

Artrosis

M.A. Belmonte Serrano, J. Beltrán Fabregat, J. Lerma Garrido.
Sección de Reumatología. Hospital General Castellón.

DEFINICIÓN

La artrosis es una enfermedad articular degenerativa caracterizada por un deterioro progresivo del cartilago hialino acompañado de alteraciones sinoviales y del hueso subcondral. Probablemente no se trata de una sola enfermedad sino de un grupo heterogéneo de patologías con distinta etiología y pronóstico, pero con manifestaciones clínicas, anatómicas y radiológicas comunes.

La artrosis (también denominada osteoartritis u osteoartritis -OA-) puede afectar a todas las articulaciones de la economía, incluyendo las vertebrales (interapofisarias e interdiscales). Según su extensión se clasifica en localizada o generalizada, y según su origen en primaria o idiopática, o bien secundaria o asociada a diversas enfermedades.

EPIDEMIOLOGÍA

Existe constancia de cambios artrósicos en huesos fósiles, desde reptiles del Cretáceo hasta hombres del Paleolítico⁽¹⁾. La artrosis es la patología articular más prevalente. Su frecuencia aumenta claramente con la *edad*, siendo rara en su forma primaria antes de los 40 años, y alcanzando una prevalencia radiológica del 80% (en columna cervical) en sujetos mayores de 75 años, si bien con frecuencia muchos sujetos con alteraciones radiológicas no presentan manifestaciones clínicas.

Esta disociación o discordancia clínico-radiológica explica que los estudios epidemiológicos de prevalencia de artrosis den resultados distintos dependiendo de si estudian pacientes sintomáticos o bien si se trata de estudios radiológicos de campo. Internacionalmente, la prevalencia de artrosis varía ampliamente según la edad, sexo, articulación afectada, forma de detección y ámbito geográfico⁽²⁾. Uno de los trabajos más importantes a nivel nacional es el estudio EPISER⁽³⁾, basado en muestras aleatorias del registro censal. Según este estudio, la prevalencia de artrosis *sintomática* (no confirmada radiológicamente) en España, en mayores de 20 años, es del 10,2% en la rodilla y del 6,2% en las manos⁽⁴⁾, alcanzando un pico en la década de 70-79 años, con un 33,7% para rodilla y un 23,9% para las manos, respectivamente. La edad es el predictor más impor-

tante para la aparición de artrosis. En conjunto, según EPISER el 29% de la población española de más de 60 años de edad presentaba artrosis sintomática de rodilla, es decir, con dolor, y en muchos casos también discapacidad. Esto significa que, en la actualidad, casi 2 millones de españoles presentan una artrosis sintomática de rodilla.

De forma similar, el estudio americano NHANES encontró una prevalencia de artrosis de rodilla que aumentaba del 0,1% en menores de 35 años a 10-20% en el rango 65-74 años y más del 30% en mayores de 75 años⁽⁵⁾. Esta última proporción coincide con la encontrada por el estudio Framingham⁽⁶⁾.

En conjunto, la prevalencia de la artrosis parece ser más frecuente⁽⁷⁾ (hasta el doble para artrosis de rodilla) y severa en *mujeres*, especialmente en el caso de la rodilla y las manos. Esta diferencia de sexos es notoria a partir de la menopausia y no se aprecia en edades más jóvenes. La artrosis vertebral es más frecuente y severa en hombres, alcanzando un 84% de prevalencia en éstos frente a un 74% en mujeres en mayores de 70 años⁽⁸⁾. Algunos estudios sugieren que la artrosis de cadera es menos frecuente en sujetos de etnia china pero pueden tener mayor prevalencia de artrosis de rodilla⁽²⁾.

El impacto socioeconómico de la artrosis ha sido estudiado en un trabajo conjunto realizado por reumatólogos de la Sociedad Española de Reumatología (SER) y médicos de atención primaria y generalistas (SEMERGEN) valorando la utilización de los recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera. El estudio ArTRoCad⁽⁹⁾ basado en una encuesta poblacional censal sobre más de 1000 sujetos estableció en casi 5000 millones de euros el coste total de la artrosis en España, de los cuales casi 2000 eran de costes no asistenciales relacionados con la discapacidad.

Factores de riesgo

Se han establecido diversos *factores de riesgo* para el desarrollo de artrosis⁽¹⁰⁾, que se muestran en la tabla 1. En la artrosis primaria los factores genéticos juegan con toda probabilidad un papel importante, ya que la agrupación familiar es frecuente (ej: artrosis de manos). Se considera que la genética tiene un papel relevante en un 50% de todas las artrosis^(11,12) pero especialmente para artrosis de manos y cadera⁽¹³⁾.

Tabla 1: **Factores de riesgo para sufrir artrosis**

Factores no modificables

- Genéticos (influencia en 50% de los casos)
- Sexo (predominio en mujeres)
- Raza (mayor incidencia de OA de rodillas en mujeres asiáticas)
- Edad (aumento progresivo de prevalencia a partir de 45 años)

Factores modificables

- Obesidad (especialmente en artrosis de rodilla)
- Traumatismos previos con afectación articular
- Alteración de la alineación articular (genu varo/valgo)
- Actividad laboral (agricultores, martillo neumático)
- Deportes de competición (de salto o de regateo)
- Fuerza debilitada del cuádriceps (factor independiente)
- Densidad Mineral Ósea (DMO) elevada (disminuye el riesgo)
- Menopausia (aumenta el riesgo)
- Tabaquismo (disminuye el riesgo)
- Dieta (escasa en vitaminas C y/o D triplica el riesgo)

Los factores mecánicos parecen desempeñar también un papel importante en el inicio y evolución de la enfermedad⁽¹⁰⁾. La obesidad está claramente relacionada con la artrosis de rodillas, pero no está claro que lo esté con la de cadera o manos^(14,15). Los sujetos osteoporóticos tienen artrosis con menos frecuencia que los que tienen DMO normal, siendo probablemente éste un efecto sistémico más que puramente local. Las alteraciones de la congruencia o alineación entre las superficies articulares (meniscectomía, genu varo, fracturas intraarticulares) son factores clásicos que contribuyen al desarrollo y progresión de la artrosis. El tabaquismo parece reducir la incidencia y progresión de la artrosis de rodilla⁽¹⁶⁾. Los déficits de vitamina C y vitamina D se han relacionado con un aumento del riesgo de artrosis en algunos estudios, aunque trabajos recientes no parecen confirmarlo⁽¹⁷⁾. El ejercicio intenso y los trabajos pesados (especialmente en posición de cuclillas) durante periodos prolongados suponen un aumento del riesgo de OA de rodilla.

Se ha sugerido que las pacientes que tienen osteoporosis presentan con menos frecuencia artrosis de rodilla y cadera⁽¹⁸⁾. Recientemente se ha comunicado una relación inversa entre el pinzamiento del disco lumbar, pero no la osteofitosis, y un aumento generalizado de densidad mineral ósea (DMO) así

como una disminución de la resorción ósea⁽¹⁹⁾. Dado que este efecto se detecta también en zonas distantes a la cual se ha realizado la determinación de DMO (ej: mayor artrosis de las manos asociada a osteoporosis de cadera) se postula un posible factor sistémico que explique esta relación inversa entre artrosis y osteoporosis.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la artrosis es desconocida en un 70-85% de los casos, clasificándose así como primaria. Diversas enfermedades, mayormente de tipo metabólico o endocrino, se asocian a una mayor frecuencia de artrosis, la cual a veces tiene características peculiares. En la tabla 2 se expone una lista de causas de artrosis secundaria⁽²⁰⁾.

La fisiopatogenia de la artrosis es compleja, incluyendo factores genéticos, metabólicos y locales que interactúan ocasionando un proceso de deterioro del cartilago, con reacción proliferativa del hueso subcondral e inflamación de la sinovial.

Los estudios genéticos en la artrosis primaria han revelado hasta 37 mutaciones del gen COL2A1 (que codifica parte del colágeno tipo II) que predisponen a padecer artrosis de forma prematura, generalmente acompañada de alteraciones condrodistróficas a otros niveles⁽²¹⁾.

Histológicamente, la lesión inicial consiste en un edema de la matriz cartilaginosa, con aumento de las mitosis de los condrocitos. En fases posteriores se aprecia una progresiva desestructuración de las capas del cartilago, apareciendo fisuras y finalmente áreas denudadas que muestran directamente el hueso subcondral en el espacio sinovial. Este hueso subcondral tiende a esclerosarse, aumentando su rigidez y disminuyendo su capacidad para absorber las cargas de presión habituales. Esta tendencia osteoformativa se manifiesta asimismo en los lugares de tracción ligamentosa, como las inserciones de la cápsula articular o del *annulus fibrosus* vertebral dando lugar a los osteofitos característicos de esta enfermedad.

Desde el punto de vista bioquímico, el trastorno primario parece residir en una disfunción, de causa desconocida, del metabolismo del condrocito. Los proteoglicanos que éste produce son de menor calidad, teniendo una menor capacidad de retención de agua y por tanto una menor elasticidad ante la presión y menor resistencia al impacto. Se produce un desequilibrio en la producción de enzimas de degradación de la matriz cartilaginosa, con predominio de las colagenasas y otras metaloproteinasas respecto

Tabla 2: **Clasificación etiológica de la artrosis**

Primaria (idiopática)

- Generalizada
- Localizada

Secundaria

Enfermedades metabólicas

- Hemocromatosis
- Alcaptonuria / Ocronosis
- Enfermedad de Wilson.
- Lipidosis (enfermedades de Gaucher, Fabry y Rafsum)

Enfermedades endocrinas

- Acromegalia
- Hiperparatiroidismo
- Hipotiroidismo
- Deprivación estrogénica
- Diabetes mellitus.

Artropatías microcristalinas

- Enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis)
- Enfermedad por depósito de hidroxipatita
- Gota urática

Enfermedades articulares (secuelas)

- Artritis reumatoide
- Espondiloartropatías
- Artritis infecciosa
- Neuroartropatía
- Hiperlaxitud articular primaria y enfermedad de Ehlers-Danlos

Enfermedades óseas

- Paget Óseo
- Osteonecrosis
- Displasias óseas: displasia congénita de cadera, displasias epifisarias, espondiloepifisarias y espondilometafisarias

Disfunción articular interna

- Meniscopatía
- Traumatismo articular (con fractura osteocondral)
- Osteocondritis disecante
- Condromatosis sinovial (cuerpos libres intraarticulares)

de sus inhibidores naturales. Es frecuente el aumento de los mediadores de inflamación como prostaglandinas y citoquinas del tipo de PGE2, IL1 y TNF, así como NO (óxido nítrico). Todo ello favorece el proceso de degradación del cartilago, contribuyendo a ello una hiperactividad funcional de la membrana sinovial, aunque con índices menores que en otras enfermedades como la artritis reumatoide.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas cardinales de la artrosis son el dolor articular, la limitación de los movimientos, los crujidos y, ocasionalmente, grados variables de tumefacción o incluso derrame sinovial. Otros signos y síntomas son la deformidad y mala alineación articular, la inestabilidad y la rigidez.

Las articulaciones más frecuentemente afectadas son las rodillas, manos (interfalángicas distales y proximales y trapeciometacarpiana), caderas, pequeñas articulaciones del raquis (interapofisarias y uncovertebrales), así como la primera metatarsofalángica del pie. No suele afectar a hombros, codos ni tobillos, salvo en casos de artrosis secundarias a traumatismos u otras enfermedades.

La expresión clínica es muy variable dependiendo de la articulación afecta y del momento evolutivo. Aunque el curso suele ser lento y progresivo, con frecuencia los pacientes sufren exacerbaciones dolorosas desencadenadas por traumatismos, sobrecarga, complicaciones periarticulares o bloqueos por degeneración meniscal o cuerpos libres articulares. Puede haber brotes inflamatorios, con derrame sinovial, a veces importante, como consecuencia directa de la enfermedad o de otra patología asociada (meniscopatías, artritis microcristalinas, osteonecrosis, etc.).

Anamnesis

El síntoma predominante en las fases iniciales de la artrosis es el dolor. Su forma de manifestarse es bastante característica, por lo que suele denominarse *dolor de ritmo artrósico*: el paciente refiere un dolor de características mecánicas, diurno, que se presenta al inicio de la deambulación, mejora tras unos metros de marcha, y vuelve a empeorar tras bipedestación o marcha prolongadas, así como en situaciones de sobrecarga articular. En fases tardías, el dolor aparece cada vez más precozmente y es de mayor intensidad, hasta que finalmente se hace de reposo y nocturno, en cuyo caso cabe plantear tratamiento quirúrgico dado que la destrucción articular suele ser ya extensa.

El cartilago no tiene terminaciones sensitivas, por lo que el dolor del paciente con artrosis se debe a inflamación de estructuras periarticulares, aumento de presión intraósea, alteración perióstica, sinovitis o contractura muscular. Adicionalmente, es frecuente la presencia de rigidez articular con duración inferior a 30 minutos y de predominio tras un periodo de inactividad (por ejemplo al levantarse de la cama o de una silla tras un periodo de descanso).

Tabla 3: **Estudios de laboratorio en la artrosis secundaria**

<p>Hemocromatosis Ferritina elevada, con Saturación de transferrina >70%, gen de la hemocromatosis</p> <p>Hiperparatiroidismo Calcio normal o alto, PTH elevada</p> <p>Hipotiroidismo Elevación de TSH, disminución de T3 y/o T4</p> <p>Gota</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de uratos séricos, con crisis articulares o nefrolitiasis úrica • Cristales de urato monosódico en líquido sinovial o material tofáceo <p>Enfermedad de Wilson Ceruloplasmina sérica baja, cupremia elevada</p> <p>Acromegalia Elevación de GH sérica</p> <p>Ocronosis Acido homogentísico en orina</p> <p>Sífilis Serología positiva</p>
--

Exploración física

Inicialmente se debe valorar la presencia de crepitación, bloqueos, limitación del rango de movimientos activos y pasivos, deformidades y estabilidad articular. Es habitual ver un engrosamiento difuso en las articulaciones periféricas, a veces pudiendo palpase osteofitos. El rango o amplitud del movimiento articular suele estar disminuido, con dolor en los movimientos extremos. Es frecuente observar alteraciones de la alineación articular, con una capacidad funcional disminuida pero frecuentemente mucho menos de lo que la desalineación haría esperar, traduciendo así una adaptación funcional articular.

Los crujidos son frecuentes en la artrosis y se producen por el roce entre dos superficies rugosas intraarticulares. A veces son audibles pero otras sólo se perciben a la palpación (crépito articular). Son un signo indicativo y diferencial de artrosis. En ocasiones es posible determinar la presencia de un discreto derrame con calor asociado a la palpación. Algunas veces pueden

presentarse fases inflamatorias agudas o sub-agudas con derrame abundante que puede llegar a requerir artrocentesis, especialmente en la rodilla.

Secundariamente a la lesión articular, el paciente refiere inestabilidad articular, lo que origina inseguridad para la marcha y ocasionales 'fallos', incluso con caídas al suelo. Probablemente a ello contribuye la atrofia muscular (primaria o secundaria al desuso), y las alteraciones propioceptivas que aumentan con la edad. También puede relacionarse esta inestabilidad con episodios de dolor agudo ocasionado por alteraciones intraarticulares (ej: punzadas por pinzamiento de un menisco degenerado) así como mecanismos reflejos musculares asociados al dolor agudo.

Pruebas complementarias

En todo paciente con sospecha clínica de artrosis se debe realizar una completa anamnesis clínica, exploración física, analítica básica y radiología simple con el objetivo de confirmar el diagnóstico y descartar otros tipos de patologías.

Laboratorio

Salvo en las fases inflamatorias, los estudios analíticos habituales en sangre, en los pacientes con artrosis primaria objetivan resultados normales. En fases inflamatorias puede detectarse una moderada elevación de la VSG y/o de la PCR. La analítica puede ser un instrumento importante para confirmar o descartar causas metabólicas de artrosis secundaria. En la tabla 3 se muestran los estudios de mayor interés para los trastornos correspondientes.

La analítica general es de poca ayuda para el diagnóstico y seguimiento evolutivo de la artrosis. Tampoco se dispone de biomarcadores eficaces en este sentido, aunque se siguen estudiando biomoléculas relacionadas con el metabolismo del cartílago articular.

Reactantes de fase aguda

La velocidad de sedimentación globular (VSG), por la rapidez en su determinación y su bajo coste debe formar parte del análisis general rutinario en todos los enfermos reumáticos, ya que de entrada nos permitirá separar las afecciones de origen inflamatorio de las de origen mecánico como la artrosis, donde los reactantes de fase aguda se encuentran dentro de los límites de la normalidad. No obstante y en ocasiones, es posible obtener una ligera elevación de la velocidad de sedi-

mentación globular. En la artrosis primaria, la determinación analítica de la proteína C reactiva (PCR) no nos aporta ningún dato adicional, pues habitualmente sus valores son normales, aunque puede aumentar en fases inflamatorias de grandes articulaciones.

Hemograma y bioquímica

Por lo que respecta a los parámetros hematológicos y bioquímicos en la artrosis, no existe ningún dato de laboratorio específico de enfermedad primaria. Ocasionalmente puede verse elevación de reactantes durante episodios de inflamación aguda asociada a la artrosis, pero durante las fases quiescentes la analítica es normal.

Habitualmente es interesante incluir en la analítica de rutina algunos parámetros que pueden dar la pista de artrosis secundarias: calcemia (hiperparatiroidismo), hierro y ferritina (hemocromatosis), glucemia (diabetes), etc.

Estudio del líquido sinovial

Las propiedades físicas del líquido sinovial son de tipo mecánico en las fases no inflamatorias, con recuentos celulares menores de 2000 células/mm³, viscosidad normal y aspecto transparente (tipo I). Es decir, muy similar al líquido sinovial normal, aunque con celularidad levemente mayor que éste. Habitualmente no hay derrame sinovial de importancia significativa, pero ocasionalmente puede producirse un derrame que requiera evacuación por artrocentesis. En las fases inflamatorias el recuento celular asciende ligeramente y disminuye su viscosidad. Este punto está en consonancia con el concepto actual de bajo grado de inflamación sinovial que acompaña a la artrosis (osteoartritis en literatura anglosajona). No infrecuentemente el estudio microscópico del líquido sinovial revela detritus cartilaginosos birrefringentes, y ocasionalmente se observan cristales de pirofosfato dihidratado -acompañados o no de condrocalcinosis radiológica-.

Biomarcadores

Dada la lenta progresión clínica y radiológica de la artrosis, sería muy deseable disponer de marcadores bioquímicos de actividad y progresión de la misma. Estos marcadores tendrían valor pronóstico y además permitirían monitorizar la efectividad de los fármacos antiartrósicos. Se han estudiado a tal fin algunas moléculas de degradación del cartilago, como el keratán-sulfato, condroitín-sulfato, la proteína oligomérica de la matriz (COMP) y fragmentos de proteoglicanos, entre otros⁽²²⁾. Los niveles de estos marcadores tanto en líquido sinovial como en

concentraciones séricas dependen de múltiples factores y por diversas consideraciones todavía no se ha encontrado ninguno que sea realmente fiable para establecer de un modo fiel el ritmo de progresión de la artrosis. Estudios recientes, sin embargo, sugieren que COMP puede ser un biomarcador predictivo de incidencia de osteofitos, y que tanto los niveles de COMP como de hialuronato son predictivos de pinzamiento del espacio articular⁽²³⁾.

Estudios de imagen

En las mayoría de los casos, la radiología simple es la prueba fundamental para confirmar el diagnóstico de artrosis y valorar el estadio en que se encuentra el paciente.

Radiología simple

La radiología simple sigue siendo la técnica de imagen de primera elección en el estudio de pacientes artrósicos. La tétada característica de la artrosis es consiste en pinzamiento del espacio articular, osteofitos marginales, esclerosis del hueso subcondral y geodas subcondrales. En fases precoces puede apreciarse sólo un discreto pinzamiento articular o algún osteofito aislado. En fases avanzadas se produce irregularidad del hueso subcondral, incluso con contacto directo entre los huesos adyacentes, fuerte esclerosis subcondral con geodas y desalineamiento de los ejes articulares, con deformidad articular. La correlación entre las alteraciones radiológicas y las manifestaciones clínicas (básicamente dolor y rigidez al iniciar los movimientos) no siempre es la esperada y depende de las articulaciones estudiadas, siendo mayor en rodillas, caderas y columna lumbar, y baja en las manos y columna cervical.

En las fases incipientes de la artrosis la radiología convencional es normal. De forma progresiva aparecen alteraciones radiográficas características (Figura 1). Los signos radiológicos fundamentales de la artrosis son:

- Pinzamiento de la interlínea articular, frecuentemente de forma no uniforme en toda la articulación. En la rodilla suele afectarse mas la zona medial, produciendo una desviación en varo bastante característica (piernas en O)
- Osteofitos marginales: son proliferaciones óseas que aparecen en los bordes de la articulación como consecuencia de la neoformación ósea secundaria al estrés mecánico repetitivo.
- Esclerosis del hueso subcondral: la pérdida de elasticidad del cartilago hialino articular induce un aumento de densidad ósea del hueso subyacente.



Figura 1. **Artrosis de rodilla asociada a displasia. Artrosis de rodillas, grado II de Kellgren Lawrence, con osteofitos y pinzamiento articular. Obsérvense los signos de displasia con deformidad del contorno habitualmente regular de los cóndilos femorales y platillos tibiales**

- Geodas o quistes subcondrales: Presencia de cavidades óseas en las zonas de mayor presión mecánica. Las geodas también se observan en otras enfermedades, como la artritis reumatoide.
- Luxaciones o subluxaciones, en forma de pérdida de la alineación articular en los estadios más evolucionados de la enfermedad.

En el contexto del estudio complementario por imagen se recomienda solicitar las siguientes proyecciones radiológicas en función de la articulación en estudio:

- **Manos.** Radiografía postero-anterior o palmaplaca de manos. Opcionalmente, se puede solicitar la proyección de Norgaard (oblicua anteroposterior) si se desea descartar patología erosiva a nivel de la cara radial de las articulaciones meta-

carpo-falángicas, interfalángicas proximales, hueso piramidal o pisiforme.

Los nódulos de Heberden de la interfalángicas distales son muy característicos, con osteofitos y pinzamiento del espacio articular, no siendo infrecuentes las subluxaciones a este nivel. En las interfalángicas proximales aparecen engrosamientos y pinzamientos similares, denominados nódulos de Bouchard. A nivel del carpo, lo habitual es un pinzamiento de las articulaciones trapeciometacarpiana y escafo-trapezoidal, con subluxación progresiva y osteofitos a nivel de la primera.

- **Rodillas.** Radiografía en carga bipodal antero-posterior y lateral de rodillas: Se evalúa la pérdida de cartílago en ambos compartimentos femoro-tibiales, el desplazamiento de la tibia respecto al fémur y la posible angulación en varo o valgo.

Habitualmente se realiza de pié con las rodillas estiradas, pero si se quiere medir con precisión el espacio femorotibial debe hacerse con flexión de 10° de las rodillas.

Radiografía axial de rótulas a 30°: Permite comprobar la existencia de osteofitos y de alteraciones de posición de las rótulas (habitualmente lateralización externa) que puede ser motivo de reparación por tenotomía quirúrgica.

- **Caderas.** Radiografía antero-posterior (AP) de caderas: Se coloca la cadera en rotación interna para visualizar de forma óptima el cuello femoral. Preferiblemente en bipedestación.

Radiografía axial de caderas (lateral en “anca de rana”): La cadera se coloca en abducción y permite un estudio más adecuado de las regiones anterior y posterior de la cabeza femoral. Permite observar osteofitos y pinzamientos que pueden pasar ocultos en el estudio convencional en AP.

Estudios adicionales

Habitualmente la anamnesis, la exploración física y la radiología son suficientes para el diagnóstico, estadiaje y pronóstico de los pacientes con artrosis. En el caso de dolores articulares o yuxtaarticulares, en los que la exploración física y la radiología no permitan un diagnóstico justificado, así como cuando hay sospecha de artrosis secundaria de origen metabólico pueden ser útiles los estudios de laboratorio o de imagen adicionales (ver diagnóstico diferencial) con técnicas más sofisticadas.

Ecografía

La ecografía es una técnica útil para el estudio de complicaciones frecuentes en la artrosis, especialmente para confirmar la existencia de quistes de Baker poplíteos, así como su rotura. En caso de derrame sinovial, la ecografía permite determinar si existe hipertrofia sinovial asociada, lo que iría a favor de otros cuadros (p.ej.: artritis reumatoide). La ecografía también es capaz de detectar cuerpos libres intraarticulares, sugiriendo en ocasiones una condromatosis sinovial. Se trata de una técnica útil con indicaciones precisas.

Gammagrafía ósea y TAC

La gammagrafía ósea y la Tomografía Axial Computarizada (TAC) están indicadas en el caso de sospecha de lesiones óseas ocultas, como osteocondritis, osteonecrosis epifisarias, fracturas subcondrales por sobrecarga, etc. La gammagrafía permite detectar zonas metabólicamente activas, siendo especialmente útil para detectar osteocondritis y fracturas de stress. La TAC es útil además para el

estudio de bloques óseos (coalición tarsal o carpal), confirmación de estenosis de canal medular en raquis, estudio de congruencia fémoro-patelar, en la medición de ángulos de torsión de los cóndilos femorales, así como en la planificación prequirúrgica para artroplastias. Asimismo, la TAC es útil en casos de radiología convencional negativa o poco demostrativa, para confirmar la sospecha de una artrosis coxofemoral de predominio en la región posterior articular y para detectar problemas de alineación cervicodiafisarias en el fémur.

Resonancia Magnética (RM)

La Resonancia Magnética está mayormente indicada para el estudio de partes blandas y estructuras cartilaginosas. Es de primera elección ante la sospecha de osteonecrosis ósea y lesiones tumorales. Los sistemas modernos, de potencia mayor a 2 Teslas, permiten la medición del grosor del cartílago articular pero debido a su alto coste su uso está limitado a estudios científicos y experimentales.

Artroscopia

La artroscopia, con o sin biopsia sinovial, es útil en caso de sospecha de cuerpos libres intraarticulares, condromatosis sinovial o meniscopatía. Suele realizarse en casos de dolor intenso persistente y refractario al tratamiento médico, y en casos de artritis recidivantes sin justificación clínica. En estos casos la intervención tiene además aplicaciones terapéuticas, ya que permite extraer cuerpos extraños o regularizar la superficie meniscal. Por otro lado, el *lavado articular* que se realiza durante el procedimiento artroscópico induce una mejoría clínica en numerosos pacientes, a veces prolongada. Los estudios de evidencia científica, sin embargo, no han demostrado que esta técnica sea mejor que los tratamientos médicos conservadores en el tratamiento de la artrosis y no se recomienda de forma sistemática.

Complicaciones de la artrosis

Las *complicaciones* de la artrosis suelen depender de la localización de la articulación afecta. En la rodilla no son infrecuentes los cuerpos libres intraarticulares desprendidos de una condromatosis sinovial secundaria, así como la meniscopatía degenerativa, pudiendo en ambos casos provocar bloqueos y crisis dolorosas agudas. Si existe condrocalcinosis o depósitos cálcicos de hidroxipatita pueden producirse cuadros de pseudogota con crisis inflamatorias agudas.

También en la rodilla pueden aparecer *quistes poplíteos de Baker*, que en caso de rotura dan lugar



Figura 2. **Artrosis erosiva de las manos. Lesiones destructivas, especialmente en interfalángicas proximales, en forma sinusoidal o de gaviota. Tendencia a la anquilosis. Afectación de interfalángicas distales y pinzamiento de 2º metacarpofalángica**

a un cuadro clínico de pseudotromboflebitis en la pantorrilla ipsilateral.

En la columna cervical y en la lumbar, la artrosis de las articulaciones *unciformes* (de Luschka) o de las interapofisarias pueden ser causas de compresión radicular, y en ocasiones también de estenosis de canal raquídeo.

Formas especiales de artrosis

Algunas variantes de artrosis tienen rasgos clínicos específicos. Algunos de los más destacables son los siguientes:

Formas rápidamente progresivas

En algunos pacientes se observa una evolución rápida en la artrosis de la cadera. Un cuadro especial es la artritis destructiva del hombro relacionada con depósitos de hidroxapatita y derrames hemáticos, denominado *Hombro de Milwaukee*, que en fases terminales se acompaña de signos artrósicos⁽²⁴⁾. Otro cuadro rápidamente progresivo es la artropatía de la *hemodiálisis*, con frecuente afecta-

ción cervical, y que se relaciona con depósitos de beta2-microglobulina.

Artrosis erosiva

Se trata de una forma de artrosis con brotes inflamatorios predominantemente en interfalángicas proximales, que progresa rápidamente y produce discapacidad importante por la notoria deformidad, limitación y dolor en las manos de los pacientes. El aspecto radiológico es característico, mostrando una interlínea en IFP en forma de S itálica o de gaviota en vuelo (Figura 2). Tiene difícil tratamiento, con poca respuesta a antiinflamatorios y condroprotectores. Ocasionalmente se ha ensayado metotrexato pero no hay estudios controlados al respecto.

Formas endémicas

Las enfermedades de Kashin-Beck (Siberia), Mseleni (Sudáfrica) y Malnad (India) son las más conocidas dentro de este grupo. Son de inicio precoz, a veces en la infancia con enanismo, y aunque se dan en

entornos sociogeográficos concretos no son hereditarias, sospechándose que intervienen intoxicaciones por oligoelementos o gérmenes. La enfermedad de *Kashin-Beck* es una artrosis endémica del norte de China y regiones limítrofes de Siberia, que se presenta en niños y adolescentes y se ha atribuido a la ingestión de trigo con micotoxinas del hongo *Fusarium Sporotrichiella* combinado con un déficit de selenio en la dieta⁽²⁵⁾.

Artropatías endocrinometabólicas

En la acromegalia se produce una artrosis con exuberantes osteofitos pero con grosor del cartílago articular de tamaño normal o aumentado, aunque de baja calidad. La deprivación estrogénica de la menopausia induce una rápida aparición de nódulos de Heberden en algunas mujeres. El *hiperparatiroidismo* induce artrosis, probablemente mediada por un depósito de cristales de pirofosfato. La *diabetes* puede favorecer la artrosis por mecanismos similares a las artropatías neuropáticas en pacientes con polineuritis que presentan alteraciones propioceptivas y anestesia en miembros inferiores. La *hemocromatosis* produce de forma característica una artrosis de las metacarpofalángicas 2º y 3º de ambas manos, si bien ésto también puede verse en labradores y trabajadores manuales. En la *ocronosis* es frecuente una coxopatía rápidamente destructiva.

Osteocondrodisplasias

Algunas displasias episifisarias como la enfermedad de *Fairbank* (displasia epifisaria múltiple del adulto con coxa vara y coxartrosis) o de *Thiemann* (oseocondrosis con deformidades y acortamiento de falanges) se asocian a cambios degenerativos articulares y artrosis precoz.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de artrosis se realiza mediante anamnesis, exploración física y radiología simple en la inmensa mayoría de las ocasiones. En los casos con clínica y radiología bien definidas el diagnóstico suele ser evidente, pero en las fases iniciales, prerradiológicas, frecuentemente es difícil de establecer este diagnóstico con certeza.

Tradicionalmente, se ha establecido una clasificación de la artrosis basada en criterios topográficos, o bien de tipo etiológico (tabla 2). Sin embargo, para poder incluir pacientes en estudios epidemiológicos o en ensayos clínicos de forma homogénea el Colegio Americano de Reumatología (ACR)

creó en 1986 unos Criterios de Clasificación para la artrosis de rodilla⁽²⁶⁾ y en 1990 también para artrosis de manos⁽²⁷⁾ y de cadera⁽²⁸⁾. Estos criterios, que se exponen en la tabla 4, se han utilizado desde entonces de forma habitual en todos los estudios clínicos y epidemiológicos sobre artrosis, y son actualmente un estándar plenamente aceptado.

En cuanto a los criterios radiológicos y la valoración de severidad de la artrosis, Kellgren y Lawrence publicaron en 1957 un método de gradación radiológica de la artrosis de rodillas⁽²⁹⁾ (tabla 5), que ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos y epidemiológicos y sigue vigente. Sin embargo, algunos autores han cuestionado su validez, dado que depende en exceso de la presencia de osteofitos y no valora adecuadamente la importancia del pinzamiento del espacio articular.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La artrosis puede confundirse con diversos procesos articulares crónicos. En las tablas 6, 7, y 8 se relacionan los procesos patológicos con los que más frecuentemente hay que establecer el diagnóstico diferencial. Las enfermedades más frecuentemente confundidas con artrosis nodal de la mano son la artritis reumatoide, la artritis psoriásica con afectación interfalángica, la gota tofácea, y la artrosis erosiva. Las características diferenciales más notorias son la presencia de deformidad y tumefacción dura en los nódulos interfalángicos artrósicos, comparado con la tumefacción blanda de la sinovitis en las artritis. La distribución distal es también más típica de la artrosis, aunque se da en la artritis psoriásica. Los tofos gotosos suelen dejar traslucir material blanquecino tofáceo que puede llegar a fistulizar o drenarse fácilmente. La artrosis erosiva tiene un aspecto radiográfico característico tal como hemos comentado.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

En el diagnóstico inicial de la artrosis de manos, rodillas o caderas se recomienda la realización de una analítica general básica y un estudio radiológico de las articulaciones sintomáticas. Posteriormente y en función de la evolución clínica referida por el paciente se recomienda la evaluación de un paciente con artrosis a intervalos de 1 año revalorando en cada ocasión el grado de dolor, el estado global del paciente, su función articular y la progresión radiológica de la enfermedad.

Tabla 4: **Crterios del American College of Rheumatology para la clasificacin* de la artrosis de las manos, caderas y rodillas**

Mano

- Dolor en la mano y rigidez durante la mayor parte de los das del mes previo
- Engrosamiento de estructuras osneas de ms de 2 de las articulaciones seleccionadas (2ª y 3ª IFPs, 2ª y 3ª IFDs, trapeciometacarpianas)
- Tumefaccin en <2 MCFs
- Engrosamiento de estructuras osneas >2 IFDs
- Deformidad osnea en dos o ms de las articulaciones seleccionadas (2ª y 3ª IFPs, 2ª y 3ª IFDs y trapeciometacarpianas de ambas manos)

Debe cumplir 1, 2, 3 y uno de los 2 ltimos (4, 5)

Sensibilidad: 92%; Especificidad: 98%

Cadera

- Dolor en la cadera durante la mayor parte de los das del mes previo.
- VSG <20 mm/h
- Radiografa con osteofitos
- Radiografa con estrechamiento del espacio articular

Debe cumplir el 1 junto con al menos 2 de los criterios 2, 3, 4

Rodilla. Criterios clnicos

- Dolor en la rodilla la mayor parte de los das del mes previo
- Crepitacin en la movilizacin activa de la articulacin
- Rigidez matutina de <30 minutos
- Edad >38 aos
- Engrosamiento de estructuras osneas en la exploracin

Debe cumplir el criterio 1 junto con una de las siguientes combinaciones: (2,3,4) (2, 5) o (4, 5).

Sensibilidad: 89%; Especificidad: 88%

Rodilla. Criterios clnicos y radiolgicos

- Dolor en la rodilla la mayor parte de los das del mes previo
- Osteofitos en los mrgenes articulares en la radiografa
- Lquido sinovial caracterstico de la artrosis (no inflamatorio)
- Edad >40 aos
- Rigidez matutina <30 minutos
- Crepitacin en la movilizacin activa de la articulacin

Debe cumplir los criterios 1 y 2; o bien el 1 con alguna de estas combinaciones: (3,5,6) o (4,5,6).

Sensibilidad: 94%; Especificidad: 88%

* Los criterios de clasificacin se utilizan para incluir pacientes en ensayos clnicos cumpliendo criterios homogneos. No son imprescindibles para el diagnstico clnico pero habitualmente los pacientes que cumplen estos criterios pueden diagnosticarse como artrosis.

La valoracin del nivel de dolor y del estado global de salud del paciente suele realizarse mediante una escala visual analgica (EVA) cuantificada de 0 a 10 centmetros en el que el 0 corresponde al mejor estado (ausencia de dolor/salud perfecta) y el 10 al peor estado posible.

Existen instrumentos de valoracin especfica para la artrosis. En el caso de artrosis de rodilla y cadera son habitualmente utilizados los ndices funcionales de WOMAC⁽³⁰⁾ y el de Lequesne^(31,32). El

cuestionario WOMAC es el ms habitual en ensayos clnicos, mientras que el de Lequesne, por su sencillez y brevedad, suele ser ms utilizado en la prctica clnica diaria. El cuestionario WOMAC contiene 24 ítems agrupados en 3 escalas: dolor (5 ítems), rigidez (2 ítems), capacidad funcional (17 ítems). Las escalas se usan por separado, no se suman. Cada ítem se contesta con una escala tipo verbal de 5 niveles que se codifican: Ninguno=0; Poco=1; Bastante=2; Mucho=3; Muchísimo=4. Para la valoracin de la artrosis de la

Tabla 5: **Grados de Artrosis Radiológica de Kellgren y Lawrence (1957)**

- 0. Normal, ausencia de osteofitos y pinzamiento.
- 1. Osteofitos dudosos.
- 2. Osteofitos mínimos, posiblemente con pinzamiento, quistes y esclerosis.
- 3. Osteofitos moderados, bien definidos, con pinzamiento moderado.
- 4. Artrosis severa con grandes osteofitos y claro pinzamiento de interlinea.

Tabla 6: **Diagnóstico diferencial de la artrosis de las manos**

Artrosis de manos	Artritis reumatoide	Artritis psoriásica	Gota
Afectación de IFP, IFD y trapecio-MTC Reactantes fase aguda normales. Presencia de osteofitos y geodas.	Afectación IFP, MCF y huesos carpo Reactantes fase aguda elevados. Erosiones óseas.	Predominio IFD Reactantes fase aguda elevados. Erosiones óseas.	Afectación IFD en forma de tofos blanquecinos, que pueden ser puncionados y aspirados.

Tabla 7: **Diagnóstico diferencial de la artrosis de las rodillas**

Artrosis de rodilla	Condrocálcalcinosis	Roturas meniscales	Necrosis avascular
Dolor mecánico que aumenta al inicio de la deambulación y crepitación asociada.	Dolor inflamatorio en forma de crisis con afectación bilateral de rodillas y de otras localizaciones menos típicas de artrosis (codos, muñecas, hombros). Calcificaciones radiológicas asociadas.	Dolor mecánico que se agudiza al subir y bajar escaleras con sensación de bloqueo articular asociado.	Dolor en reposo y de predominio nocturno con rigidez asociada.

Tabla 8: **Diagnóstico diferencial de la artrosis de caderas**

Artrosis de cadera	Bursitis pterocantérea	Necrosis avascular	Sacroileítis
Dolor mecánico localizado en región inguinal con irradiación a región anterior del muslo y rodilla ipsilateral y limitación funcional asociada.	Dolor selectivo a la palpación en la región trocántera del fémur y que aumenta con el decúbito lateral por compresión de la bursa.	Dolor que aumenta con la sobrecarga y no desaparece con el reposo nocturno.	Dolor a nivel de región sacroilíaca de predominio nocturno y matutino y que no se relaciona con el ejercicio físico.

mano se dispone del cuestionario AUSCAN⁽³³⁾ que valora específicamente este trastorno.

PRONÓSTICO

La progresión de la artrosis es muy variable. Habitualmente suele evolucionar de forma lenta, alternando periodos de mayor y menor avance y variable sintomatología clínica. Las articulaciones

sometidas a una mayor sobrecarga mecánica, tales como la cadera o las rodillas, suelen evolucionar de forma más rápida, presentando en consecuencia un peor pronóstico.

Respecto a la artrosis de la mano, los nódulos interfalángicos de Heberden y Bouchard suelen aparecer sobre los 40 años de edad, mas frecuentemente en mujeres y de tipo hereditario. Inicialmente son dolorosos y a veces presentan aspecto inflamatorio, pero al cabo de unos años se estabiliza la

Tabla 9: **Modalidades de tratamiento que han mostrado utilidad en algún ensayo clínico para el tratamiento de la artrosis de rodilla y/o cadera**

No farmacológicas	Farmacológicas	Intraarticulares	Quirúrgicas
Educación sanitaria	Paracetamol	Corticosteroides	Artroscopia
Ejercicio	AINE	Ácido hialurónico	Osteotomía
Plantillas	Analgésicos opioides	Lavado articular	Prótesis parcial
Ortesis	Hormonas sexuales		Prótesis total
Reducción de peso	Condroitina		
Láserterapia	Glucosamina		
Balnearioterapia	Diacereina		
Apoyo por teléfono	Capsaicina tópica		
Vitaminas y minerales	AINE tópicos		
Magnetoterapia			
Ultrasonidos			
TENS			
Acupuntura			
Plantas medicinales			

deformidad y dejan de doler. Raramente son incapacitantes, salvo para actividades que requieran precisión con las manos, y su mayor problema es de tipo estético. La artrosis trapeciometacarpiana puede progresar a una inestabilidad dolorosa en la base del pulgar, que dificulta hacer la pinza y coger objetos con la mano. Es frecuente que el paciente refiera caída de objetos, como platos, y falta de fuerza de prensión en la mano afecta. Suele producirse subluxación de esta articulación, y puede requerir tratamiento con férulas de mano-pulgar o incluso cirugía específica.

PREVENCIÓN

El objetivo de la prevención debe dirigirse a evitar aquellos factores de riesgo que son modificables tales como la obesidad, la sobrecarga repetitiva sobre una misma articulación o los traumatismos severos articulares.

El sobrepeso corporal aumenta la carga mecánica sobre las articulaciones de miembros inferiores, pudiendo originar cambios en la postura y deambulación, llegando a alterar la biomecánica articular y provocando un mayor estrés y sufrimiento en la articulación. En el estudio Framingham(34), el

exceso de peso corporal en el adulto joven predijo de forma evidente la aparición de artrosis de rodilla en los años posteriores.

La realización de una dieta eficaz que permita en una mujer de mediana altura la pérdida de 5 Kg de peso se asocia con una disminución de hasta el 50% en el riesgo de sufrir una artrosis sintomática de rodilla(35). Así pues, es importante incidir en la dieta a los pacientes obesos como una medida adecuada de prevención de la enfermedad degenerativa articular.

Se ha descrito relación entre la actividad laboral que produce sobrecarga articular y ciertos tipos de artrosis. Así, está bien documentada la relación existente entre la artrosis de rodillas y aquellos trabajos que implican movimientos repetitivos y constantes de flexión de dichas articulaciones. Asimismo, los trabajadores con un importante trabajo manual presentan de forma más habitual artrosis de las manos.

Las actividades deportivas en jugadores de élite pueden asimismo provocar una mayor incidencia de artrosis en determinadas localizaciones, tales como las rodillas o los tobillos en atletas o futbolistas respectivamente. Los traumatismos que provocan una incongruencia anatómica e inestabilidad articular favorecen la aparición de una artrosis secundaria tanto clínica como radiológica(36).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la artrosis debe ser individualizado, adaptado a cada localización, basado en un diagnóstico correcto y aplicado lo más precozmente posible. Generalmente, precisa de la colaboración de varias especialidades y existen diversas guías que orientan sobre los tratamientos que han demostrado una evidencia favorable sobre las manifestaciones de la artrosis. Nosotros seguiremos las recomendaciones sobre la artrosis de la rodilla y cadera elaboradas por la Sociedad Española de Reumatología⁽³⁷⁾, por el grupo ESCISIT de la EULAR^(38,39), por las recomendaciones de la OARSI^(40,41) así como de una revisión sistemática reciente de las terapias de la artrosis de la mano⁽⁴²⁾.

Los tratamientos de la artrosis comprenden aspectos no farmacológicos (estilo de vida, ejercicio, obesidad, educación, etc.), farmacológicos (analgésicos, AINE, tratamientos tópicos) e intervenciones invasivas (infiltraciones intraarticulares, lavado artroscópico, artroplastia, etc.). Se exponen de forma resumida en la Tabla 9.

Los objetivos del tratamiento son los siguientes:

- Educación sanitaria del paciente respecto a su artrosis y su tratamiento.
- Prevención o retraso de la progresión de la enfermedad y sus consecuencias.
- Alivio del dolor.
- Mejoría de la función y reducción de la discapacidad.

Como todo proceso crónico, es imprescindible mentalizar al paciente de su colaboración a lo largo de la vida en el cumplimiento de las recomendaciones para mejorar su calidad de vida.

Tratamiento de la artrosis de la mano

Recientemente se ha realizado una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) que evalúan tratamientos no farmacológicos y farmacológicos en pacientes con artrosis de manos (Towheed, 2005; Mahendira & Towheed, 2009). Fueron analizados 44 ECA, señalando el escaso número de estudios en comparación con la artrosis de rodillas y/o caderas. En general, metodológicamente son de baja calidad, con falta de consistente definición de caso, así como de estandarización de evaluación del desenlace terapéutico. El número y localización de articulaciones sintomáticas de las manos del grupo en tratamiento no está usualmente establecido, ni en la situación basal ni al final del estudio. Los métodos usados para la aleatorización, doble ciego y asignación fueron raramente descritos. No pudo realizarse un metaanálisis.

Debido a estos inconvenientes y limitaciones metodológicas es difícil establecer un tratamiento estándar para los pacientes con artrosis de manos sintomática, y queda por tanto a criterio del reumatólogo la seleccionar el tratamiento apropiado.

No obstante, basándose en los 44 ECA analizados, y aunque no esté cuantificada la categoría de evidencia, se puede concluir que al menos hay “alguna evidencia” de eficacia en las siguientes terapias (citamos sólo las más usuales en nuestro medio): Terapia ocupacional, férulas de mano con sujeción del pulgar, Vitamina B12 con folato, capsaicina tópica, balneoterapia, AINE orales, sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, yoga y estiramientos. También se ha encontrado eficacia estructural en algún ensayo clínico para glucosamina, condroitín sulfato y condroitín polisulfato⁽⁴⁴⁾.

En conjunto, dado el particular cuadro clínico de la artrosis de manos y su gran componente genético, con brotes inflamatorios intermitentes y progresiva disminución de la sintomatología a medida que aparecen las deformaciones de los nódulos de Heberden y Bouchard podemos sugerir el siguiente *esquema terapéutico para la artrosis de las manos*:

1) Educación sanitaria del paciente. Explicar la historia natural del proceso y así estimular su colaboración en el tratamiento a largo plazo. Recordar que la inflamación y el dolor durante la fase de desarrollo nodal va remitiendo progresivamente y raramente es muy invalidante.

2) Evitar microtraumatismos de las manos, especialmente en fases dolorosas. Esto es más importante aún en trabajadores manuales ya que parece que puede agravar la progresión de la enfermedad.

3) Sencillos ejercicios que fortalezcan la musculatura de los dedos y manos, con la indicación de hacerlos de forma continuada, tengan o no dolor. Por ejemplo, abrir y cerrar la mano y juntar y separar los dedos con la mano en extensión, 30 movimientos de cada ejercicio dos veces al día.

4) No hay inconveniente, sobre todo si hay déficit en pacientes de edad avanzada, en administrar ácido fólico + Vitamina B12.

5) Tratamiento del dolor:

A. Capsaicina tópica, aplicada 3-5 veces al día.
B. Paracetamol 1 gr. cada 8-12 horas, hasta un máximo de 4 grs. al día.

C. Los AINE tópicos han mostrado utilidad, especialmente en fases de dolor intenso o inflamación.

D. En caso de falta de respuesta y/o en presencia de brotes inflamatorios, añadir AINE ora-

Tabla 10: **Recomendaciones EULAR sobre el tratamiento de la artrosis de rodilla**

1. El tratamiento óptimo de la OA de rodilla requiere una combinación de modalidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.
2. El tratamiento de la OA de rodilla debe ajustarse en función de:
 - (a) Los factores de riesgo para la rodilla (obesidad, características mecánicas adversas, actividad física).
 - (b) Factores de riesgo generales (edad, patologías comorbilidad, polifarmacia).
 - (c) Nivel de intensidad de dolor y discapacidad.
 - (d) Signos de inflamación (p. ej., derrame articular).
 - (e) Localización y grado del daño estructural.
3. El tratamiento no farmacológico de la OA de rodilla incluye educación, ejercicio, uso de medios ortopédicos (bastones, plantillas, estabilizadores de rodilla) y pérdida de peso (si el paciente presenta obesidad o sobrepeso).
4. El paracetamol debe ser el primer analgésico oral empleado y, si es eficaz, es la opción preferible para su uso a largo plazo.
5. La aplicación tópica (AINE o capsaicina) es clínicamente eficaz y segura.
6. La administración de AINE debe considerarse en pacientes que no respondan al paracetamol. En pacientes con incremento del riesgo gastrointestinal, deben emplearse AINE no selectivos y agentes gastroprotectores, o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).
7. Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en pacientes en los que los AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, están contraindicados o son ineficaces o mal tolerados.
8. Los fármacos sintomáticos de acción lenta en la OA (sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, aceites insaponificables de aguacate-soja, diacereína, ácido hialurónico) actúan sobre los síntomas y pueden modificar la estructura.
9. La inyección intraarticular de un corticosteroide de acción prolongada está indicada en casos de exacerbación del dolor de rodilla, en especial si va acompañada de derrame.
10. El reemplazo articular puede considerarse en pacientes con evidencia radiográfica de OA de rodilla, dolor refractario y discapacidad.

Modificado de: Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62(12): 1150.

les con las precauciones pertinentes considerando los posibles riesgos gastrointestinales, cardiovasculares, y en caso de anticoagulación, controlando la función hepática y renal, sobre todo en pacientes de mayor edad.

6) El tratamiento con *condroprotectores* como el condroitin sulfato y el sulfato de glucosamina deben realizarse especialmente en fases iniciales de la enfermedad ya sea de forma cíclica o continuada. Estos productos tienen habitualmente una efectividad buena para el dolor y una tolerancia excelente, permitiendo un ahorro de analgésicos y AINE y con un efecto de posible modificación de estructura articular a largo plazo.

7) Para el tratamiento particular de la artrosis trapecio-metacarpiana (rizartrrosis) es muy útil inmovilizar la articulación con una férula incluya el pulgar pero que no impida el uso de la mano, durante unas dos o tres semanas. Las infiltraciones locales con corticoides de depósito o hialuronato pueden ser útiles.

Sin embargo, en casos refractarios será necesario recurrir a la *cirugía* realizando transposiciones tendinosas, rellenos con fibrina o bien prótesis de titanio⁽⁴⁵⁾ o de hidroxiapatita que actualmente están dando buenos resultados. No hay intervenciones eficaces para la artrosis nodal de las manos.

8) La terapia ocupacional, así como el uso de instrumentos y acondicionamientos en el hogar para abrir grifos, puertas, utilizar cuchillos y tenedores de fácil presión, etc. son muy útiles para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

9) El resto de medidas, tales como hacer yoga, balneoterapia, etc. las consideramos alternativas opcionales de eficacia mas dudosa.

10) Con todas las modalidades terapéuticas descritas, aunque no evitemos la deformación, se podrá preservar la función, eliminar el dolor y quizá frenar la progresión de la enfermedad a largo plazo, para lo cual, hay que insistir al paciente en la necesidad de su colaboración activa a largo plazo.

Tabla 11: **Recomendaciones EULAR sobre el tratamiento de la artrosis de cadera**

1. El tratamiento óptimo de la OA de cadera requiere una combinación de modalidades terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas.
2. El tratamiento de la OA de cadera debe ajustarse en función de:
 - (a) Los factores de riesgo para la cadera (obesidad, características mecánicas adversas, actividad física, displasia).
 - (b) Factores de riesgo generales (edad, patologías comórbidas, medicaciones concomitantes).
 - (c) Nivel de intensidad del dolor, discapacidad y minusvalía.
 - (d) Localización y grado del daño estructural.
 - (e) Deseos y expectativas del paciente.
3. El tratamiento no farmacológico de la OA de cadera incluye educación, ejercicio, uso de medios ortopédicos (bastones, plantillas) y pérdida de peso.
4. Por su eficacia y seguridad, el paracetamol (hasta 4 g/día) es el analgésico oral de elección para dolor leve o moderado y, si es eficaz, es la opción preferible para su uso a largo plazo.
5. Los AINE, en sus dosis eficaces mínimas, deben añadirse al tratamiento o reemplazar a otros fármacos en pacientes que responden inadecuadamente al paracetamol. En pacientes con incremento del riesgo gastrointestinal, deben emplearse AINE no selectivos y agentes gastroprotectores, o inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).
6. Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en pacientes en los que los AINE, incluidos los inhibidores de la COX-2, están contraindicados, o son ineficaces o mal tolerados.
7. Los fármacos sintomáticos de acción lenta en la OA (sulfato de glucosamina, sulfato de condroitina, diacereína, aceites insaponificables de aguacate-soja y ácido hialurónico) tienen efecto sintomático y baja toxicidad, pero la dimensión de su efecto es reducido, los pacientes para los que son adecuados no están bien definidos y tampoco se han establecido con precisión los aspectos referidos a la modificación de estructura y farmacoeconomía.
8. La inyección intraarticular de esteroides (con guía ecográfica o radiográfica) puede considerarse en pacientes con exacerbación que no respondan a analgésicos y AINE.
9. La osteotomía y las técnicas quirúrgicas de preservación de la articulación deben tomarse en consideración en adultos jóvenes con OA sintomática de cadera, ante la presencia de displasia o deformidad en varo/valgo.
10. El reemplazo articular puede considerarse en pacientes con evidencia radiográfica de OA de cadera, dolor refractario y discapacidad.

W Zhang, M Doherty, N Arden, B Bannwarth, J Bijlsma, K-P Gunther, H J Hauselmann, G Herrero-Beaumont, K Jordan, P Kaklamanis, B Leeb, M Lequesne, S Lohmander, B Mazieres, E Martin-Mola, K Pavelka. 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 (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2005; 64:669-81. Tabla 2, pag. 672.

Tratamiento de la artrosis de rodilla y de cadera

Las medidas terapéuticas utilizadas para el tratamiento de la artrosis de las dos grandes articulaciones de miembros inferiores, rodilla y cadera, tiene numerosos puntos en común, que se comentan a continuación. Se basan en las recomendaciones realizadas por diversas asociaciones profesionales internacionales realizadas con evaluación de la evidencia científica disponible y mediante reuniones de consenso de expertos de alto nivel. El *American College of Rheumatology* publicó en 2000 unas directrices de consenso para el tratamiento de la OA de cadera y rodilla⁽⁴⁶⁾. Estas directrices deben ser actualizadas, por lo que en este

momento se suele dar preferencia a las pautas publicadas posteriormente por la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR). Las recomendaciones de la EULAR para el tratamiento de la OA de rodilla (tabla 10), publicadas en 2003, se desarrollaron a partir de un planteamiento fundamentado en la medicina basada en la evidencia y en opiniones de expertos del grupo de trabajo en artrosis de la EULAR (grupo ESCI-SIT)⁽³⁸⁾. En 2005, fueron desarrolladas las directrices de consenso para la OA de cadera⁽³⁹⁾. En ellas se establecieron 10 recomendaciones basadas en resultados de investigaciones y consensos de expertos (tabla 11). En este contexto se evalúa-

ron la eficacia, la rentabilidad y la fiabilidad de las recomendaciones.

Por otra parte, el Comité de Directrices de Tratamiento de la OARSI ha desarrollado más recientemente recomendaciones consensuadas internacionalmente, actualizadas y basadas en la evidencia, para el tratamiento de la OA de cadera y rodilla⁽⁴⁰⁾. Estas recomendaciones han sido revisadas en 2010 con nuevos datos de revisiones sistemáticas y metaanálisis⁽⁴¹⁾. Incluyen el nivel de evidencia, el tamaño del efecto de las intervenciones disponibles, y la fuerza de recomendación para cada una.

De un modo general y basándonos en las directrices de los organismos internacionales antes citados, las recomendaciones más habituales para el tratamiento de la artrosis de rodilla y cadera son:

1) El manejo óptimo de la artrosis requiere una combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas.

Todos los autores y GPC consultadas hacen esta recomendación, aunque la fuerza de evidencia objetiva no es muy elevada para la cadera y sí lo es para la rodilla.

2) El tratamiento de la artrosis debe ser individualizado en función de:

A. Factores de riesgo tales como la obesidad, la presencia de factores mecánicos adversos u otros factores de riesgo generales (edad, sexo, comorbilidad y medicación).

B. Intensidad del dolor, discapacidad.

C. Localización y grado de daño estructural.

D. Deseos y expectativas del paciente.

Aunque son consideraciones lógicas, en la práctica no están completamente estudiados todos estos aspectos mediante ensayos clínicos. Sin embargo, varios estudios observacionales y evaluaciones económicas permiten recomendar su aplicación.

3) El tratamiento no farmacológico debe incluir educación habitual, ejercicio, ayudas de descarga (bastones, plantillas) y reducción de peso si hay obesidad o sobrepeso.

• **Educación.** El conocimiento de los factores de riesgo de progresión de la artrosis es importante para que el paciente evite actitudes perjudiciales. Se debe estimular a los pacientes a participar en programas de autotratamiento. Por otra parte, el médico debe informar al paciente sobre la historia natural de la enfermedad y aportar medios que promuevan el apoyo social y la formación en lo que respecta a técnicas de afrontamiento⁽⁴⁷⁾. Un ensayo clínico aleatorizado de 24 meses de duración mostró que los pacientes que reciben educación con sesiones informativas cada 2-6 semanas tienen menos dolor que el grupo control.

• **Ejercicio.** El ejercicio aumenta la capacidad aeróbica, la fuerza muscular y la resistencia, y favorece, además, la pérdida de peso⁽⁴⁸⁾. Todas las personas que puedan hacer ejercicio deben ser estimuladas para que participen en programas de ejercicio aeróbico de bajo impacto (caminar, montar en bicicleta, nadar o realizar otras actividades acuáticas). Se ha demostrado que los ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps mejoran el dolor y la funcionalidad en la artrosis de rodilla.

• **Ayudas de descarga.** Dado que en la artrosis de rodilla es frecuente un mayor pinzamiento del compartimento tibiofemoral medial y una desviación en varo de la rodilla, se utilizan frecuentemente procedimientos destinados a realinear la rodilla para reducir la carga en este compartimento, como en la estabilización en valgo. A pesar de que desde hace años se sabe que la alteración de las cargas en pacientes con OA de rodilla es una forma segura, barata y eficaz de tratamiento, son pocos los estudios que han evaluado este tipo de abordajes. Para pacientes con inestabilidad de rodilla, existen evidencias de que el uso de estabilizadores y ortesis en valgo hace que la carga se aleje del compartimento medial y, al hacerlo, puede conseguirse un notable alivio del dolor y mejora de la funcionalidad⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Algunos estudios demuestran que el uso de un estabilizador en valgo aporta una mejora, clínicamente significativa e inmediata, del dolor y la función en pacientes con OA medial de rodilla alcanzando una reducción del dolor y el deterioro funcional en un 50%, porcentaje superior al registrado con los AINE de uso habitual⁽⁴⁹⁾.

Estudios observacionales han indicado que las taloneras en cuña lateral pueden reducir la carga del compartimento medial. Sin embargo, dos ensayos aleatorizado y controlados sobre el uso de este tipo de taloneras en OA medial de rodilla no constataron mejora alguna en la gravedad de los síntomas.

En pacientes con dolor ambulatorio persistente por OA de cadera o rodilla puede considerarse la posibilidad de usar un bastón en la mano contralateral a la articulación dolorida. El bastón reduce la fuerza de la carga sobre la rodilla y su uso se asocia a disminución del dolor en pacientes con OA de rodilla y cadera⁽⁵⁰⁾. Todos los pacientes con OA de rodilla y cadera deben ser adecuadamente asesorados sobre el calzado que deben utilizar.

• **Reducción de peso.** En los pacientes con sobrepeso u obesidad que presentan OA de cadera y rodilla debe fomentarse la pérdida de peso mediante una combinación de dieta y ejercicio. La pérdida

de peso reduce la carga sobre las caderas y rodillas que soportan el peso. Un estudio clínico mostró claramente que los programas de dieta y ejercicio dan lugar a mejoras generalizadas en los registros de dolor y funcionalidad en pacientes ancianos con sobrepeso u obesidad afectados de OA de rodilla⁽⁴⁸⁾, incluso con pérdidas de solo el 5% del peso total en un periodo de 18 meses. Una revisión de estudios observacionales (11 de casos y controles y 1 de cohorte) mostró una relación directa entre obesidad y artrosis de caderas en varios estudios de casos controles pero no en el de cohorte.

- **Fisioterapia.** La fisioterapia incluye una amplia gama de estrategias destinadas a favorecer la remisión de los síntomas y a mejorar las carencias funcionales, por medio de ejercicios de rango de movimiento, fortalecimiento y estiramiento muscular y movilización de tejidos blandos. Aunque los resultados de un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, pusieron de manifiesto que el contacto regular con un fisioterapeuta (terapia placebo con ultrasonidos) daba lugar a resultados equivalentes en la reducción del dolor y la discapacidad, los efectos en la mejora de los síntomas eran sustanciales en ambos grupos⁽⁵¹⁾. Es posible que la terapia de placebo con ultrasonidos aportara cierto grado de tratamiento (p. ej., masaje). En otro ensayo, aleatorizado y controlado, mas centrado en el fortalecimiento del cuádriceps, se registraron efectos beneficiosos de la fisioterapia en la OA de rodilla.

4) Tratamiento Farmacológico.

El tratamiento farmacológico en la artrosis tiene como objetivo principal disminuir el dolor y mejorar la capacidad funcional del paciente.

A nivel analgésico, el tratamiento básico es el paracetamol dada su baja toxicidad gástrica y buena tolerancia. Los AINEs tienen mayor capacidad analgésica y antiinflamatoria pero debe ponderarse sus riesgos, especialmente en caso de tratamientos crónicos.

El *American College of Rheumatology* (ACR)⁽⁴⁶⁾ y la *European League Against Rheumatism* (EULAR)⁽³⁸⁾ clasifican el tratamiento farmacológico utilizado en la osteoartrosis de la siguiente forma:

1. Fármacos que modifican la sintomatología: *SMOADS* (Symptom Modifying Osteo Arthritis Drugs).
 - A. Fármacos de acción rápida.
 - Analgésicos: paracetamol, opioides.
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
 - Glucocorticoides intraarticulares

B. Fármacos de acción lenta *SYSADOA* (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis):

- Precusores de la matriz cartilaginosa: Glucosamina, Condroitín sulfato y ac. Hialurónico intraarticular.
 - Moduladores de las citoquinas: Diacereína y los Inhibidores de las metaloproteinasas.
2. Fármacos modificadores de la progresión de la artrosis: *DMOADs* (Disease Modifying Osteo-Arthritis Drugs). Actualmente no existe ningún fármaco al que se la haya reconocido capacidad para frenar la enfermedad artrósica.

Analgésicos y antiinflamatorios

- **Paracetamol.** Por su eficacia y seguridad (hasta 4 g/día) es el analgésico de primera elección para el dolor leve-moderado y si es eficaz debe ser el preferido a largo plazo de acuerdo con las recomendaciones OARSI⁽⁴⁰⁾, NICE, EULAR⁽³⁸⁾ y SER⁽³⁷⁾. Aunque no hay evidencia directa que sostenga el uso de paracetamol en la artrosis de cadera, y la disminución de la sintomatología es menor que con AINE, sí que hay evidencia en cualquier otra localización de artrosis, aunque con un tamaño de efecto bajo o moderado. Dada su mayor seguridad gastrointestinal y renal es aconsejable iniciar el tratamiento del dolor con paracetamol a dosis plenas. En ancianos y pacientes con hepatopatía moderada, es preferible no pasar de 3 grs. diarios.
- **AINE (antiinflamatorios no esteroideos).** Los AINE, a la dosis más baja efectiva, deben añadirse o sustituir al paracetamol en los pacientes que responden inadecuadamente a este fármaco. En pacientes con riesgo gastrointestinal deben usarse gastroprotectores o AINE tipo COXIB. Varias revisiones comparativas con placebo⁽⁴⁰⁾ mostraron un tamaño del efecto en el alivio del dolor de 0,20 a 0,32, lo que indica una potencia moderada. El número de pacientes necesario a tratar (NNT) para obtener beneficio frente al placebo fue de 4, lo que apoya el uso de AINEs en la artrosis. El tipo de AINE a utilizar depende de la tolerancia y la efectividad alcanzada en cada paciente, ya que hay gran variabilidad individual en estos aspectos. En pacientes con riesgo gastrointestinal es preferible debe añadirse inhibidores de la bomba de protones o doble dosis anti-H₂. Respecto a paracetamol, los AINE tienen mayor efectividad para reducir el dolor pero mayor incidencia de efectos secundarios, tanto gastrointestinales como renales y cardiovasculares.

Actualmente tienen indicación aprobada para el tratamiento de la artrosis sintomática los dos AINE inhibidores selectivos de la COX-2 (COXIB) disponibles, tanto celecoxib como etoricoxib. Su uso ha demostrado ser coste-efectivo en sujetos intolerantes a AINE tradicionales o con tendencia a hemorragia digestiva baja. Se ha cuestionado su uso generalizado debido a informes de mayor riesgo de efectos cardiovasculares, infarto de miocardio y accidente cerebral vascular, con algunos de estos fármacos. Sin embargo, hay estudios realizados de forma específica para valorar este riesgo (estudio MEDAL⁽⁵²⁾) que muestran que no aumentan más el riesgo cardiovascular que otros AINE tradicionales, como diclofenaco. El aumento de riesgo relativo es del 30% aproximadamente (RR: 1,3). En caso de insuficiencia renal no es aconsejable el uso de AINE tradicionales ni COXIBs.

- **Opioides.** Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son alternativas útiles en pacientes en los que los AINE, incluidos los coxib, están contraindicados, son ineficaces y/o escasamente tolerados. En un metaanálisis de 18 ECR sobre más de 3800 pacientes se encontró un efecto moderado-alto para la reducción de dolor⁽⁵³⁾ con un tamaño de efecto¹ de 0,78.

Los analgésicos opioides, con o sin paracetamol, son efectivos para la artrosis de cadera, sin embargo su efecto puede no ser mejor que el paracetamol solo y/o ser inferior a los AINE. Por este motivo se reservan para los pacientes en los que hay contraindicaciones o insuficiente eficacia del paracetamol, AINE o COXIB.

- **Condroprotectores.** Desde la década de los 90 existe un creciente interés por los llamados agentes condroprotectores o condromoduladores. Atendiendo a su forma de actuación se denominan también como *fármacos modificadores de síntomas de acción lenta* (SYSADOA: Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis).

Los ensayos clínicos realizados con SYSADOA demuestran que son útiles en el tratamiento sintomático de la artrosis. Su acción es similar a la de los AINEs, aunque su inicio de acción es más lento, si bien, son también menores los efectos secundarios y sus efectos se prolongan en el tiempo, incluso algunos meses después de la suspensión del tratamiento⁽⁵⁴⁾.

En las recomendaciones EULAR⁽⁴⁰⁾ y OARSI⁽⁴⁰⁾ para el tratamiento de la osteoartrosis se afirma la eficacia de la glucosamina, el condroitín sulfato, la diacereína y el ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de rodilla, siendo recomendados para mejorar los síntomas y como posibles modificadores de la progresión del daño estructural del cartílago.

- **Sulfato de Glucosamina.** La glucosamina es un monosacárido aminado, precursor básico de la estructura de los glucosaminoglicanos (GAG) de la matriz del tejido conectivo del organismo. Este componente intercelular es el principal responsable de la función mecánica del cartílago debido a su elasticidad y compresibilidad, relacionados con la alta hidrofilia de los GAG. A dosis de 1500 mg/24 h el sulfato glucosamina (SG) se absorbe rápidamente por vía oral.

In vitro, la glucosamina tiene efectos anabólicos al acelerar la síntesis de Ácido Hialurónico (AH) y prostaglandinas. Este efecto no se debe sólo a su condición de precursor, sino que también parece aumentar la expresión génica destinada a la biosíntesis de GAG. En determinadas concentraciones se ha visto que es capaz de disminuir la expresión de la iNOS y de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en condrocitos animales⁽⁵⁵⁾. También se ha constatado que es capaz de regular la transcripción de enzimas degradantes de la matriz extracelular⁽⁵⁶⁾.

Sin embargo, los resultados de los estudios *in vitro* no se siempre se corresponden con los resultados clínicos. En el caso de la glucosamina, aparte de factores como la calidad de los estudios, existe variabilidad debida a la existencia de diversas presentaciones moleculares. Así se establecen distintos resultados para el clorhidrato de glucosamina y el sulfato de glucosamina, siendo los resultados más favorables para el SG.

En 2010 se revisaron los datos sobre 20 ECR comparando glucosamina clorhidrato (GH) y sulfato de glucosamina (GS) con placebo o antiinflamatorios en artrosis, encontrando una eficacia sintomática global moderada (ES 0,46), pero con fuerte evidencia de sesgos de publicación. El tamaño del efecto era bueno (0,58) para GS pero casi nulo (ES -0,02) para GH. Así pues, el SG parece tener un efecto analgésico similar al alcanza-

¹ El tamaño del efecto (effect size: ES) es una medida del efecto de una intervención respecto a un comparador. Habitualmente es el cociente entre la diferencia de resultados y la desviación estándar global de la medida realizada. Un ES menor a 0,2 muestra una eficacia débil o nula, entre 0,2 y 0,4 es moderado, 0,4 a 0,8 es significativo y >0,8 es elevado o muy elevado.

do con AINEs, aunque debido a problemas metodológicos este resultado ha sido cuestionado. Presenta un inicio de acción analgésica lento, con mejoría de la función tras 2-3 semanas de tratamiento, que puede persistir hasta 2 a 6 meses tras cesar en su administración⁽⁵⁶⁾. Respecto al perfil de seguridad son raros los efectos secundarios graves, siendo los acontecimientos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal (dolor epigástrico, náuseas, diarrea), prurito, reacciones cutáneas y cefaleas. Adicionalmente, hay datos que sugieren que el SG puede enlentecer la progresión radiológica de la OA de rodilla según los resultados de dos estudios de tres años de duración^(57,58). En conjunto, el sulfato de glucosamina es un fármaco con probable eficacia sintomática sobre la osteoartritis (nivel de evidencia I).

- **Chondroitin Sulfate.** El chondroitin sulfato (CS) es un polisacárido lineal formado por repeticiones de disacáridos compuestos de un amino azúcar y un ácido urónico, es decir, es un componente de la familia de los glucosaminoglicanos (GAG). En el caso concreto del CS estos azúcares son la N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico, que se pueden repetir hasta 250 veces, unidos en sus carbonos 4 y 6 a grupos sulfato. Esta estructura presenta multitud de cargas negativas en su superficie, que se repelen unas a otras atrayendo agua y cationes haciendo que la molécula se expanda ocupando un gran volumen. Los GAG se unen a una proteína central dando lugar a una macromolécula ramificada, altamente hidratada, denominada *proteoglicano* (PG). Posteriormente, varios PG a su vez se unen a otro polímero, el ácido hialurónico, un polisacárido de hasta 50.000 repeticiones, dando lugar a una estructura hidratada y elástica de muy gran tamaño, que es el componente fundamental en la matriz extracelular del cartílago y le confiere gran parte de sus especiales propiedades mecánicas. Las funciones de este complejo macromolecular son diversas: por un lado sirve de vehículo para nutrientes, hormonas y factores de crecimiento, y por otro, tiene una importante función mecánica. La repulsión que existe entre sus cargas negativas hace que recupere su volumen e hidratación después de la compresión.

El tratamiento de la artrosis con CS es promotor. En estudios farmacocinéticos se ha visto que tanto con la dosis de 800 mg al día como con la de 400 mg en dos tomas diarias se consiguen niveles plasmáticos significativos, acumulándose a las 36 horas en intestino, cartílago y

líquido sinovial de ratas y perros. En humanos se observan en cinco días aumentos significativos del peso molecular y concentración del ácido hialurónico en líquido sinovial de pacientes con OA⁽⁵⁹⁾.

En 2004 se realizó un estudio en el que se administra CS de forma intermitente: 800 mg diarios durante dos períodos de tres meses a lo largo de un año. En este estudio que incluyó a 120 pacientes se observó una reducción del índice de Lequesne del 36% contra un 23% en el grupo placebo, también se apreció una disminución del espacio femorotibial que no se comprobó en el grupo placebo. Describen haber apreciado un efecto residual del CS tras la suspensión del tratamiento⁽⁶⁰⁾. Otros estudios y metaanálisis de CS también confirman un efecto favorable⁽⁶¹⁾.

Un aspecto controvertido ha sido el estudio GAIT, en el que se comparaban cinco brazos de tratamiento: SG 1500 mg // CS 1200 // SG + CS // celecoxib 200 mg // placebo durante 6 meses⁽⁶²⁾. Aunque los cuatro brazos activos del estudio mejoraron el dolor a los 6 meses del inicio del tratamiento, las diferencias con placebo no fueron significativas. La razón más evidente fue un inesperado alto porcentaje de respuestas en el grupo placebo, lo que impidió que la mejoría detectada en los grupos de tratamiento alcanzase significación estadística. En un análisis de subgrupos se encontró que los sujetos con dolor elevado al inicio del estudio sí que mejoraban significativamente respecto a placebo en el brazo de tratamiento combinado. Sin embargo, otro análisis de resultados a dos años volvió a no encontrar diferencias⁽⁶³⁾ por lo que la eficacia de los condroprotectores sigue siendo un tema de debate. Respecto al efecto sobre el daño estructural, un reciente metaanálisis⁽⁶⁴⁾ ha encontrado un pequeño pero significativo efecto del CS para reducir la pérdida de espacio articular con un tamaño del efecto de 0,23 (moderado).

La presentación es en forma de cápsulas de 400 mg. La pauta de administración habitual es de 800-1200 mg diarios durante 3 meses, seguido de periodos de descanso de 1-2 meses, si bien muchos estudios, incluidos los pivotaes, se han realizado con tratamiento continuo sin descansos, durante periodos de >2 años.

- **Diacereína.** La diacereína es un compuesto heterocíclico con estructura antraquinónica de bajo peso molecular. Tiene una actividad modificadora de los síntomas de la osteoartritis, a través de su metabolito activo, la reína, que actúa como un inhibidor de la interleukina-1. La *reína* se encon-

tró en plantas del género *Cassia* y tiene una moderada actividad antiinflamatoria y analgésica, junto con un débil efecto laxante⁽⁶⁵⁾.

Respecto su eficacia en osteoartritis, en un metaanálisis realizado por el grupo de estudio del dolor músculo esquelético de la Cochrane⁽⁶⁶⁾ que incluía a 1.228 pacientes, aparece una diferencia estadísticamente significativa a favor de la diacereína en cuanto al dolor y a la escala analógica visual (EVA), si bien con un tamaño de efecto bajo (0,22) y con heterogeneidad elevada de algunos de los estudios incluidos.

La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados, siendo el efecto secundario más frecuente la diarrea de intensidad leve o moderada principalmente al inicio del tratamiento (46% en los sujetos tratados con 100 mg de diacereína). El riesgo de diarrea en el metaanálisis antes citado⁽⁶⁶⁾ fue de RR=3,98 comparado con placebo. En conjunto, podemos decir que los estudios disponibles muestran un efecto beneficioso leve-moderado de la diacereína en los signos y síntomas de la osteoartritis, apareciendo esos efectos a partir de la cuarta semana de inicio del tratamiento.

- *Tratamientos intraarticulares: Ácido hialurónico y corticoides inyectables.* El ácido hialurónico (AH) es un GAG lineal que es componente fundamental de la matriz extracelular del tejido conectivo, siendo especialmente relevante en el cartílago y el líquido sinovial, a los que confiere sus propiedades viscoelásticas. Está constituido por una única cadena del polímero de disacárido formado por N-acetilglucosamina y ácido glucurónico, de longitud y tamaño variable. En la artrosis disminuyen tanto la concentración como el peso y tamaño molecular del AH del líquido sinovial, y este concepto es la base teórica para la utilización terapéutica del AH en forma de infiltraciones intraarticulares, en un intento de restablecer las propiedades reológicas del líquido sinovial.

El objetivo del tratamiento sería tanto la atenuación del dolor y de la impotencia funcional como la restauración de la homeostasis articular. Se piensa que a corto plazo el efecto terapéutico se debe a las características físicas del fármaco. A largo plazo la recuperación de la movilidad, favorecida por la disminución del dolor, promovería una serie de acontecimientos que restaurarían el flujo transsinovial, con lo que la articulación recuperaría su metabolismo normal y el líquido sinovial sus propiedades reológicas.

Actualmente están disponibles diversos preparados de AH se diferencian fundamentalmente en el peso molecular (muy elevado en el caso

de los *hilanos*) y en su naturaleza (obtenido por biotecnología o de origen animal). El uso del ácido hialurónico en la artrosis de rodilla ha demostrado ser útil en la mejoría del dolor (Categoría de evidencia 1A) y en la capacidad funcional (1B) pero hay puntos controvertidos. Por un lado, en un metaanálisis realizado recientemente en Canadá⁽⁶⁷⁾, se analizaron varios ensayos controlados cuyo end-point era el dolor y función articular. No se observó globalmente beneficio significativo en el dolor en reposo ni mejora en la función articular a medio plazo, tan solo una mejoría muy limitada para el dolor al movimiento, además de una alta tasa de efectos adversos, en su mayor parte dolor transitorio en el lugar de punción. En otro sentido, una amplia revisión reciente del grupo Cochrane⁽⁶⁸⁾ sobre 76 ensayos aleatorizados controlados, a simple o doble ciego, comparados con placebo, AINES e infiltraciones con corticosteroides, con un período de observación >1 año, sugirió que en general este tipo de tratamiento es parcialmente efectivo, en cuanto al dolor, la recuperación de la función y la valoración global del paciente, con especial trascendencia entre las semanas 5 y 13 tras la última infiltración. La revisión Cochrane apoya el uso de los hialuronatos en la artrosis con un tamaño del efecto de 0,60 respecto a placebo. Respecto a los AINES tendría un efecto similar y frente a los corticoides infiltrados presentarían un efecto algo mayor (ES 0,2/) y más duradero.

En general, son bien tolerados siendo las reacciones locales su principal efecto adverso. Hay diferentes preparados con distinto peso molecular y aunque algún ECA ha sugerido que el AH de alto peso molecular es significativamente superior en el alivio del dolor, dos metaanálisis comparando 5 AH de distintos pesos moleculares no han encontrado diferencias⁽⁶⁸⁾. En un metaanálisis reciente⁽⁶⁹⁾ ha encontrado mayor frecuencia de brote inflamatorio postinfiltración cuando se usa hilano de alto peso molecular comparado con hialuronatos estándar (RR 2,04). Puede reducir el uso de AINE, infiltraciones de corticoides, mejorar la calidad de vida y disminuir el deterioro de alteraciones artroscópicas, lo que induce a pensar que potencialmente puede modificar la estructura. La vía de administración es intraarticular y las pautas de tratamiento según los diversos preparados oscilan en tandas de 1 a 5 dosis en intervalos de una semana.

Por otra parte, las *inyecciones intraarticulares de esteroides* pueden ser consideradas en

pacientes con un brote que no respondan a los analgésicos o AINE. Es una práctica habitual la infiltración con corticoides de depósito para tratar brotes dolorosos acompañados de derrame. Esto viene avalado por diferentes ECA que muestran superioridad de la infiltración con respecto al placebo, a corto plazo (hasta 12 semanas), en cuanto al dolor y resultado funcional, y también a largo plazo con infiltraciones repetidas hasta por 2 años⁽⁷⁰⁾. Sin embargo, no se han encontrado predictores de respuesta, lo que no descarta su aplicación aunque no exista derrame. No obstante, son necesarios más estudios para evaluar esta modalidad terapéutica y no es aconsejable si la artrosis se acompaña de osteonecrosis.

5) *Tratamientos quirúrgicos.*

Las principales intervenciones en artrosis de rodilla y cadera son las osteotomías correctoras y las prótesis parciales o totales de cadera o rodilla. También se han ensayado los lavados y desbridamientos intraarticulares, pero aunque algunos estudios han sugerido mejoría a corto plazo, los resultados de metaanálisis muestran que no hay beneficio mayor que placebo a partir de 3 meses⁽⁷¹⁾.

Las osteotomías de pelvis o de cuello femoral pueden descargar la cadera afectada de displasia o deformidad en valgo o varo; sin embargo este procedimiento no se realiza de forma habitual. A causa de problemas éticos y metodológicos, no se han realizado comparaciones entre prótesis total de caderas con placebo o cuidados estándar mediante ECA. Sin embargo, hay muchos estudios comparativos entre diferentes tipos de prótesis y seguimientos de pacientes. El porcentaje de pacientes libres de dolor a los 5-10 años de la intervención fluctúa desde 43,2% a 84,1% dependiendo del tipo de prótesis. En conjunto, la prótesis total de cadera es efectiva en mejorar el dolor y la función⁽⁷²⁾. Es más costo-efectiva en mujeres de edad no muy avanzada. Es evidente que la severidad del dolor y la discapacidad son la clave para la indicación de la intervención quirúrgica.

Para la rodilla, las osteotomías parecen retrasar la progresión de la artrosis en casos bien seleccionados, con genu varo evidente y sin gran destrucción del cartílago. Estudios observacionales y análisis retrospectivos de supervivencia de la prótesis de rodilla señalan resultados buenos y excelentes en cuanto a dolor y función en el 89% de los casos a los cinco años. También mejora la calidad de vida. No hay un consenso o directrices sobre la indicación de prótesis basados en la evidencia,

pero se acepta la indicación en los pacientes con invalidez grave, dolor diario intenso y signos radiográficos de pinzamiento articular.

En todo caso, es conveniente resistir a la posibilidad de intervención quirúrgica, siempre que los síntomas puedan tratarse de otro modo. Las indicaciones habituales para cirugía son el dolor debilitante y las limitaciones importantes en funciones tales como caminar, trabajar o dormir. Aunque la dimensión del efecto de este tratamiento en la OA de rodilla es notable⁽⁷³⁾, se trata, en cualquier caso, de un abordaje invasivo que siempre conlleva riesgos. Si se decide optar por la cirugía, evidencias recientes han demostrado que los pacientes operados en hospitales de bajo volumen y/o por cirujanos de bajo volumen presentaban peores resultados 2 años después del reemplazo total de rodilla que los intervenidos en centro y por cirujanos de alto volumen⁽⁷⁴⁾.

CONCLUSION

La artrosis es una enfermedad crónica de alta prevalencia a partir de los 50 años, que tiene importantes implicaciones socioeconómicas dada su tendencia a producir discapacidad, especialmente por la afectación de rodilla y cadera, así como un elevado coste económico relacionado con el tratamiento médico y quirúrgico en las fases más avanzadas.

Hemos revisado aquí los conceptos básicos de etiopatogenia, clínica, factores pronósticos y tratamiento. En este sentido, es fundamental seguir las recomendaciones de la EULAR^(38,39) y la SER⁽³⁷⁾. La revisión más reciente disponible sobre tratamientos y recomendaciones es la de la sociedad OARSI de 2010⁽⁴¹⁾ e incluye nivel de evidencia científica de las terapias disponibles.

Cabe insistir en la necesidad y utilidad de los tratamientos no farmacológicos y de la educación del paciente, y en el papel fundamental que tiene el médico que atiende al paciente para establecer pautas de conducta que eviten sobrecargas articulares así como recomendaciones terapéuticas positivas y sensatas. Hay una amplia gama de tratamientos, con algunas diferencias según la localización, para el tratamiento de la artrosis de manos, rodilla y cadera. Aconsejan que sea individualizado y adaptado, así como revisado a la vista de la respuesta del paciente y del cumplimiento del tratamiento y diferirá en distintos pacientes y lugares. Cada profesional de la salud debe decidir junto al paciente cuál es la estrategia más apropiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dequeker J, Luyten FP. The history of osteoarthritis-osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008 Jan;67(1):5–10.
2. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008 Aug;34(3):515–29.
3. Carmona L, Gabriel R, Ballina F, Laffon A. Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28(1):18–25.
4. Trujillo E, Rodríguez C RD. Prevalencia de la artrosis de rodilla en la población española. Estudio EPISER. ; *Rev Esp Reumatol*. 2000;27:181S.
5. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Mallon KP. Knee osteoarthritis and physical functioning: evidence from the NHANES I Epidemiologic Followup Study. *The Journal of rheumatology*. 1991 Apr;18(4):591–8.
6. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis and rheumatism*. 1987 Aug;30(8):914–8.
7. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2005 Sep;13(9):769–81.
8. O'Neill TW, McCloskey EV, Kanis JA, Bhalla AK, Reeve J, Reid DM, et al. The distribution, determinants, and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population based survey. *The Journal of rheumatology*. 1999 Apr 1;26(4):842–8.
9. Batlle-Gualda E. Estudio ArtRoCad : evaluación de la utilización de los recursos sanitarios y la repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera . Presentación de resultados preliminares. *Rev Esp Reumatol*. 2005;32(1):22–7.
10. Blanco F, Fernández Sueiro J. Artrosis: concepto, clasificación y epidemiología, patogenia. In: Pascual E, Rodríguez Valverde V, J C, editors. *Reumatología*. Madrid: ARAN; 1998. p. 1609–42.
11. Busija L, Bridgett L, Williams SRM, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. Best practice & research. *Clinical rheumatology*. 2010 Dec;24(6):757–68.
12. Williams C, Jiménez S. Genetic and metabolic aspects. In: Reginster J, editor. *Osteoarthritis: Clinical and experimental aspects*. Berlin: Springer-Verlag; 1999. p. 134–55.
13. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2008 Aug;34(3):581–603.
14. Das SK, Farooqi A. Osteoarthritis. Best practice & Research *Clinical rheumatology*. 2008 Aug;22(4):657–75.
15. Guillemin F, Rat a C, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2011 Nov;19(11): 1314–22.
16. Samanta A, Jones A, Regan M, Wilson S, Doherty M. Is osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking? *British journal of rheumatology*. 1993 May;32(5):366–70.
17. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public health nutrition*. 2011 Apr;14(4):709–15.
18. Belmonte-Serrano MA, Bloch DA, Lane NE, Michel BE, Fries JF. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. *The Journal of rheumatology*. 1993 Jun;20(6): 1005–13.
19. Ichchou L, Allali F, Rostom S, Bennani L, Hmamouchi I, Abourazzak FZ, et al. Relationship between spine osteoarthritis, bone mineral density and bone turn over markers in post menopausal women. *BMC womens health*. 2010;10:25.
20. Alonso A. Artrosis: definición y clasificación. In: Batlle E, Benito P, Blanco F, editors. *Manual SER de la Artrosis*. Madrid: Sociedad Española Reumatología; 2003.
21. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis and rheumatism*. 2001 Jun;44(6):1237–47.
22. Kraus VB. Osteoarthritis year 2010 in review: biochemical markers. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2011 Apr;19(4):346–53.
23. Golightly Y, Marshall S, Kraus V, Renner J, Villaveces A CC. Serum cartilage oligomeric matrix protein, hyaluronan, high-sensitivity C-reactive protein, and keratan sulfate as predictors of incident radiographic knee osteoarthritis: differences by chronic knee symptoms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:S62–3.
24. Molloy ES, McCarthy GM. Hydroxyapatite deposition disease of the joint. *Current rheumatology reports*. 2003 Jun;5(3):215–21.
25. Moreno-Reyes R, Suetens C, Mathieu F, Begaux F, Zhu D, Rivera M. Kashin-Beck osteoarthropathy in rural Tibet in relation to selenium and iodine status. *N Engl J Med*. 1998;339(16):1112–20.
26. Altman R, Alarcón G, Appelroug D, Bloch D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039–49.
27. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of

- Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis and rheumatism*. 1990 Nov;33(11):1601-10.
28. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis and rheumatism*. 1991 May;34(5):505-14.
 29. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957 Dec;16(4):494-502.
 30. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. 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. *The Journal of rheumatology*. 1988 Dec;15(12):1833-40.
 31. Stucki G, Sangha O, Stucki S, Michel BA, Tyndall A, Dick W, et al. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-Algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 1998 Mar;6(2):79-86.
 32. Lequesne M. Indices of severity and disease activity for osteoarthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1991 Jun;20(6 Suppl 2):48-54.
 33. Allen KD, DeVellis RF, Renner JB, Kraus VB, Jordan JM. Validity and factor structure of the AUSCAN Osteoarthritis Hand Index in a community-based sample. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2007 Jul;15(7):830-6.
 34. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis and rheumatism*. 1997 Apr;40(4):728-33.
 35. Chaganti RK, Lane NE. Risk factors for incident osteoarthritis of the hip and knee. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2011;
 36. Paz Jiménez J, González-busto Múgica I, Paz Aparicio J. Artrosis : patogenia y desarrollo. *Rev Ortop Traumatol*. 2002;5:401-8.
 37. Reumatología P de E de la SE de. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clin*. 2005;1(1):38-48.
 38. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2003 Dec;62(12):1145-55.
 39. Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther K-P, 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 (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2005 May;64(5):669-81.
 40. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2008 Feb;16(2):137-62.
 41. 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. *YJOCA*. 2010;18(4):476-99.
 42. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, Arden NK, Bijlsma JW, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2007 Mar;66(3):377-88.
 43. Towheed TE. Systematic review of therapies for osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005 Jun;13(6):455-62.
 44. Mahendira D, Towheed TE. Systematic review of non-surgical therapies for osteoarthritis of the hand: an update. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2009 Oct;17(10):1263-8.
 45. Hernández-Cortés P, Pajares-López M, Robles-Molina MJ, Gómez-Sánchez R, Toledo-Romero MA, De Torres-Urrea J. Two-year outcomes of Elektra prosthesis for trapezio-metacarpal osteoarthritis: a longitudinal cohort study. *The Journal of hand surgery, European volume*. 2012 Feb;37(2):130-7.
 46. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum*. 2000;43(9):1905-15.
 47. Marks R, Allegrante J, Lorig K. A review and synthesis of research evidence for self-efficacy-enhancing interventions for reducing chronic disability: implications for health education practice (part I). *Health Promot Pract*. 2005;6:37-43.
 48. Messier S, Loeser R, Miller G. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(5):1501-10.

49. Brouwer R, Jakma T, Verhagen A. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;2:2005.
50. Neumann D. Biomechanical analysis of selected principles of hip joint protection. *Arthritis Care Res*. 1989;2(4):146–55.
51. Bennell K, Hinman R, Metcalf B. Efficacy of physiotherapy management of knee joint osteoarthritis: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):906–12.
52. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, Krum H, Kaur A, Bolognese JA, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006 Nov 18;368(9549):1771–81.
53. Avouac, J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:957–65.
54. Lequesne M. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1994;221(S41):65–71.
55. Chan P, Caron J, Rosa G, Orth M. Glucosamine and Chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandine E2 in articular cartilage explants. *Osteoarthritis & Cartilage*; 2005;13(5):387–94.
56. Ponce Vargas A, Herrero-Beaumont G. Sulfato de glucosamina en el tratamiento de la osteoartrosis. *Dolor*. 2004;19:27–36.
57. Pavelka K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek G, Giacobelli G, Rovati L. Glucosamine sulfate delays progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162:2113–23.
58. Reginster J, Deroisy R, Rovati L, Lee R, Lejeune E, Bruyere O. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2991;357:251–6.
59. Moller I, Martinez G, Verges J. Chondroitin sulfato. *Dolor*. 2004;19:141–50.
60. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, De Vathairell F, Piperno M, Mailloux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: A one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12(4):269–76.
61. Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:1303–8.
62. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The New England journal of medicine*. 2006 Feb 23;354(8):795–808.
63. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010 Aug;69(8):1459–64.
64. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010 Jun;18 Suppl 1(January 1996):S28–31.
65. Spencer C, Wilde M. Diacerein. *Drugs*. 1997;53(1):98–106.
66. Fidelix T, Soares B, Trevisani VM. Diacerein for osteoarthritis. [Systematic Review] *Cochrane Musculoskeletal Group*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;1.
67. Arrich P, Jasmin P. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of the osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association*. 2005;172(8):1039–43.
68. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. [Systematic Review] *Cochrane Musculoskeletal Group*. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. p. 244.
69. Reichenbach S, Blank S, Rutjes A, Shang A, King E, Dieppe P. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1410–8.
70. Raynauld J-P, 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 and rheumatism*. 2003 Feb;48(2):370–7.
71. Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;:CD005118.
72. Brouwer R, Raaij van T, Bierma-Zeinstra S, Verhagen A, Jakma T. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*2007. CD004019.
73. Roos E, Nilsson A, Toksvig-Larsen S. Patient expectations suggest additional outcomes in total knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2002;46(Suppl):9.
74. Katz J, Mahomed N, Baron J. Association of hospital and surgeon procedure volume with patient-centered outcomes of total knee replacement in a population-based cohort of patients age 65 years and older. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):568–74.