control [50].
- Su eficacia analgésica fue demostrada comparado con placebo, en el estudio randomizado, doble ciego, de Lopes de Jesús en 2017, realizado en 98 pacientes con artrosis de rodilla. Mejoró también significativamente la función articular y la calidad de vida [51].
- Contrariamente, no demostró ser mejor que plasma enriquecido en plaquetas (PRP) ni que el ácido hialurónico en el trabajo de Mutlu en 2017 realizado en 102 pacientes con artrosis de rodilla. A los tres meses la mejoría era menor con  $O_3$ , a los 6 meses solo se mantenía el alivio de los comparadores y a los 12 meses solo PRP seguía siendo eficaz [52].

- En los trabajos anteriores hemos comprobado la eficacia analgésica de la ozonoterapia en el tratamiento de la artrosis de rodilla, pero por primera vez se publicó un estudio que además valora la repercusión del gas sobre indicadores bioquímicos de inflamación, así como sobre la anatomía articular. Fernández-Cuadros en 2020 realizó un estudio observacional en 115 pacientes afectos de gonartrosis y dolor articular. Valoró en ellos las dimensiones del WOMAC, los marcadores inflamatorios PCR, VSG y ácido úrico y la medida del espacio articular del componente medial y lateral de la rodilla a través del soporte radiológico. Esperanzadoramente, mejoraron todos los parámetros estudiados sin registrar efectos adversos a los 12 meses de seguimiento [53].

### Codo

- La mayoría de los estudios realizados en artrosis no axial se han realizado en rodilla, el siguiente artículo, aun siendo observacional, ha sido practicado en pacientes con afectación en el codo. Los autores compararon, en 80 pacientes con epicondilitis lateral crónica, el efecto del ozono respecto al grupo control con corticosteroides. Los resultados mostraron mejores scores a los 3, 6 y 9 meses en el grupo con ozono [54].

### Revisiones sistemáticas y narrativas de la evidencia

- En una reciente revisión realizada por Hedayatbad, incluyó 6 estudios de pacientes con artrosis de rodilla. Se incluían en esos artículos 467 pacientes que habían sido tratados con ozono o con ácido hialurónico. Se evaluaron los datos registrando el VAS y el WOMAC. Los resultados del metanálisis mostraron una mejoría significativa de todos los valores. No hubo una diferencia significativa entre los dos grupos, aunque globalmente fueron mejores para el grupo del ácido hialurónico. Se otorgó nivel de evidencial [55].
- Noori-Zadeh había realizado en 2019 otra revisión sistemática y metanálisis también en pacientes con artrosis de rodilla tratados con O<sub>3</sub>. Seleccionaron finalmente 10 estudios para el metanálisis. Los resultados evidenciaron también la eficacia del O<sub>3</sub> en el tratamiento de la artrosis de rodilla [56].
- Como último artículo seleccionado, y que puede servir como ejemplo de la situación actual sobre la evidencia del uso de ozono medicinal en el dolor por artrosis, cabe destacar la revisión de Sconza en 2020, en pacientes con artrosis de rodilla tratados con ozono. Incluyó en 11 estudios seleccionados a 858 pacientes. El autor finalizó diciendo que los artículos revelaron una pobre calidad metodológica, con relevantes sesgos y por ello es difícil poder hacer conclusiones sobre la eficacia del ozono respecto a otros tratamientos. Apunta, sin embargo, que la ozonoterapia es un procedimiento seguro con esperanzadores efectos en

control del dolor y de la recuperación funcional a corto y medio término [57].

- En la línea de la revisión anterior, el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, elaboró en 2011 un documento de consenso multidisciplinar sobre los Estándares y Recomendaciones de la Unidad de Tratamiento del Dolor. En el capítulo sobre la Cartera de Servicios, estaba incluida la ozonoterapia en infiltraciones y discólisis, aunque remarcaba que no existía suficiente evidencia sobre la eficacia de esos procedimientos [58].

### CONCLUSIONES

Atendiendo a los trabajos publicados, el tratamiento con toxina botulínica podría añadirse a los tratamientos poco invasivos de dolor por artrosis de articulaciones, ofreciendo menores y menos potentes efectos secundarios respecto a otros fármacos utilizados. Sin embargo, es preciso realizar más estudios que puedan establecer su ubicación en los algoritmos analgésicos actuales.

La ozonoterapia puede ser una alternativa eficaz a los tratamientos cruentos por dolor musculoesquelético. La falta de efectos secundarios relevantes, junto a su menor incidencia sobre enfermos anticoagulados o antiagregados y su efecto antimicrobiano, puede situarlo en primera línea de los algoritmos de procedimientos por artrosis periférica.

La falta de estandarización de pautas de tratamiento, así como los pocos estudios disponibles metodológicamente potentes, dificultan encontrar su grado de evidencia.

Resulta imperativo realizar más estudios con poblaciones homogéneas y tratamientos estandarizados que puedan compararse a grupos control.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Barash JR, Arnon SS. A novel strain of *Clostridium botulinum* that produces type B and type H botulinum toxins. *J Infect Dis.* 2014;209(2):183-91. DOI: 10.1093/infdis/jit449.
2. Burgen ASV, Dickens F, Zatman LJ. The action of botulinum toxin on the neuro-muscular junction. *J Physiol (Lond)* 1949;109(1-2):10-24. DOI: 10.1113/jphysiol.1949.sp004364.
3. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1980;17(1):21-5.
4. Safarpur Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of movement disorders. *Curr Treat Options Neurol.* 2018;20(2):4. DOI: 10.1007/s11940-018-0488-3.
5. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: A meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(16):1736-45. DOI: 10.1001/jama.2012.505.
6. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, et al. Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6(6):CD011616. DOI: 10.1002/14651858.CD011616.pub2.
7. Montecucco C, Molgo J. Botulinum neurotoxins: Revival of an old killer. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5(3):274-9. DOI: 10.1016/j.coph.2004.12.006.

8. Mahowald ML, Singh JA, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin A for refractory joint pain. *Neurotox Res.* 2006;9(2-3):179-88. DOI: 10.1007/BF03033937.
9. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain* 1994;59(1):65-9. DOI: 10.1016/0304-3959(94)90048-5.
10. Gobel H. Botulinum toxin A in pain management: mechanisms of action and rationales for optimum use. *Pain Headache.* 2003;14:4-22.
11. Welch MJ, Purkiss JR, Foster KA. Sensitivity of embryonic rat dorsal root ganglia neurons to Clostridium botulinum neurotoxins. *Toxicon.* 2000;38(2):245-58. DOI: 10.1016/S0041-0101(99)00153-1.
12. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion from trigeminal nerve cells by botulinum toxin type A: Implications for migraine therapy. *Headache.* 2004;44(1):35-42, discussion 42-43. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2004.04007.x.
13. Meng J, Wang J, Lawrence G, Dolly JO. Synaptobrevin I mediates exocytosis of CGRP from sensory neurons and inhibition by botulinum toxins reflects their anti-nociceptive potential. *J Cell Sci.* 2007;120(Pt 16):2864-74. DOI: 10.1242/jcs.012211.
14. Cheng J, Liu W, Duffney LJ, Yan Z. SNARE proteins are essential in the potentiation of NMDA receptors by group II metabotropic glutamate receptors. *J. Physiol.* 2013;591(16):3935-47. DOI: 10.1113/jphysiol.2013.255075.
15. Morenilla-Palao C, Planells-Cases R, Garcia-Sanz N, Ferrer-Montiel A. Regulated exocytosis contributes to protein kinase C potentiation of vanilloid receptor activity. *J Biol Chem.* 2004;279(24):25665-72. DOI: 10.1074/jbc.M311515200.
16. Mahowald ML, Singh JA, Goelz E, Kushnaryov A, Krug HE. Intra-articular botulinum toxin type A: A new approach to treat arthritis joint pain. In: American College of Rheumatology Annual meeting; 2007. p. Abs 1688.
17. Singh JA, Mahowald ML, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Transl Res.* 2009;153(5):205-16. DOI: 10.1016/j.trsl.2009.02.004.
18. Dykstra DD, Stuckey MV, Schimpff SN, Singh JA, Mahowald ML. Use of botulinum toxins for chronic headaches: a focused review. *Pain Clin.* 2007;19:27-32.
19. Fenolosa P, Izquierdo RM, Canós MA, Pallarés J. Efectos de la toxina botulínica A (Botox) intraarticular en la artrosis de rodilla avanzada. *Rev Soc Esp Dolor.* 2011;18(6):320-5.
20. Bahman J, Machado D. Treatment of refractory pain with botulinum toxins-An evidence-based review. *Pain Medicine* 2011;12(11):1594-606. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x.
21. Wong SM, Hui Ac, Tong PY. Treatment of lateral epicondylitis with botulinum toxin: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143(11):793-7. DOI: 10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00007.
22. Hayton MJ, Santini AJ, Hughes PJ, Frostick SP, Trail IA, Stanley JK. Botulinum toxin injection in the treatment of tennis elbow. A double-blind, randomized, controlled, pilot study. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(3):503-7. DOI: 10.2106/JBJS.D.01896.
23. Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, Hempfing A, Meiss AL. Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(2):255-60. DOI: 10.2106/JBJS.F.00401.
24. Espandar R, Heidari P, Rasouli MR, Saadat S, Farzan M, Rostami M, et al. Use of anatomic measurement to guide injection of botulinum toxin for the management of chronic lateral epicondylitis: A randomized controlled trial. *CMAJ.* 2010;182(8):768-73. DOI: 10.1503/cmaj.090906.
25. Singh J, Mahowald M, Noorbaloochi S. Intra-articular botulinum toxin A for refractory shoulder pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Transl Res.* 2009;153(5):205-16. DOI: 10.1016/j.trsl.2009.02.004.
26. Joo YJ, Yoon SJ, Kim CW, Lee JH, Kim YJ, Koo JH, et al. A comparison of the short-term effects of a botulinum toxin type A and triamcinolone acetate injection on adhesive capsulitis of the shoulder. *Ann Rehabil Med.* 2013;37(2):208-14. DOI: 10.5535/arm.2013.37.2.208.
27. Durán-Hernández S, Soto-Rodríguez JF, Allen-Bobadilla J, Durán Hernández N, García-Mosco P. Tratamiento conservador de la osteoartrosis de cadera con toxina botulínica tipo A. *Gac Med Mex.* 2019;155(Suppl 1):S56-S61. DOI: 10.24875/GMM.19005151.
28. Bonn A, Smith J, Dahm D, Sorenson E, Larson D, Fitz-Gibbon P, et al. Efficacy of intra-articular botulinum toxin type A in painful knee osteoarthritis: a pilot study. *PM R* 2010;3(4):268-76. DOI: 10.1016/j.pmrj.2010.02.011.
29. Hsieh L, Wu Ch. Effects of botulinum toxin landmark-guided intra-articular injection in subjects with knee osteoarthritis. *PMR* 2016;8(12):1127-35. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.05.009.
30. McAlindon TE, Schmidt U, Bugarin D, Abrams S, Geib T, DeGryse RE, et al. Efficacy and safety of single-dose onabotulinumtoxinA in the treatment of symptoms of osteoarthritis of the knee: results of a placebo-controlled, double blind study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018(26):1291-9. DOI: 10.1016/j.joca.2018.05.001.
31. Shukla D, Sreedhar S, Rastogi V. A comparative study of botulinum toxin: A con triamcinolone compared to triamcinolone alone in the treatment of osteoarthritis of knee. *Anesth Essays Res.* 2018;12(1):47-9. DOI: 10.4103/aer.AER\_210\_17.
32. Bao X, Tan J, Flyzik M, Ma X, Liu H, Liu H. Effect of therapeutic exercise on knee osteoarthritis after intra-articular injection of botulinum toxin type A, hyaluronidate or saline: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2018;50(6):534-41. DOI: 10.2340/16501977-2340.
33. Mendes JG, Natour J, Nunes-Tamashiro JC, Toffolo SR, Rosenfeld A, Furtado RNV. Comparison between intra-articular Botulinum toxin type A, corticosteroid, and saline in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation.* 2019;33(6):1015-1026. DOI: 10.1177/0269215519827996.
34. Wu T, Song H, Dong Y, Ye Y, Li J. Intra-articular injections of botulinum toxin A for refractory joint pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2017;31(4):435-43. DOI: 10.1177/0269215516644951.
35. Courseau M, Vergne P, Ranoux D, Lachatre A. Efficacy of intra-articular botulinum toxin in osteoarticular joint pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Pain.* 2018;34(4):383-9. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000538.
36. Safarpour Y, Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes- an evidence based review. *Toxicon* 2018;147:120-8. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017.
37. Zhai S, Huang B, Yu K. The efficacy and safety of botulinum toxin type A in painful knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res.* 2019;48(4):300060519895868. DOI: 10.1177/0300060519895868.

38. Kolasinski S, Neogi T, Hochberg M, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res.* 2020;72(2): 149-62. DOI: 10.1002/acr.24131.
39. Bocci V. General mechanisms of action of ozone therapy and mechanisms in pain treatment. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12(Supl. II):24-36.
40. Hidalgo-Tallón FJ, Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. *Rev Soc Esp Dolor.* 2013;20(6):291-300.
41. Bocci V, Corradeschi F. Studies on the biological effects of ozone: III and attempt to define conditions for optimal induction of cytokines. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; 12(2):121-6.
42. Bocci V. Mecanismos de acción generales de la ozonoterapia y mecanismos en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12(Supl. II):24-36.
43. Viebahn-Haensler R. Milestones of medical ozone. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12(Supl. II):3-9.
44. De Lucas JC. Peripheral infiltrations with ozone. Indications, techniques and clinical experience. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12(Supl. II):37-47.
45. Seyam O, Smith N, Reid I, Gandhi J, Jiang W, Ali S. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res.* 2018;8(3):103-10. DOI: 10.4103/2045-9912.241075.
46. Al-Jaziri A, Mahmoodi S. Painkilling effect of ozone-oxygen injection on spine and joint osteoarthritis. *Saudi Med J.* 2008;29(4):553-7.
47. Li JH, Zhou LX, Li GY, Cheng B. Treatment of middle-aged and aged patients with knee osteoarthritis of yang-deficiency induced cold-damp syndrome by ozone combined Chinese materia medica: a clinical research *Chin J Int Trad West Med.* 2013;33(4):471-5.
48. Samper D, Rovira G, Moneris M, González M, Mazo V. Tratamiento de la gonalgia por gonartrosis con ozono intrarticular. *Rev Soc Esp Dolor.* 2013;20(3):107-12.
49. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, Forough B, Pezhman S, Ebadi S, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clinical Rheumatology.* 2018;37:2517-27.
50. Feng X, Beiping L. Therapeutic efficacy of ozone injection into the knee for the osteoarthritis patient along with oral celecoxib and glucosamine. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(9):UC01-UC03. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26065.10533.
51. Lopes de Jesus C, dos Santos F, Oliveira L, Monteiro I, Sousa M, Fernandes V. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS ONE.* 2017;12(7):e0179185. DOI: 10.1371/journal.pone.0179185.
52. Mutlu T, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Nur F. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Traumatol Arthrosc.* 2017;25(2):485-92. DOI: 10.1007/s00167-016-4110-5.
53. Fernández-Cuadros M, Pérez-Moro O, Albajadejo-Florin MJ, Álava-Rabasa S. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto analéptico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev Soc Esp. Dolor* 2020;27(2):78-88.
54. Ukusoy G, Bilge A, Öztürk Ö. Comparison of corticosteroid injection and ozone injection for relief of pain in chronic lateral epicondylitis. *Acta Orthop Belg.* 2019;85(3):317-24.
55. Hedayatabad J, Kachooei A, Chaharjouy N, Varizi N, Mehrad-Majid H, Emadzadeh M, et al. The effect of ozone (O<sub>3</sub>) versus hyaluronic acid on pain and function in patients with knee osteoarthritis: A Systematic review and meta-analysis. *Arch Bone Jt Surg.* 2020;8(3):343-54. DOI: 10.22038/abjs.2020.46925.2292.
56. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019;42:240-7. DOI: 10.1016/j.ctim.2018.11.023.
57. Souza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, et al. Oxygen-Ozone therapy for the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review of randomized controlled trials. *Arthroscopy.* 2020;36(1):277-86. DOI: 10.1016/j.arthro.2019.05.043.
58. Palanca I, Puig MM, Elola J, Bernal JL, Paniagua JL, Grupo de Expertos. Unidad de tratamiento de dolor: estándares y recomendaciones. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.



## ***Plasma rico en plaquetas y células madre mesenquimales intrarticulares en artrosis***

### *Platelet rich plasma and intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis*

J. C. Tornero-Tornero<sup>1</sup> y L. E. Fernández Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Dolor. Servicio Anestesiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, España. <sup>2</sup>Unidad Dolor. Servicio Anestesiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España

#### **ABSTRACT**

Osteoarthritis is a degenerative disorder that progresses slowly and is becoming more and more common in our population. Until a few years ago, it has been treated with oral analgesics, intra-articular injections with corticosteroids, botulinum toxin and hyaluronic acid and even with surgical joint replacement in the most advanced cases.

Regenerative medicine is the great hope in the treatment of this pathology to improve the quality of life of patients and try to slow down its progression. There are two types of regenerative intra-articular injection therapies that we must differentiate, PRP (Platelet-rich plasma) and MSC (Mesenchymal stem cells) with promising results.

Although there is the potential benefit of biological therapies acting directly on the affected joint, rigorous and well-designed clinical trials are necessary to establish the safety and efficacy of these therapies.

**Key words:** Osteoarthritis, intra-articular injection, platelet-rich plasma, stem cells.

#### **RESUMEN**

La osteoartritis es un trastorno degenerativo que progresa lentamente y cada vez es más frecuente en nuestra población. Hasta hace escasos años se ha tratado con analgésicos orales, inyecciones intrarticulares con corticoides, toxina botulínica y ácido hialurónico e incluso con recambio articular quirúrgico en los casos más avanzados.

La medicina regenerativa es la gran esperanza en el tratamiento de esta patología para mejorar la calidad de vida de los pacientes y tratar de enlentecer su progresión. Existen dos tipos de terapias regenerativas de inyección intrarticular que debemos de diferenciar: el plasma rico en plaquetas (PRP) y las células madre (MSC), con prometedores resultados.

Aunque existe el beneficio potencial de las terapias biológicas actuando directamente en la articulación afectada, son necesarios ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados para establecer la seguridad y eficacia de estas terapias.

**Palabras clave:** Osteoartritis, artrosis, inyección intrarticular, plasma rico en plaquetas, células madre.

## INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa es la gran esperanza en múltiples patologías como la osteoartritis, donde el dolor y la disfunción articular son morbilidades derivadas de la misma que causan un empeoramiento de la calidad de vida en los pacientes que la sufren.

En este artículo de revisión se muestran diferentes estudios publicados hasta la fecha junto a su evidencia en relación con las infiltraciones intrarticulares de células madre mesenquimales (MSC) o plasma rico en plaquetas (PRP). La terapia con PRP o con MSC es diferente y en ocasiones pueden generar confusión.

## OSTEOARTRITIS Y SU TRATAMIENTO

La osteoartritis, también llamada artrosis, es un trastorno degenerativo y lentamente progresivo. Su prevalencia está aumentando en los últimos años dado el envejecimiento progresivo de la población que afecta a su calidad de vida.

Las articulaciones más afectadas son las manos, las rodillas y las caderas. En el caso de las rodillas y las caderas, se ve favorecida por el aumento de los casos de obesidad en la población.

Existe un daño progresivo tanto en el cartílago, en el hueso y en los tejidos blandos circundantes a la articulación. Cuando avanza la enfermedad, se llega a la pérdida total del cartílago. No se puede decir con el respaldo de la evidencia que el cartílago gravemente dañado, a día de hoy, se pueda regenerar.

Desafortunadamente, en la actualidad no existe un tratamiento para la artrosis avanzada y, en muchas ocasiones, necesitan remplazamiento con prótesis articulares, las cuales no están exentas de riesgos para los pacientes y, además, no todos los pacientes son candidatos para cirugía, como los pacientes con alto riesgo para la anestesia o tolerar procedimientos quirúrgicos prolongados.

### ¿Cómo medir el grado de osteoartritis?

La mayoría de los estudios utilizan la escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index). Se trata de un índice para evaluar actividad subjetiva de la enfermedad en pacientes diagnosticados de artrosis. Contiene 24 ítems agrupados en tres escalas: dolor (0-20), rigidez (0-8), capacidad funcional (0-68). Cada ítem se contesta con una escala tipo verbal de cinco niveles que se codifican: ninguno = 0; poco = 1; bastante = 2; mucho = 3; muchísimo = 4. El rango de respuesta varía entre 0 y 98 [1].

Para la evaluación de pruebas de imagen se utiliza la *clasificación radiológica de Kellgren y Lawrence*, que va desde el grado 0 donde no existen signos de artrosis hasta el IV donde la afectación es grave (Tabla I).

### ¿Cómo tratarla?

El tratamiento ideal debería reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de la articulación con la administra-

**TABLA I**  
CLASIFICACIÓN RADIOLOGICA DE LA OSTEOARTRITIS  
(KELLGREN Y LAWRENCE)

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grado 0: normal</li> <li>- Grado 1: dudoso:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dudoso estrechamiento del espacio articular</li> <li>• Posible osteofitosis</li> </ul> </li> <li>- Grado 2: leve:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible estrechamiento del espacio articular</li> <li>• Osteofitos</li> </ul> </li> <li>- Grado 3: moderado:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estrechamiento del espacio articular</li> <li>• Osteofitosis moderada múltiple</li> <li>• Leve esclerosis</li> <li>• Posible deformidad de los extremos de los huesos</li> </ul> </li> <li>- Grado 4: grave:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Marcado estrechamiento del espacio articular</li> <li>• Abundante osteofitosis</li> <li>• Esclerosis grave</li> <li>• Deformidad de los extremos de los huesos</li> </ul> </li> </ul> |
|--|

ción local del producto sanitario y con el menor efecto secundario posible. Los cambios en el estilo de vida y los tratamientos conservadores con AINE son uno de los pilares iniciales y básicos.

Otro de los ejes en el tratamiento son las inyecciones intrarticulares, una de las terapias mínimamente invasivas que se han realizado comúnmente con corticosteroides desde los años 50. Esta intervención genera un alivio temporal del dolor sin frenar el desarrollo de la enfermedad. Su uso repetido puede generar múltiples efectos secundarios como la atrofia muscular, el daño en el cartílago y toxicidad [2].

A partir de los años 90 se utiliza con buenos resultados el ácido hialurónico intrarticular. Como objetivo principal se busca aumentar el volumen intrarticular para reducir la intensidad de la fricción entre las caras articulares. Esta lubricación y mejoría de la viscosidad mejora el dolor. Requiere de inyecciones repetidas, dado que la mejoría es solo temporal [3].

Otros investigadores han usado ozono o toxina botulínica IA pero ninguna de las mismas ha tenido evidencia de la regeneración articular en la enfermedad.

En los últimos años se han publicado múltiples estudios de terapias biológicas regenerativas para el tratamiento del dolor causado por la artrosis. Hasta el momento, hay alguna evidencia de que las inyecciones tanto de PRP intrarticular como de MSC puedan mejorar temporalmente los síntomas en aquellos casos leves y moderados. Sin embargo, hay pocos datos que sugieran beneficios en casos avanzados.

Faltan evidencias científicas que apoyen la afirmación que tanto el PRP como las células madre pueden regenerar el cartílago gravemente dañado. Por todos estos motivos es primordial identificar, que grupo poblacional se podrá beneficiar de estas opciones de tratamiento.

## PLASMA RICO EN PLAQUETAS

Es una terapia básica donde mediante la técnica de centrifugación se separan las plaquetas de la sangre periférica del propio paciente.

No existe una guía universal sobre la preparación exacta de estas plaquetas concentradas, motivo por el cual es complicado comparar los diferentes ensayos clínicos.

Los estudios revisados donde se realiza una doble centrifugación, además de eliminar los eritrocitos, consiguen disminuir el número de leucocitos de la sustancia a inyectar, logrando que disminuya el riesgo de inflamación tras la inyección [3-5].

Existen en la bibliografía ensayos donde se congela el PRP para su conservación, sin embargo, la actividad biológica de las plaquetas puede afectarse debido a su desgranulación [6].

El resultado que se encuentra tras esta centrifugación controlada son unas plaquetas concentradas aproximadamente entre 2 y 4 veces su recuento normal. Es una fuente de proteínas llamadas factores de crecimiento autólogos que estimulan células madre.

Se ha extendido el uso de PRP intrarticular por su facilidad de preparación y la ausencia de reacción inmune o transmisión de enfermedades al tratarse de una técnica autóloga. Por este motivo se comenzó a usar en los años 90 en diferentes patologías por parte de cirujanos plásticos y maxilofaciales [7]. Fue posteriormente, ya en la década del 2000, cuando se generalizó el uso en por parte de traumatólogos pensando en una mejor consolidación de fracturas a pesar de que aún no se ha demostrado evidencia al respecto [8].

Con la infiltración intrarticular intentamos estimular la síntesis de proteoglicanos, agregano y colágeno tipo II para inducir proliferación de sinoviocitos y de células madre. Además, se busca un efecto catabólico para tratar de disminuir las citoquinas como son el factor de necrosis tumoral [3] y interleukinas-1 y metaloproteasas [9].

Los principales factores de crecimiento que se encuentran en los concentrados de plaquetas son el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

Como resultados, en el estudio de Buendía-López y cols. [3], donde se aleatorizaron tres grupos (33 pacientes con tratamiento con AINE, 32 con inyección única de ácido hialurónico y 33 con inyección única de PRP), concluye que el tratamiento con PRP es más eficaz en la reducción del dolor según el índice de osteoartritis de Western Ontario McMaster Universities (WOMAC) y la escala analógica visual (EVA) a los 6 y 12 meses frente al uso de ácido hialurónico y AINE. En este mismo estudio, no se observó diferencias en la escala de Kellgren-Lawrence ni en la progresión del grosor del cartílago de forma independiente del tratamiento utilizado.

Respecto al volumen a inyectar, Guilibert y cols. [10] realizaron un estudio en el que se incluyeron 57 pacientes con artrosis de rodilla sintomática realizando una sola punción de PRP con un gran volumen (8 cc) respecto a pequeños (3-5,5 cc) usado en ensayos clínicos previamente publicados. Sus hallazgos reflejan que se genera una mejoría significativa a los 6 meses, pero no se ha podido concretar cuál es el volumen óptimo.

A pesar de los buenos resultados del estudio en relación con el dolor y la funcionalidad de la rodilla, con una tasa de respondedores alrededor del 80 % hasta 6 meses después de la inyección, no se observaron diferencias significativas en los estudios con resonancia magnética sobre el grosor del cartílago. Como mayor limitación del estudio, no existía un grupo control para valorar el efecto placebo.

Cuando se valoran ensayos como el de Filardo y cols. [5], con pacientes con grados moderados y graves de osteoartritis (grado III y IV de Kellgren-Lawrence), se observa que no hay diferencias significativas del uso de PRP frente al ácido hialurónico, sin embargo sí que mejoraron aquellos casos más leves (grado I y II de Kellgren-Lawrence). Aunque no hubo evidencia concluyente de que el PRP tuviera propiedades regenerativas, a diferencia del uso de corticoesteroides, no se asoció con daño del cartílago.

Recientemente se ha publicado el estudio de Kon y cols. [11] dada la necesidad de resultados a largo plazo. Nos presenta un seguimiento a tres años de pacientes con única inyección intrarticular aleatorizado doble ciego y controlado con solución salina. En sus resultados, muestran que el uso intrarticular de PRP para la artrosis de rodilla leve a moderada fue seguro y se documentó una mejoría significativa del dolor tres años después de una única inyección. Los pacientes con mejor estado basal del cartílago parecen responder mejor que los pacientes con más pérdida, con más mejoría clínica incluso cuando comienzan desde condiciones más dolorosas.

### ¿Qué dice la guía NICE (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido) sobre las inyecciones de PRP para la osteoartritis? [12]

En su última actualización del año 2019, indica que aún existe una calidad limitada de la evidencia para valorar su eficacia. No existen complicaciones mayores (infección, sangrado, dolor con la inyección, inflamación...) con el uso de PRP.

La guía NICE pone de manifiesto que existen múltiples protocolos de tratamiento con diferentes preparaciones y métodos de administración que dan lugar a confusiones a la hora de sacar conclusiones.

Concluye el documento que este procedimiento debe usarse en grados leves o moderados de la enfermedad, y que no puede generalizarse su uso debiendo tener en cualquier caso una supervisión estrecha y seguimiento del profesional sanitario.

Aquellos profesionales que los usen deben informar a las autoridades sanitarias, asegurarse de que el paciente comprende la seguridad y eficacia del proceso y que se deben supervisar y revisar los resultados del proceso incluyendo los métodos de preparación de las inyecciones.

### ¿Qué dicen las guías de práctica clínica australianas de 2018 [13] sobre el uso de PRP en osteoartritis de cadera y rodilla?

No se pueden establecer recomendaciones a favor ni en contra, ya que la calidad de evidencia es muy baja.

Similar a la guía NICE, recuerda que los estudios en los que se basan las recomendaciones del uso de PRP en osteoartritis tienen el problema de sesgo e inconsistencia por tratarse de estudios en general de pequeño tamaño muestral, aunque se obtienen efectos beneficiosos que perduran a los 6 meses. Las limitaciones de los estudios hacen referencia a que no hay consenso en la inclusión de pacientes ni en el número ni frecuencia de las administraciones. Tampoco de la técnica de preparación o la concentración de plaquetas, lo que conduce a grandes variaciones en el diseño de los ensayos que evalúan el uso de PRP.

Recuerdan el alto coste del tratamiento con PRP y que se requiere de un sistema complementario para su preparación.

Sobre la seguridad, los eventos adversos fueron menores y no superiores a cuando se realizan inyecciones con ácido hialurónico.

### CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES (MSC)

Es un tratamiento mucho más complejo respecto al PRP. Las células madre que se usan para lesiones del sistema musculoesquelético pueden obtenerse de la grasa del paciente, de su médula ósea o incluso del cordón umbilical. El uso de esta técnica en España está restringido y la normativa es muy estricta.

Se ha estudiado en varios ensayos clínicos durante los últimos años, muchos *in vitro* o en animales (conejos y ratones) pero muy escasos estudios en seres humanos y con un tamaño muestral pequeño. En ellos no existe grupo control, probablemente por la dificultad de la extracción de las células madre, que conlleva una técnica agresiva (liposucción o aspiración de médula ósea).

Aunque el mecanismo de acción aún no está del todo aclarado, el uso de las células madre mesenquimales se basa en su propiedad antiinflamatoria, ya que inhiben la maduración de los linfocitos y monocitos (células de la inmunidad). Con esta inhibición disminuye la expresión de células NK (*Natural Killers*), macrófagos y células T. Todo esto tendría como resultado una disminución de la respuesta inflamatoria y la apoptosis celular en la articulación, con lo que teóricamente podría prevenir el deterioro del cartilago y, por tanto, la progresión de la osteoartritis.

En la mayoría de los ensayos publicados se extrajeron las células madre del tejido adiposo autólogo mediante el procedimiento de liposucción y se sometieron a digestión con colagenasa para obtener la fracción vascular estromal, un componente celular del lipoaspirado. Las células madre se recogieron y se evaluaron mediante análisis microbiológico y reacciones en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (rt-PCR) [13-17].

Los resultados de estos estudios son variados y en ocasiones contradictorios al tratarse de estudios heterogéneos no controlados y sin aleatorización.

Como ejemplo, en referencia del volumen de la inyección óptima, mientras que Jo y cols. [16] concluyen que se obtienen mejores resultados con dosis bajas, Freitas y cols. [18] encuentran mayor diferencia significativas con dosis alta.

Esto mismo ocurre con la reducción de la pérdida de cartilago, donde existen diferentes conclusiones según

los estudios revisados. Como caso positivo, en los datos que nos presentan Freitas y cols. [18], los hallazgos en resonancia magnética se puede observar una modificación en la progresión de la enfermedad gracias a las infiltraciones del grupo con terapia de células madre mesenquimales intrarticulares derivadas del tejido adiposo. Sin embargo, en el estudio propuesto por Lee y cols. [6] en resonancia magnética no hay cambios significativos a los seis meses entre los pacientes que recibieron inyección de células mesenquimales frente al control con solución salina.

La técnica, al igual que en el caso de inyección de PRP, no está exenta de riesgos. Los hematomas y molestias locales son los efectos secundarios más frecuentes debido al procedimiento de extracción (por liposucción o por extracción de médula ósea) como en la inyección. La mayoría de los efectos secundarios se resuelven espontáneamente durante las primeras 48 horas y se alivian con compresión fría y antiinflamatorios orales. Se han descrito dos casos de bursitis rotuliana que tardaron 15 días en resolver, y en ambos casos el cultivo microbiológico del líquido fue negativo [19].

En el ensayo clínico de Freitas y cols. [18] no se observaron eventos adversos graves, el grupo de pacientes sometidos a la inyección de células mesenquimales de tejido adiposo presenta un dolor más significativo que con el ácido hialurónico, siendo el mismo volumen el que se inyecta.

Son escasos los estudios clínicos actualmente publicados para recomendar el uso de células madre en osteoartritis ni para evaluar la seguridad de los mismos.

### CONCLUSIONES

Existe una gran esperanza del uso de las terapias biológicas para el tratamiento de la osteoartritis con inyecciones intrarticulares.

Se están realizando cada vez más estudios para reforzar la evidencia del beneficio de la inyección, tanto de PRP como de MSC, dentro de articulaciones con osteoartritis especialmente cuando la enfermedad está en fases iniciales. Por ahora son estudios heterogéneos no controlados y sin aleatorización la mayoría de ellos y falta un seguimiento a largo plazo.

En referencia a la seguridad de las inyecciones IA, si bien el PRP se considera seguro, la inyección de cualquier sustancia en articulaciones conlleva posibilidad de complicaciones.

Aunque existe el beneficio potencial de las terapias biológicas, con alivio del dolor, una mejoría en la funcionalidad de la articulación y no se describen efectos secundarios graves, consideramos la necesidad de ensayos clínicos rigurosos y bien diseñados para establecer la seguridad la dosis óptima, eficacia y rentabilidad antes de su recomendación generalizada.

Con los resultados hasta el momento y la evidencia que encontramos en la bibliografía, creemos que el objetivo para los futuros estudios debe ser una adecuada elección de los pacientes con osteoartritis, actuando cuando la enfermedad está en sus fases más iniciales dado el potencial beneficio de estas terapias regenerativas.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. J Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.
2. Wernecke C, Braun HJ, Dragoo JL. The effect of intra-articular corticosteroids on articular cartilage: a systematic review. *Orthop J Sports Med*. 2015;3(5):2325967115581163. DOI: 10.1177/2325967115581163.
3. Buendía-López D, Medina-Quirós M, Fernández-Villacañas Marín MA. Clinical and radiographic comparison of a single LP-PRP injection, a single hyaluronic acid injection and daily NSAID administration with a 52-week follow-up: a randomized controlled trial. *J Orthop Traumatol*. 2018;19(1):3. DOI: 10.1186/s10195-018-0501-3.
4. Sucuoglu H, Üstünsoy S. The short-term effect of PRP on chronic pain in knee osteoarthritis. *AGRI*. 2019;31(2):63-9. DOI: 10.14744/agri.2019.81489.
5. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:229. DOI: 10.1186/1471-2474-13-229.
6. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(6):504-11. DOI: 10.1002/sctm.18-0122.
7. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxil Surg*. 2004;62(4):489-96. DOI: 10.1016/j.joms.2003.12.003.
8. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: A systematic review. *Injury*. 2009;40(2):158-62. DOI: 10.1016/j.injury.2008.06.025.
9. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthr cartilage*. 2006;14(5):403-12. DOI: 10.1016/j.joca.2005.10.011.
10. Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmeni A, Dehaut FX, Ghobeira GE, et al. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1327. DOI: 10.3390/ijms20061327.
11. Kon E, Engebretsen L, Verdonk P, Nehrer S, Filardo G. Autologous Protein Solution Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: 3-Year Results. *Am J Sports Med*. 2020;48(11):2703-10. DOI: 10.1177/0363546520944891.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). NICE Interventional Procedures Guidance 637. Platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis. [Internet]. January 2019. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ipg637>.
13. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the management of knee and hip osteoarthritis [Internet]. 2nd ed. East Melbourne, Vic: RACGP; 2018 [consultado el 15 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/guideline-for-the-management-of-knee-and-hip-0a-2nd-edition.pdf>.
14. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Núñez-Córdoba JM, López-Elío S, et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: long-term follow up of a multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2018;16(1):213. DOI: 10.1186/s12967-018-1591-7.
15. Al-Najar M, Khalil H, Al-Ajlouni J, Al-Antary E, Hamdan M, Rahmeh R, et al. Intra-articular injection of expanded autologous bone marrow mesenchymal cells in moderate and severe knee osteoarthritis is safe: a phase I/II study. *J Orthop Surg Res*. 2017;12(1):190. DOI: 10.1186/s13018-017-0689-6.
16. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014;32(5):1254-66. DOI: 10.1002/stem.1634.
17. Chahal J, Gómez-Aristizábal A, Shestopaloff K, Bhatt S, Chaboureau A, Fazio A, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cell treatment in patients with osteoarthritis results in overall improvement in pain and symptoms and reduces synovial inflammation. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(8):746-57. DOI: 10.1002/sctm.18-0183.
18. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med*. 2019;14(3):213-30. DOI: 10.2217/rme-2018-0161.
19. Delgado-Enciso I, Paz-García J, Valtierra-Alvarez J, Preciado-Ramírez J, Almeida-Trinidad R, Guzmán-Esquivel J, et al. A phase I-II controlled randomized trial using a promising novel cell-free formulation for articular cartilage regeneration as treatment of severe osteoarthritis of the knee. *Eur J Med Res*. 2018;23(1):52. DOI: 10.1186/s40001-018-0349-2.



## ***Tratamiento intervencionista del dolor por artrosis*** *Interventional management of osteoarthritic pain*

J. Insausti Valdivia

*Unidad del Dolor. HM Hospitales. Madrid, España*

### **ABSTRACT**

Osteomuscular pain is the most common cause of consultation in the pain units, osteoarthritis degeneration is the most prevalent pathology within osteomuscular pain, with the most affected areas, the spine at both lumbar and cervical levels, the limbs (knee, hip, shoulder) leaving the rest of the joints of the anatomy. Interventional techniques try to alleviate pain caused by osteoarthritis, in many cases in patients with accompanying pathology that makes the possible surgical solution ruled out, because of its excessive risk (knee or hip prosthesis), or as in the case of spondylarthrosis, is surgical treatment does not guarantee the removal of pain, as is the case with spinal arthrodesis indicated to treat this pain. As always, the difficulty lies in being able to offer the patient, a treatment with sufficient scientific evidence and with the lowest possible risk, which leads to a satisfactory result for him. This article aims to review the interventional technique available to treat pain caused by osteoarthritis, and their degree of evidence when available.

**Key words:** Osteoarthritis pain management, interventional techniques, radiofrequency.

### **RESUMEN**

El dolor osteomuscular es la causa más frecuente de consulta en las unidades del dolor; la degeneración artrósica es la patología más prevalente dentro del dolor osteomuscular, siendo las zonas más afectadas la columna vertebral (tanto a nivel lumbar como cervical), las extremidades (rodilla, cadera, hombro), quedando el resto de las articulaciones de la anatomía como localizaciones menos frecuentes. Las técnicas intervencionistas intentan paliar el dolor causado por la artrosis, en muchos casos en pacientes con patología acompañante que hace que la posible solución quirúrgica sea descartada por su excesivo riesgo (prótesis de rodilla o cadera), o bien, como ocurre en el caso de la espondiloartrosis, el tratamiento quirúrgico no garantiza la eliminación del dolor, como ocurre con la artrodesis de columna preconizada para tratar este tipo de dolor. Como siempre, la dificultad estriba en poder ofrecer al paciente un tratamiento con evidencia científica suficiente y con el riesgo más bajo posible, que conlleve a un resultado satisfactorio para él. El presente artículo pretende revisar las técnicas intervencionistas disponibles para tratar el dolor causado por la artrosis, y su grado de evidencia cuando esta está disponible.

**Palabras clave:** Tratamiento del dolor en artrosis, técnicas intervencionistas, radiofrecuencia.

## ESPONDILOARTROSIS

Cuando la artrosis afecta a la columna vertebral, las dos estructuras que se ven involucradas son las articulaciones facetarias y los discos intervertebrales.

### Articulaciones facetarias

Conocidas como origen frecuente del dolor cervical torácico o lumbar, siendo su incidencia del 55 % en el dolor cervical, del 42 % en el dolor torácico y del 31 % en la zona lumbar [1].

El dolor facetario lumbar se manifiesta por dolor en la zona lumbar, no irradiado a las piernas, y que empeora con la bipedestación y la extensión de la columna. Las pruebas de imagen pueden demostrar la deformidad de las articulaciones facetarias o, en la mayoría de los casos, mostrar mínimos o ningún cambio. El único test que puede llevarnos al diagnóstico de dolor facetario es el bloqueo diagnóstico del ramo medial, que, realizado con un anestésico local, debe producir una mejoría del dolor superior al 50 % para considerarse positivo. Una vez llegado al diagnóstico, el tratamiento intervencionista indicado es la neurotomía por radiofrecuencia del ramo medial.

La **neurotomía por radiofrecuencia del ramo medial** es una técnica que está bien estandarizada a nivel cervical y lumbar, no así a nivel torácico, y que es un tratamiento que está bien establecido y estudiado con un nivel de evidencia alto [2-4]. Por tanto, tras llegar al diagnóstico de dolor facetario el tratamiento de elección es la neurotomía por radiofrecuencia del ramo medial (Figuras 1 y 2).

### Conclusiones

La neurotomía por radiofrecuencia del ramo medial es una técnica estandarizada a nivel cervical y lumbar,

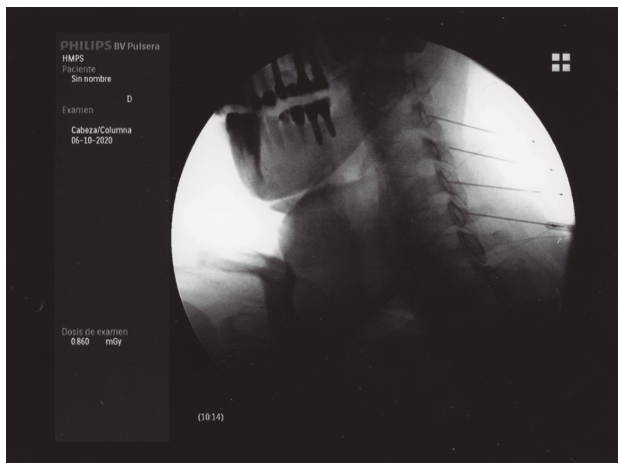


Fig. 1.

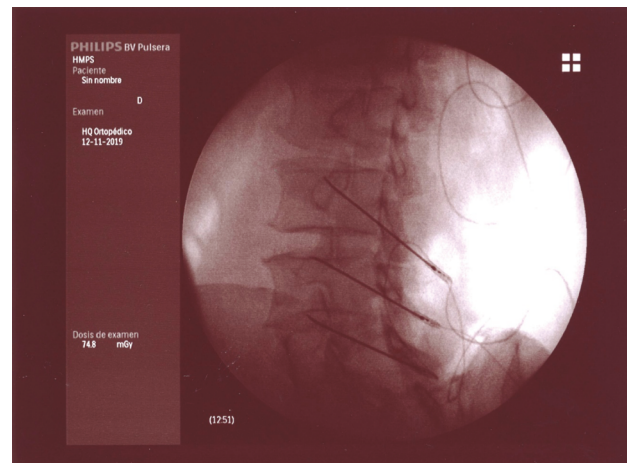


Fig. 2.

con unos niveles de evidencia elevados y, por tanto, totalmente recomendable en el tratamiento del dolor facetario secundaria a la artrosis vertebral.

## DISCO INTERVERTEBRAL

Es causa frecuente de dolor tanto cervical como lumbar. La afectación se produce por la asociación de varios fenómenos fisiopatológicos [5]:

- Disminución de la hidratación discal: el disco pierde contenido en agua y pierde elasticidad, lo que se manifiesta en la pérdida de su capacidad para balancear el peso de la columna entre el pilar anterior (vértebras y discos) y el pilar posterior (facetias).
- Aparición de grietas en el anillo fibroso, con la salida a través de ellas del contenido mucoproteico del núcleo discal, lo que permite que este se ponga en contacto con las terminaciones nociceptivas localizadas en el tercio externo del anillo fibroso, convirtiendo este en un emisor de nocicepción.
- Proliferación de vasos y terminaciones nociceptivas y simpáticas a través de estas grietas, haciendo que aumente la nocicepción originada en el anillo fibroso.

Esta ha sido la visión que sobre la degeneración discal hemos tenido durante años, y por la que se han diseñado diferentes tratamientos intervencionistas, cuya diana era la parte posterior del anillo fibroso. Muchos de estos tratamientos se han eliminado debido a la falta de evidencia de eficacia.

En los últimos años, la interpretación del dolor discogénico ha variado, introduciendo nuevos conceptos que involucran a los platillos vertebrales [6], es decir, la parte del cuerpo vertebral que está en contacto con los discos y cubierta de una fina capa de cartílago. Estos platillos, con la edad, tienden a adelgazar la capa de cartílago y a su calcificación. En contraste con el disco, que solo está inervado en la parte externa del anillo, el cuerpo vertebral está bien inervado, especial-

mente el periostio, pero en comparación con la masa ósea total, la médula ósea es la que recibe el mayor número de terminaciones nerviosas. Estas terminaciones nerviosas de la médula ósea son tanto Ad como terminaciones amielínicas C, tanto nociceptivas como simpáticas. Los cambios que se producen en los platillos vertebrales favorecen los cambios inflamatorios en ellos con la proliferación de vasos sanguíneos y además la proliferación de terminaciones nerviosas de ambos tipos nociceptivas y simpáticas, que los convierten en susceptibles a la sensibilización, tanto química como mecánica. Estos cambios en los platillos vertebrales se conocen desde hace tiempo, y se han correlacionado con la aparición de cambios en las imágenes de la resonancia magnética, siendo descritos por Modic [7] y clasificándolos en tres tipos:

- Modic I: caracterizados por una disminución de la señal en T1 y aumento de la señal en T2, histopatológicamente se corresponden con un estado de inflamación activa, coincidente con la fisura y la disrupción de los platillos vertebrales y la aparición de tejido de granulación vascularizado, en el seno de la médula ósea.
- Modic II: caracterizados por aumento de la intensidad de la señal en T1, y una iso o ligeramente hiperseñal en T2; histopatológicamente se corresponde con el reemplazamiento de la médula ósea por grasa.
- Modic III: con disminución de la señal tanto en T1 como T2, se corresponde por la esclerosis ósea de los platillos.

Los cambios Modic moderados o severos, tipo I y tipo II, son los más específicos de la resonancia magnética para predecir la concordancia del dolor al realizar una discografía de provocación [8] que, aunque controvertida, continúa siendo el gold estándar del diagnóstico del dolor discogénico.

El cuerpo vertebral está profusamente inervado y su inervación es conocida desde hace muchos años [9], siendo el nervio basivertebral el que recoge todas las terminaciones nociceptivas que proceden del cuerpo y de los platillos, que se reúnen en la zona central posterior del cuerpo vertebral, y emerge a través del foramen basivertebral en la cara posterior del cuerpo vertebral y se une al nervio sinuvertebral para terminar en la raíz espinal correspondiente.

Como consecuencia de todo esto, se está cambiando el concepto del dolor discogénico y se están diseñando nuevas técnicas para tratarlo que tienen como diana el nervio basivertebral o el nervio sinuvertebral.

Las técnicas intervencionistas para el dolor discogénico son las siguientes:

- IDET: consistente en un catéter que tiene una zona metálica capaz de emitir las ondas de radiofrecuencia generando calor. El catéter se dispone enrollado dentro del disco, colocando la zona metálica en la parte posterior del disco, en contacto con el anillo fibroso y se realiza una lesión térmica con radiofrecuencia. Utilizando esta técnica, Derby y cols. comunicaron mejoría del dolor en el 62,5 % de los pacientes tratados, si bien diversas revisiones sistemáticas de evidencia han arrojado conclusiones dispares en cuanto a su efectividad [10].

- Inyección de azul de metileno intradiscal: la técnica descrita inicialmente [11] no ha podido ser reproducida y en un RCT realizado por el grupo holandés de Van Kleef concluyeron que no se puede recomendar esta técnica para el tratamiento del dolor discogénico [12].
- Ablación con láser del nervio basivertebral por vía epiduroscópica transforaminal: descrita por H. Kim [13] en un único trabajo en el que comunica mejorías de más del 90 % de los pacientes tratados.
- Ablación por láser del nervio sinuvertebral por vía epiduroscópica transforaminal, del mismo autor anterior [14], con resultados buenos o excelentes en 96,1 % de los pacientes.
- Ablación intraósea del nervio basivertebral: parece la técnica que más soporte tiene y ofrece varios RCT [15,16] con buenos resultados, se comenzó a utilizar para tratar el dolor de las fracturas vertebrales. Posteriormente se ha comprobado su utilidad en el dolor discogénico, teniendo que tratarse las dos vértebras que están en contacto con el disco generador de dolor. El nervio basivertebral no se regenera, por lo que la denervación de la vértebra es irreversible. Requiere de un instrumental específico (Intrasept® de Relievent Medisystems). Se realiza de manera percutánea con abordaje transpedicular unilateral con una guía curva que conduce un electrodo de radiofrecuencia bipolar hasta el centro del cuerpo vertebral, para realizar una lesión térmica.

## Conclusiones

Las técnicas descritas tendrán que demostrar su capacidad de ser reproducidas y de responder a incógnitas de futuro (como qué pasa con una vértebra denervada con el paso de los años), pues estamos hablando de pacientes jóvenes con un disco degenerado, no de ancianos con fracturas vertebrales.

En mi experiencia, muchos pacientes que clínicamente presentan un cuadro de dolor discogénico responden bien a un bloqueo diagnóstico de facetas, por lo que deberíamos pensar en estas técnicas cuando el bloqueo facetario sea negativo y tengamos una resonancia magnética con cambios Modic tipo I o II.

## AFECTACIÓN ARTICULAR PERIFÉRICA

Aunque la artrosis afecta a cualquier articulación de la anatomía, en este apartado haremos referencia a las que lo hacen con más frecuencia y más impacto tienen en la calidad de vida de los pacientes: gonartrosis, coxartrosis y artrosis escapulohumeral.

### Gonartrosis

La afectación de la rodilla es la más frecuente tras la vertebral. Las técnicas intervencionistas se utilizan en aquellas personas que rechazan una prótesis total de rodilla por cualquier motivo, casi siempre por tener una edad avanzada o por presentar un riesgo quirúr-

gico alto. El tratamiento intervencionista del dolor de rodilla, y más específicamente la neurotomía de los nervios geniculares, con el consiguiente conocimiento de la inervación de la rodilla, ha sido objeto de múltiples artículos desde que se publicó la primera descripción de la técnica por Choy [17]. La descripción anatómica de la inervación de la rodilla [18-20], así como la neurotomía de los geniculares, se ha descrito múltiples veces, con control radiológico o ecográfico, con la consiguiente discusión sobre qué método es mejor y tiene mejores resultados. De todos estos artículos voy a hacer referencia a uno publicado en 2019 [21], en el que revisan la técnica descrita por Choy y concluyen mediante disecciones en cadáveres que las referencias radiológicas que se recomiendan en el artículo original no son adecuadas y recomiendan una aproximación más baja para la neurotomía de los geniculares superiores lateral y medial, y recomiendan realizar una neurotomía de la rama infrapatelar del safeno en lugar del genicular inferomedial, por tener más participación en la inervación de la parte inferior de la articulación de la rodilla. Creo que es necesario revisar este tema, pues en mi experiencia con las referencias anatomorradiológicas de Choy, los resultados son decepcionantes y el hecho de que se publiquen nuevos trabajos recomendando cambiar las referencias anatómicas y radiológicas de la técnica indica que esta dista mucho de poderse estandarizar y reproducir. Dos revisiones sistemáticas [22,23] de la eficacia de este tratamiento concluyen en que mejoran la intensidad del dolor, pero no la funcionalidad de la articulación.

### Conclusiones

Es preciso realizar una revisión de las referencias anatómicas y radiológicas del artículo original para intentar mejorar los resultados de esta técnica. En cuanto a si es mejor el control radiológico o ecográfico, creo que cada uno debe utilizar aquella con la que se sienta más cómodo y ofrezca más seguridad al paciente.

### COXARTROSIS

Aunque la articulación de la cadera se afecta con menos frecuencia que la rodilla, también parece despertar menos curiosidad e interés de las publicaciones, pues son muchas menos que sobre la rodilla. La inervación de la cadera está bien estudiada [24-26]. El resumen de todas estas publicaciones es que la cápsula articular de la cadera recibe inervación en su cara anterior de los nervios femoral (cuadrante supero externo) y obturador en el cuadrante ínfero interno. Se ha demostrado que la denervación de la cápsula articular en la cara anterior produce un alivio del dolor en los pacientes con coxartrosis avanzada que no pueden ser tratados con una prótesis total debido a diferentes factores (edad avanzada, comorbilidades o riesgo quirúrgico elevado). Esquemmatizando mucho la inervación de la cara anterior de la cadera resumiría en que las ramas articulares del femoral se localizan en la parte superior y externa del cotilo femoral, mientras que las ramas articulares del obturador se localizan en la

parte inferior sobre la rama descendente del isquión en su unión con el borde inferior del cotilo. La primera publicación describiendo una técnica de denervación con radiofrecuencia de la cara anterior de la cápsula articular de la cadera se produce en 2001 [27], en el que Kawaguchi describió una técnica con una aguja colocada en el borde anterolateral del cotilo para lesionar las ramas del nervio femoral, y otra en la parte inferior en la unión entre la parte externa de la rama pubiana y la descendente del isquión para lesionar las ramas del obturador mediante radiofrecuencia térmica; obtiene buenos resultados en disminuir el dolor en pacientes con coxartrosis. En los años siguientes se siguen publicando trabajos con un abordaje similar al de Kawaguchi, con control radiológico o con control ecográfico [28-30], así como algunas series de casos con radiofrecuencia pulsada [31]. En 2018 se publicó una revisión de la evidencia que concluye que ninguno de los trabajos publicados es un RCT y que es necesaria su realización con una metodología de alta calidad para poder valorar el papel de estas técnicas. En 2008 [32] una publicación hace una valoración de la anatomía radiológica del nervio obturador, analizando la dificultad que tiene lesionar todas las posibles variaciones anatómicas de las ramas articulares del obturador con una sola aguja, además de analizar la dificultad que presenta el abordaje anterior de estas ramas debido a la presencia del paquete vásculo-nervioso femoral, que se interpone en el trayecto de las agujas, recomendando introducir las de manera anterolateral con un ángulo de al menos 70° con el plano vertical. Termina proponiendo la realización de tres lesiones para asegurar la neurotomía de la mayoría de las ramas articulares. Basándonos en este artículo, desarrollamos una variación de la técnica de Kawaguchi en la que utilizamos tres agujas en la zona superoexterna del cotilo, y otras tres agujas en la parte inferior en la rama ascendente del isquión, introducidas de manera lateral con un ángulo al menos de 70° respecto al plano vertical, y realizando una lesión en empalizada con radiofrecuencia térmica bipolar entre cada dos agujas (Figura 3),

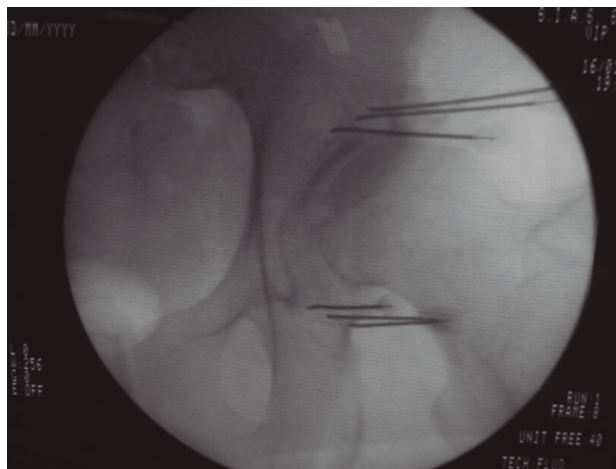


Fig. 3.

obteniendo buenos resultados en más del 60 % de los pacientes tratados, que fue objeto de una comunicación a un congreso de la SED. Estas técnicas tienen que ser validadas en cuanto a su reproducibilidad y resultados, careciendo en estos momentos de evidencia, y de la estandarización de las referencias anatómicas y radiológicas para su realización [33].

### Conclusiones

La neurtomía por radiofrecuencia de las ramas articulares de los nervios femoral y obturador es una técnica no estandarizada, cuyas referencias anatómicas y radiológicas están todavía sin establecer y que precisarán de la realización de RCT de calidad para poder conseguir datos de evidencia sobre su utilidad. En mi opinión la realización de lesiones en empalizada con dos o tres agujas puede mejorar la posibilidad de lesionar la mayoría de las ramas sensoriales que, debido a las variaciones anatómicas, pueden ser difíciles de lesionar con una sola aguja. El principal peligro y complicación de esta técnica es la aparición de hematomas por punción accidental de la arteria femoral, si el abordaje se hace de manera vertical. La técnica se puede realizar con control radiológico o ecográfico, ofreciendo la ecografía la ventaja de poder visualizar el paquete vasculonervioso femoral.

### ARTROSIS ESCAPULOHUMERAL

Mucho menos interés despierta la articulación del hombro en cuanto a publicaciones. La inervación de la cápsula articular del hombro se describe en un artículo de 2017 [34], resumiéndola en tres: las ramas articulares del nervio supraescapular (SE), las del nervio axilar (A) y las del pectoral lateral (PL), ofreciendo no solo su anatomía y localización, sino también su situación radiológica con respecto a las estructuras de la articulación, existiendo otro más reciente de 2019 [35].

Desde hace años, el tratamiento con radiofrecuencia pulsada del nervio supraescapular ha sido el tratamiento con más frecuencia realizado en pacientes con hombro doloroso de cualquier causa. La causa más frecuente de dolor en el hombro es la afectación del manguito de los rotadores, bien por patología degenerativa-inflamatoria (tendinosis, tendinitis) o por roturas del manguito que pueden afectar a uno o varios de sus componentes. La artrosis afecta con más frecuencia a la articulación acromio-clavicular y con menos frecuencia a la escapulohumeral.

La radiofrecuencia pulsada del nervio supraescapular tiene un nivel de evidencia bajo [36], probablemente por la falta de publicaciones de RCT bien diseñados, si bien es una técnica ampliamente usada en las unidades del dolor.

Muy recientemente se ha publicado un artículo [37] en el que se describe la realización de radiofrecuencia térmica con lesiones de los tres nervios (SE, A y PL) en distintos puntos con sus correspondientes referencias radiológicas. Está publicado como una carta al director, siendo un trabajo retrospectivo, pero que claramente abre una nueva vía de tratamiento en una articulación que hasta ahora ha despertado poco interés.

### Conclusiones

Aunque la radiofrecuencia pulsada del nervio supraescapular tiene un nivel de evidencia bajo, su utilización frecuente en las unidades del dolor, su poca complejidad y pocas complicaciones, la hace la técnica de primera elección en el dolor por artrosis del hombro. Las técnicas de denervación por radiofrecuencia están en el inicio y habrá que ver si en el futuro ofrecen resultados y son fácilmente reproducibles.

### CONCLUSIONES

Los tratamientos intervencionistas en el dolor por artrosis siguen teniendo un nivel de evidencia bajo, lo que en mi opinión refleja la dificultad para realizar RCT de alta calidad con este tipo de técnicas. También nos anima a la profundización en el conocimiento de la anatomía y de las referencias radiológicas o ecográficas más fiables que permitan tener unos resultados óptimos y reproducibles al utilizarlas. En el año 2006 publiqué un artículo de revisión sobre este mismo tema [38], y al realizar esta nueva revisión observo que únicamente se han descrito nuevas técnicas para tratar la gonartrosis y el dolor discogénico, pero el nivel de evidencia de todas ellas sigue siendo demasiado bajo, lo que habla poco en favor de los que nos dedicamos al intervencionismo. Será necesario un esfuerzo de todos para que, transcurridos otros catorce años, no sigamos manifestando nuestra incapacidad para aumentar el nivel de evidencia de las técnicas que utilizamos a diario en nuestra práctica clínica.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Pampati V, Damron KS, Beyer CD. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004;5(1):15. DOI: 10.1186/1471-2474-5-15.
2. Van EM, Patijn J, Lataster A, Mekhail N, Zundert J Van. EVIDENCE-BASED MEDICINE 5 . Cervical Facet Pain. *Pain Pract*. 2010;10(2):113-23. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2009.00354.x
3. Patijn J, Mekhail N, Hayek S, Lataster A, van Kleef M, Van Zundert J. Meralgia paresthetica. *Pain Pract*. 2011;11(3):302-8. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00458.x.
4. van Kleef M, Vanelderen P, Cohen SP, Lataster A, Van Zundert J, Mekhail N. Evidence-based interventional pain medicine. 12. Pain Originating from the Lumbar Facet Joints. *Interv Pain Med Accord to Clin Diagnoses*. 2011;10(5):87-95.
5. Bowles RD, Bonassar LJ. 6615 - Intervertebral Disc. *Compr Biomater*. 2011;8(1):207-18. DOI: 10.1016/B978-0-08-055294-1.00174-4.
6. Lotz JC, Fields AJ, Liebenberg EC. The Role of the Vertebral End Plate in Low Back Pain. *Glob Spine J*. 2013;3(3):153-64. DOI: 10.1055/s-0033-1347298.
7. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988;166(1):193-9. DOI: 10.1148/radiology.166.1.3336678.
8. Thompson KJ, Dagher AP, Eckel TS, Clark M, Reinig JW. Modic changes on MR images as studied with provocative diskography: Clinical relevance-A retrospective study of 2457 disks. *Radiology*. 2009;250(3):849-55. DOI: 10.1148/radiol.2503080474.

9. Antonacci MD, Mody DR, Heggeness MH. Innervation of the human vertebral body: A histologic study. *J Spinal Disord.* 1998;11(6):526-31.
10. Kallewaard JW, Terheggen MA, Groen GJ, Sluijter ME, Derby R, Kapural L, et al. Evidence-based interventional pain medicine. 15. Discogenic low back pain. *Pain Pract.* 2010;10(6):560-79. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2010.00408.x.
11. Peng B, Pang X, Wu Y, Zhao C, Song X. A randomized placebo-controlled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Pain [Internet].* 2010;149(1):124-9. DOI: 10.1016/j.pain.2010.01.021.
12. Kallewaard JW, Winttraecken VM, Geurts JW, Willems PC, Van Santbrink H, Terwiel CTM, et al. A multicenter randomized controlled trial on the efficacy of intradiscal methylene blue injection for chronic discogenic low back pain: The IMBI study. *Pain.* 2019;160(4):945-53. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001475.
13. Kim HS, Adsul N, Yudoyono F, Paudel B, Kim KJ, Choi SH, et al. Transforaminal Epiduroscopic Basivertebral Nerve Laser Ablation for Chronic Low Back Pain Associated with Modic Changes: A Preliminary Open-Label Study. *Pain Res Manag.* 2018; 2018:6857983. DOI: 10.1155/2018/6857983.
14. Kim HS, Paudel B, Chung SK, Jang JS, Oh SH, Jang IT. Transforaminal Epiduroscopic Laser Ablation of Sinuvertebral Nerve in Patients with Chronic Diskogenic Back Pain: Technical Note and Preliminary Result. *J Neurol Surgery, Part A Cent Eur Neurosurg.* 2017;78(6):529-34. DOI: 10.1055/s-0037-1604361.
15. Lorio M, Clerk-Lamallice O, Beall Dp, Julien T. International Society for the Advancement of Spine Surgery Guideline—Intraosseous Ablation of the Basivertebral Nerve for the Relief of Chronic Low Back Pain. *Int J Spine Surg.* 2020;14(1):18-25. DOI: 10.14444/7002.
16. Becker S, Hadjipavlou A, Heggeness MH. Ablation of the basivertebral nerve for treatment of back pain: a clinical study. *Spine J.* 2017;17(2):218-23. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.08.032.
17. Choi WJ, Hwang SJ, Song JG, Leem JG, Kang YU, Park PH, et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double-blind randomized controlled trial. *Pain.* 2011;152(3):481-7. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.029.
18. Franco CD, Buvanendran A, Petersohn JD, Menzies RD, Menzies LP. Innervation of the Anterior Capsule of the Human Knee: Implications for Radiofrequency Ablation. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):363-8. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000269.
19. Tran J, Peng PWH, Lam K, Baig E, Agur AMR, Gofeld M. Anatomical Study of the Innervation of Anterior Knee Joint Capsule: Implication for Image-Guided Intervention. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(4):407-14. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000778.
20. Valls JMO, Vallejo R, Pais PL, Soto E, Rodríguez DT, Cedeño DL, et al. Anatomic and ultrasonographic evaluation of the knee sensory innervation a cadaveric study to determine anatomic targets in the treatment of chronic knee pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(1):90-8. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000516.
21. Fonkoue L, Behets CW, Steyaert A, Kouassi JEK, Detrembleur C, De Waroux BLP, et al. Accuracy of fluoroscopic-guided genicular nerve blockade: A need for revisiting anatomical landmarks. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(10):950-8. DOI: 10.1136/rapm-2019-100451.
22. Orhurhu V, Urits I, Grandhi R, Abd-Elsayed A. Systematic Review of Radiofrequency Ablation for Management of Knee Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(8):55. DOI: 10.1007/s11916-019-0792-y.
23. Hong T, Wang H, Li G, Yao P, Ding Y. Systematic Review and Meta-Analysis of 12 Randomized Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Invasive Radiofrequency Treatment for Knee Pain and Function. *Biomed Res Int.* 2019;2019:9037510. DOI: 10.1155/2019/9037510.
24. Short AJ, Barnett JGG, Gofeld M, Baig E, Lam K, Agur AMR, et al. Anatomic Study of Innervation of the Anterior Hip Capsule. *Reg Anesth Pain Med.* 2018;43(2):186-92. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000701.
25. Birnbaum K, Prescher A, Heßler S, Heller K-D. The sensory innervation of the hip joint - An anatomical study. *Surg Radio Anat.* 1997;19(6):371-5. DOI: 10.1007/BF01628504.
26. Locher S, Burmeister H, Böhlen T, Eichenberger U, Stoupis C, Moriggl B, et al. Radiological Anatomy of the Obturator Nerve and Its Articular Branches: Basis to Develop a Method of Radiofrequency Denervation for Hip Joint Pain. *Pain Med.* 2008;9(3):291-8. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00353.x
27. Kawaguchi M, Hashizume K, Iwata T, Furuya H. Percutaneous radiofrequency lesioning of sensory branches of the obturator and femoral nerves for the treatment of hip joint pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(6):576-81. DOI: 10.1053/rapm.2001.26679.
28. Rivera F, Mariconda C, Annaratone G. Percutaneous Radiofrequency Denervation in Patients With Contraindications for Total Hip Arthroplasty. *Orthopedics.* 2012;35(3):e302-5. DOI: 10.3928/01477447-20120222-19.
29. Chaiban G, Paradis T, Atallah J. Use of Ultrasound and Fluoroscopy Guidance in Percutaneous Radiofrequency Lesioning of the Sensory Branches of the Femoral and Obturator Nerves. *Pain Pract.* 2014;14(4):343-5. DOI: 10.1111/papr.12069.
30. Kim DJ. Ultrasound-guided Radiofrequency Lesioning of the Articular Branches of the Femoral Nerve for the Treatment of Chronic Post-arthroplasty Hip Pain. *Pain Physician.* 2017;2(20;2):E323-7.
31. Chye CL, Liang CL, Lu K, Chen YW, Liliang PC. Pulsed radiofrequency treatment of articular branches of femoral and obturator nerves for chronic hip pain. *Clin Interv Aging.* 2015;(10):569-74. DOI: 10.2147/CIA.S79961.
32. Locher S, Burmeister H, Böhlen T, Eichenberger U, Stoupis C, Moriggl B, et al. Radiological Anatomy of the Obturator Nerve and Its Articular Branches: Basis to Develop a Method of Radiofrequency Denervation for Hip Joint Pain. *Pain Med.* 2008;9(3):291-8. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2007.00353.x.
33. Kumar P, Hoydonckx Y, Bhatia A. A Review of Current Denervation Techniques for Chronic Hip Pain: Anatomical and Technical Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(6):38. DOI: 10.1007/s11916-019-0775-z.
34. Eckmann MS, Bickelhaupt B, Fehl J, Benfield JA, Curley J, Rahimi O, et al. Cadaveric Study of the Articular Branches of the Shoulder Joint. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(5):564-70. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000652.
35. Tran J, Peng PWH, Agur AMR. Anatomical study of the innervation of glenohumeral and acromioclavicular joint capsules: implications for image-guided intervention. *Reg Anesth Pain Med.* 2019;44(4):452-8. DOI: 10.1136/rapm-2018-100152.
36. Huygen F, Patijn J, Rohof O, Lataster a, Mekhail N, van Kleef M, et al. Evidence-based interventional pain medicine. 9. Painful shoulder complaints. *Pain Pr.* 2010;10(4):318-26.
37. Eckmann MS, Johal J, Bickelhaupt B, McCormick Z, Abdallah RT, Menzies R, et al. Terminal Sensory Articular Nerve Radiofrequency Ablation for the Treatment of Chronic Intractable Shoulder Pain: A Novel Technique and Case Series. *Pain Med.* 2020;21(4):868-71. DOI: 10.1093/pm/pnz335.
38. Insausti-Valdivia J. Técnicas intervencionistas en el dolor reumático. Radiofrecuencia: Técnicas y evidencias. *Reumatol Clin.* 2006;2(SPEC. ISS. 1):28-33. DOI: 10.1016/S1699-258X(06)73079-0.