



**Universidad**  
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

INYECCIONES INTRAARTICULARES:  
CORTICOESTEROIDES, ÁCIDO  
HIALURÓNICO, PLASMA RICO EN  
PLAQUETAS Y CÉLULAS MADRE  
MESENQUIMALES

---

INTRAARTICULAR INJECTIONS:  
CORTICOSTEROIDS, HYALURONIC  
ACID, RICH PLATELET PLASM AND  
MESENQUIMAL STEM CELLS

Autor: Beatriz García Palacios

Director: Juan José Panisello Sebastián

Grado de Medicina. Curso 2018-2019

## INDICE

<b>1. ABSTRACT</b> .....	2
<b>2. INTRODUCCIÓN</b> .....	3
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	4
<b>4. CORTICOESTEROIDES</b> .....	4
4.1 Historia.....	4
4.2 Mecanismo de Acción.....	5
4.3 Eficacia .....	5
4.4 Efectos adversos .....	9
<b>5. ÁCIDO HIALURÓNICO</b> .....	11
5.1. Historia.....	11
5.2. Mecanismo de acción .....	12
5.3. Eficacia .....	13
5.4. Efectos adversos .....	15
<b>6. PLASMA RICO EN PLAQUETAS</b> .....	17
6.1. Historia.....	17
6.2. Mecanismo de acción .....	18
6.3. Eficacia .....	19
6.4. Reacciones adversas .....	21
<b>7. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES</b> .....	22
7.1. HISTORIA .....	22
7.2. MECANISMO DE ACCIÓN .....	22
7.3. Eficacia .....	24
7.4. Efectos adversos .....	27
<b>8. DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES</b> .....	28
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	30
<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	32
<b>11. ANEXOS</b> .....	36
<b>ANEXO 1: TÉCNICA DE INFILTRACIÓN CON ÁCIDO HIALURÓNICO</b> .....	36
<b>ANEXO 2: Técnica de infiltración con PRP</b> .....	38

## 1. ABSTRACT

La creciente prevalencia de la enfermedad articular de grandes y pequeñas articulaciones ha motivado que, en las últimas décadas, se hayan propuesto diferentes alternativas de tratamiento intraarticular con productos, dosis y frecuencia de tratamiento variable, no pudiéndose obtener hasta el momento resultados concluyentes acerca de su eficacia.

Con esta revisión bibliográfica buscamos comparar la evidencia existente sobre las distintas técnicas intraarticulares disponibles actualmente para el tratamiento de la osteoartritis, así como llevar a cabo una serie de recomendaciones basadas en la evidencia disponible para su empleo en la práctica clínica.

Los corticoesteroides reducen el dolor y la inflamación en pacientes con osteoartritis en fase de reagudización. Pese que sus efectos adversos suelen ser transitorios, hay que evitar su administración conjunta con anestésicos locales por su potencial efecto condrotóxico.

El ácido hialurónico actúa sobre la mecánica de la articulación y sobre la inflamación, produciendo un alivio del dolor y una mejora de la función a medio plazo. Se prefieren las formulaciones no aviares y de alto peso molecular.

El plasma rico en plaquetas tiene efectos anabólicos y antiinflamatorios sobre la articulación, proporcionando un alivio del dolor y una mejora de la funcionalidad a largo plazo, especialmente en pacientes jóvenes y con osteoartritis leve/moderada.

La técnica de más reciente aparición es el empleo de células madre mesenquimales y por ello la evidencia al respecto es más limitada. Existen estudios que avalan su eficacia sobre el dolor y la función de la articulación, pero no está claro su potencial regenerativo sobre la articulación.

Palabras clave: “osteoartritis de rodilla”, “corticoesteroides”, “ácido hialurónico” “plasma rico en plaquetas”, “células madre mesenquimales”.

*Due to the increasing prevalence of intraarticular disease in the last few decades, new intraarticular treatments have emerged, each of them with a different composition, dosage and administration frequency. Thus far, we have not been able to draw definitive conclusions about their efficacy.*

*The aim of this review is to compare the existent evidence on the use of intra-articular therapies that are nowadays available for the treatment of osteoarthritis as well as to establish some recommendations for their use in clinical practice.*

*Corticosteroids reduce pain and swelling in patients in an acute phase of osteoarthritis. The adverse effects are usually transient but the concomitant use of local anesthetic must be avoided because of its condrotoxic effect.*

*Hyaluronic acid acts as an anti-inflammatory and a lubricant for articular cartilage providing benefits on pain and articular function in the mid-term. We prefer non-avian and high molecular weight formulations.*

*Platelet rich plasma has anabolic and anti-inflammatory effects on the articulation, reducing pain and improving articular function in the mid and long term, particularly in young patients with mild/moderate osteoarthritis.*

*Due to the recent development of mesenchymal stem cells, the evidence we possess is still quite limited. Several studies have demonstrated that they provide some pain relief as well as a better articular function, however their regenerative effect remains unclear.*

Keywords: « knee osteoarthritis », « corticosteroids », « hyaluronic acid », « platelet rich plasma » « mesenchymal stem cells ».

## 2. INTRODUCCIÓN

La creciente prevalencia de la osteoartritis en nuestra sociedad ha conllevado el desarrollo de múltiples terapias intraarticulares para su tratamiento. Entre ellas encontramos la inyección de corticoesteroides de forma intraarticular, que se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada habitualmente tanto en distintas patologías reumatológicas como en la cirugía ortopédica.

Desde hace décadas, cuando aparecieron los primeros datos sobre esta técnica, la evidencia que tenemos sobre su eficacia no ha dejado de cambiar, de manera que actualmente no existe un claro consenso sobre su eficacia ni sobre sus posibles efectos secundarios tanto a nivel del cartílago como a nivel sistémico, así como tampoco existen unas recomendaciones claras sobre su frecuencia de uso.

Por otro lado, otras técnicas como la viscosuplementación han ido ganando relevancia, especialmente para el tratamiento de la artrosis de rodilla, pareciendo ser un efectivo método para reducir el dolor en esta patología.

También se han desarrollado nuevas técnicas biológicas que buscan promover la regeneración del cartílago articular además de aliviar el dolor, como son la inyección de plasma rico en plaquetas o de células madre mesenquimales, sobre las cuales aún existe poca evidencia.

A continuación, procederemos a revisar la evidencia que poseemos sobre cada una de estas técnicas e intentaremos realizar una serie de recomendaciones para poder decidir en qué casos utilizar las mismas.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica, hemos llevado a cabo una exhaustiva búsqueda en las bases de datos de PubMed, Medline y Cochrane, seleccionando las publicaciones según su fecha de publicación, priorizando las de publicación más reciente y según su nivel de evidencia. Así, se han seleccionado y revisado un total de 46 publicaciones que trataban sobre el tratamiento de osteoartritis en rodilla, cadera, hombro u otras articulaciones con las distintas técnicas intraarticulares anteriormente mencionadas.

Los comandos de búsqueda utilizados en esta revisión fueron los siguientes: «knee osteoarthritis AND corticosteroids», «shoulder osteoarthritis AND corticosteroids», « knee osteoarthritis AND hyaluronic acid », « shoulder osteoarthritis AND hyaluronic acid », «temporomandibular osteoarthritis AND hyaluronic acid», « knee osteoarthritis AND platelet rich plasma », « hip osteoarthritis AND platelet rich plasma », «temporomandibular osteoarthritis AND platelet rich plasma», « knee osteoarthritis AND mesenchymal stem cells » , « hip osteoarthritis AND mesenchymal stem cells », « shoulder osteoarthritis AND mesenchymal stem cells ».

### 4. CORTICOESTEROIDES

#### 4.1 Historia

Los corticoesteroides son de gran importancia para el funcionamiento del sistema inmunitario y endocrino, así como para el aparato cardiovascular o el mantenimiento de la homeostasis del cuerpo humano. Así, el cortisol se produce de forma endógena en una cantidad que varía entre 10 y 20mg al día.

El uso de los corticosteroides de forma intraarticular para el tratamiento de la artrosis fue descrito por primera vez en 1951 por Hollander et al. El primer ensayo clínico sobre los mismos fue llevado a cabo por White y Norton en 1958, siendo avalado por el colegio de reumatólogos americano. Actualmente, las inyecciones de corticoesteroides son administradas tanto por los reumatólogos, como por los cirujanos ortopédicos e incluso los médicos de familia.

Sin embargo, a raíz de Chandler et al, que reportó la existencia de un deterioro radiográfico en los pacientes tratados con inyecciones reiteradas de hidrocortisona, distintos trabajos indicaron que estas inyecciones de corticoesteroides, cuando se realizaban de manera repetida, eran causa de deterioro articular <sup>(1)</sup>.

## 4.2 Mecanismo de Acción

Los corticoesteroides son sustancias con una gran potencia antiinflamatoria. Actúan disminuyendo distintas vías de la inflamación: alteran la función inmunitaria de los linfocitos T y B e inhiben la fosfolipasa A2, reducen la producción de citoquinas proinflamatorias así como las síntesis de metaloproteinasas <sup>(1)</sup>. Por otro lado, la cortisona también aumentaría la viscosidad de los fluidos y la concentración de ácido hialurónico en el espacio articular, lo que podría resultar de ayuda en el tratamiento de la osteoartritis al mejorar la hidrodinámica de la articulación <sup>(2)</sup>.

Disponemos de distintos tipos de corticoesteroides que pueden ser utilizados en las inyecciones articulares, entre ellos, la Metilprednisolona 30mg y la Triamcinolona 40mg son los preparados usados más frecuentemente en traumatología. Ambos tienen la misma potencia, pero la triamcinolona no es tan soluble en agua como la metilprednisolona, de forma que es una mejor alternativa en pacientes diabéticos, ya que éstos tienen un cierto riesgo de sufrir una hiperglucemia tras la inyección de corticoesteroides <sup>(2)</sup>.

## 4.3. Eficacia

Desde el inicio del uso intraarticular de los corticoides, se han realizado numerosos estudios que han buscado demostrar o rebatir la eficacia y la seguridad de estos.

Actualmente se sigue discutiendo sobre la duración del efecto de los corticoesteroides, de manera que distintos estudios aportan datos muy dispares sobre su duración, variando los resultados de estos estudios desde la semana de duración hasta las 24 semanas. Distintas publicaciones corroboran que los corticoesteroides proveerían un alivio del dolor desde una semana tras la inyección. Sin embargo, en un artículo bastante reciente de Hepper et al. con un nivel de evidencia I, se evidenció que, a las 4 semanas de la inyección, no había ninguna diferencia entre las escalas de dolor analógicas de los pacientes que habían recibido corticoesteroides frente a aquellos que habían recibido placebo <sup>(3)</sup>.

En la puesta al día de 2015 de la review de Cochrane realizada en 2006 se incluyeron 14 nuevos estudios, sumando en total 27 estudios, siendo todos aleatorizados o cuasi-aleatorizados, con grupo control al que se le administraba placebo. La dosis equivalente de prednisolona administrada con más frecuencia fue de 50mg.

En este metaanálisis se evidenció que se obtenía una mayor reducción del dolor con la administración de corticoesteroides, correspondiente a una diferencia de 1 en la

escala visual analógica (EVA). Al estratificar los resultados según el seguimiento, el beneficio era moderado entre la primera y segunda semana, entre pequeño y moderado entre las semanas 4-6, y pequeño en la semana 13, siendo inexistente en la semana 26. También se evidenció una mejoría de la función de la articulación en el grupo intervenido en todos los momentos del seguimiento.

En este metaanálisis no se pudo establecer una jerarquía según la eficacia de los distintos corticoesteroides empleados, por lo que su elección depende principalmente de su disponibilidad y del propio médico. El nivel de evidencia de este metaanálisis fue clasificado como débil, ya que existía bastante heterogeneidad entre los distintos estudios incluidos <sup>(4)</sup>.

Por otro lado, en 2015 Bannuru et al. llevaron a cabo otra revisión sistemática y metaanálisis acerca del tratamiento farmacológico de la osteoartritis de rodilla que incluyó 129 estudios y que concluyó que a los 3 meses, la eficacia de los corticoesteroides sobre el dolor era mayor que en el caso del placebo intraarticular, el placebo oral, el paracetamol y el resto de tratamientos por vía oral <sup>(4)</sup>.

Se han realizado distintos estudios que buscaban identificar a los candidatos idóneos para ser tratados con corticoesteroides de forma intraarticular. Inicialmente algunos estudios mostraron que la presencia de derrame en la articulación, sinovitis y aumento del espesor de la membrana sinovial evidenciado en ecografía serían factores predictores de respuesta positiva al tratamiento. Sin embargo, otros estudios al respecto no encontraron asociación alguna con estos factores <sup>(5)</sup>.

Recientemente, McCabe et al evidenció que los pacientes con un recuento alto de leucocitos tienen una mejor respuesta a los corticoesteroides que aquellos pacientes con un recuento de leucocitos menor. En otros estudios también se ha relacionado el grado de deterioro radiográfico con la respuesta al tratamiento, teniendo una mejor respuesta aquellas articulaciones con un deterioro radiográfico leve (grados 0 y 1 en la clasificación de Kellgren-Lawrence <sup>(4)</sup>). Sin embargo, en estos estudios no se especificaba cual era la proyección de las radiografías realizadas, por lo que se podría haber sobreestimado la severidad de la osteoartritis <sup>(2)</sup>.

Otras variables también estudiadas son el dolor basal del paciente, el IMC del mismo, el sexo o la presencia de ansiedad o depresión, no encontrándose asociación con la respuesta al tratamiento <sup>(5)</sup>.

En cuanto a la frecuencia con la que se deben administrar las inyecciones de corticoesteroides, varios investigadores han sugerido utilizarlas únicamente una vez cada 3 meses por un periodo máximo de 2 años para así evitar potenciales efectos

adversos tanto a nivel de la articulación como a nivel sistémico. Así, si no se consigue un alivio del dolor notable en 3 meses, debería pasarse a otra terapia distinta <sup>(2)</sup>.

En cuanto a la técnica para inyectar los corticoesteroides, se han descrito múltiples variables: anterolateral, anteromedial, superolateral... Distintos estudios han corroborado que la forma más exacta para su realización sería el abordaje superolateral de forma ecoguiada.

Si consideramos la aplicación de corticoesteroides según la articulación afectada, hay que tener en cuenta que la osteoartritis de rodilla es el subtipo más frecuente de artritis y supone un gran gasto sanitario en todo el mundo al originar incapacidad y dolor. Es especialmente prevalente en pacientes de mediana edad y en ancianos, estimándose su prevalencia mundial en más de 250 millones de pacientes. Su prevalencia radiográfica es del 27% en pacientes menores de 70 años y del 44% en pacientes mayores a 80 años.

Los factores de riesgo para la osteoartritis de rodilla incluyen la edad, la obesidad, antecedentes traumáticos, la menopausia, malalineamientos de la articulación.... La osteoartritis afecta tanto al cartílago como al hueso subcondral, ligamentos, meniscos... En los pacientes con osteoartritis se observa de forma característica una degradación del cartílago y remodelación del hueso <sup>(3)</sup>.

Las guías sobre el manejo de la osteoartritis de rodilla recomiendan la terapia física para mejorar la funcionalidad de la articulación y disminuir la inflamación. También se recomiendan para aliviar el dolor las inyecciones intraarticulares de corticoesteroides, así como otros tratamientos no farmacológicos <sup>(6)</sup>. En 2016, Heard et al señaló que la dexametasona disminuye la respuesta inflamatoria en la articulación, lo que prevenía el deterioro de la misma. Por otro lado, Van et al. llevó a cabo un metaanálisis de estudios aleatorizados y sugirió que los pacientes con un dolor importante de rodilla se beneficiaban de la inyección intraarticular de corticoesteroides. Popma et al también concluyó que había una diferencia significativa entre los rangos de movimiento de un grupo que recibió triamcinolona y un grupo control. Sin embargo, McAlindon et al no encontró resultados satisfactorios en lo que se refiere a la funcionalidad de la rodilla <sup>(6)</sup>.

En 2018 Tian et al. publicaron un metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados que tenía como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la metilprednisolona intraarticular para el control del dolor en la osteoartritis de rodilla. En este metaanálisis se evidenció que la metilprednisolona intraarticular se asocia a una disminución del dolor que dura hasta 24 semanas y a una mejoría de la funcionalidad de la articulación. No se encontró una mayor incidencia de efectos adversos en el grupo intervenido <sup>(6)</sup>.

Finalmente, la guía de práctica clínica de la AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) de 2013 afirmó que no hay evidencia suficiente para recomendar o desaconsejar el uso de los corticoides intraarticulares para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla <sup>(2)</sup>.

Disponemos de bastantes menos datos respecto a la eficacia de los corticoesteroides en otras articulaciones.

Sobre su eficacia en la cadera, Qvistgaard et al. afirmaron en un estudio que sólo un 56% de sus pacientes respondieron a las inyecciones, mientras que en un estudio de Subedi et al. el 82% de los pacientes respondieron a los corticoesteroides <sup>(7)</sup>. En un estudio de 2018, Wilson et al llegaron a la conclusión de que casi el 70% de los pacientes tenían un alivio del dolor durante menos de 2 semanas, siendo un alivio por tanto bastante fugaz. En este mismo estudio, el 50% de los pacientes acabaron sometándose a una cirugía de reemplazo de cadera a los 2 años, por lo que sugieren optar por la opción quirúrgica más tempranamente en los pacientes que no están respondiendo al tratamiento con corticoesteroides <sup>(7)</sup>.

Dado que existe bastante variabilidad entre los resultados de estos estudios sobre la cadera, se han intentado identificar los factores predictores de respuesta, estudiándose el deterioro radiológico, los síntomas basales del paciente, el IMC... Ninguno de estos factores parece estar asociado con una respuesta positiva, únicamente Flanagan et al. sugirieron que los pacientes con síntomas desde hace más de 5 años tienen menos posibilidades de responder al tratamiento <sup>(7)</sup>.

A nivel del hombro, los corticoesteroides intraarticulares constituyen una de las terapias utilizadas en la capsulitis adherente. Sin embargo, no hay una evidencia clara sobre su eficacia ya que se han conducido pocos estudios al respecto. Así, Griesser et al. afirmaron que las inyecciones mejoraban tanto el dolor como el rango de movimientos a corto y largo plazo. Sun et al. concluyeron que los corticoesteroides y la fisioterapia eran igualmente efectivas y daban lugar a una mejoría en la movilidad pero no mejoraban el dolor respecto a los antiinflamatorios <sup>(8)</sup>. En un estudio de 2017, Wang et al. señalan que los corticoesteroides sí que reducían el dolor hasta las 8 semanas, sin embargo, entre las 9 y 24 semanas no había diferencias en el dolor con el grupo control. En este estudio el rango de movimientos también mejoraba tanto a corto plazo como a largo plazo <sup>(8)</sup>.

Los corticoesteroides también ser inyectados en el espacio subacromial para aliviar el dolor relacionado con el manguito rotador. La evidencia de la que disponemos es limitada, pero sugiere que los corticoesteroides sí que serían beneficiosos en comparación con los anestésicos locales entre la semana 4 y 8, pero a partir de este

periodo de tiempo el empleo de corticoesteroides no aportaría ninguna diferencia significativa <sup>(9)</sup>.

#### 4.4. Efectos adversos

Existe una gran controversia acerca de los posibles efectos adversos debidos a la inyección de corticoesteroides a nivel articular, ya que algunos artículos han sugerido que podrían causar una mayor destrucción articular. Así, Handler y Wright describieron por primera vez la evidencia radiológica de destrucción articular y del cartílago a nivel de la rodilla tras la administración de varias inyecciones de corticoesteroides <sup>(3)</sup>. Posteriormente otros estudios publicados siguieron afirmando que los corticoesteroides tenían un efecto condrotóxico, como es el caso Chandler et al, quienes señalaron que existía un deterioro tanto clínico como radiológico o Mankin y Conger, quienes demostraron la existencia de lesiones condrales en conejos <sup>(1)</sup>.

A lo largo de los años, se han realizado distintos estudios que tenían en cuenta la dosis y el tiempo de exposición a los corticoesteroides, pero los resultados siguen siendo contradictorios. Un estudio llevado a cabo por Raynauld et al. con doble ciego y aleatorización, valoró el efecto de sucesivas inyecciones de triamcinolona 40mg realizadas durante 2 años en pacientes con osteoartritis de rodilla cada 3 meses frente a placebo, y encontró una clara mejoría en lo que se refiere al dolor nocturno y a la rigidez de la articulación, sin encontrar ninguna evidencia de deterioro radiográfico de la articulación <sup>(1)</sup>.

Otro estudio señalaba que sí que existía un mayor deterioro del cartílago y ninguna diferencia en la analgesia cuando se comparaba con una solución salina. Sin embargo, la pérdida de cartílago señalada en este estudio sería mínima, la dosis de corticoesteroides sería mayor a la normalmente empleada y, además, los pacientes incluidos en el mismo tendrían una osteoartritis en fase avanzada al comienzo del estudio. Así, según los datos aportados por distintos estudios, el riesgo de pérdida de cartílago tras múltiples inyecciones de corticoesteroides iría del 0.7% al 3%, por lo que sería bastante bajo <sup>(2)</sup>.

Por otro lado, Wernecke et al. sugirió que la condrotoxicidad dependía de la dosis y duración del efecto, de manera que dosis bajas eran condroprotectoras mientras que las dosis altas dañaban el cartílago <sup>(6)</sup>.

Por tanto, podemos observar que los resultados de los estudios realizados respecto a la integridad del cartílago tras la administración de inyecciones articulares de corticoesteroides son algo dispares, pero varios de ellos coinciden en que la condrotoxicidad dependería de la dosis y de la frecuencia de administración.

Hay que señalar que sí que existe evidencia que señala que los corticoides pueden ser condrotóxicos cuando se combinan con anestésicos locales. Varios estudios han mostrado que la exposición a una dosis alta de anestésico local daría lugar a una destrucción del cartílago. Se han llevado a cabo estudios que señalaban que la ropivacaína es el anestésico local menos condrotóxico mientras que la bupivacaína sería el de mayor condrotoxicidad <sup>(1)</sup>.

Por otro lado, otro efecto adverso posible es la infección de la articulación como consecuencia de la propia inyección, teniendo una incidencia nada desdeñable de 1: 3000 pacientes y llevando consigo una mortalidad del 11%. Por tanto, la técnica se debe realizar siempre de forma estéril <sup>(3)</sup>.

Además, algunos autores también habrían señalado que la administración previa de corticoesteroides articulares a un procedimiento quirúrgico implicaría una mayor susceptibilidad a la infección posquirúrgica si la intervención se lleva a cabo en los 6 meses siguiente a la infiltración. Sin embargo, la mayoría de los estudios conducidos al respecto han demostrado que los corticoides intraarticulares no están asociados a un mayor riesgo de infección postquirúrgica <sup>(1)</sup>.

La administración intraarticular de corticoesteroides también puede desencadenar de forma excepcional efectos adversos a nivel sistémico. Así, se puede producir una supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal en pacientes que están recibiendo una dosis elevada de corticoesteroides intraarticulares de forma crónica o que estén recibiendo también corticoides de forma sistémica. Otro efecto sistémico posible es la elevación de los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes, que puede durar hasta 48 horas <sup>(1)</sup>. También se ha descrito una elevación de la tensión arterial, reacciones vagales y de hipersensibilidad o el síndrome de Tachon, consistente en la aparición de un dolor muy intenso a dolor lumbar, dorsal o torácico tras la inyección de corticoesteroides <sup>(10)</sup>.

La incidencia de los efectos adversos a nivel sistémico atribuidos a las inyecciones intraarticulares de corticoesteroides es bastante baja, por tanto, no se considera necesario implementar ninguna medida de seguridad en especial. Sin embargo, hay que señalar que los posibles efectos adversos en pacientes con comorbilidades como son diabetes, hipertensión arterial, inmunodepresión o problemas de coagulación aún no han sido apenas estudiados <sup>(10)</sup>.

Otros efectos adversos locales descritos serían la presencia de dolor, reacciones locales como atrofia o hipopigmentación de la piel, tendinopatía o hemartrosis, sin

embargo, éstos se presentarían con una frecuencia similar en las distintas técnicas intraarticulares que vamos a tratar.

Por tanto, a pesar de la controversia existente, el uso intraarticular de los corticoides puede sugerirse en pacientes con artrosis leve-moderada de rodilla y cadera que estén en una fase de agudización de su enfermedad (presencia de derrame y sinovitis en la articulación). La edad, el peso o el género del paciente no parecen limitar su uso.

El fármaco empleado debería ser preferiblemente la Triamcinolona, especialmente en diabéticos, reduciendo al mínimo posible el uso de anestésico local, que de ser empleado debería ser ropivacaína.

Un ejemplo de dosis a utilizar sería Triamcinolona 40mg, administrada cada 3 meses durante un máximo de 2 años, siempre y cuando el paciente notara algún beneficio desde la segunda inyección.

Así, el uso de los corticoesteroides depende del buen juicio del propio facultativo en lo que se refiere a la selección de los casos adecuados, así como de la decisión del paciente, que debe ser informado de las limitaciones y de las posibles complicaciones de la técnica, no olvidando recalcar la importancia de la terapia física en el tratamiento de estos pacientes.

## 5. ÁCIDO HIALURÓNICO

### 5.1. Historia

El ácido hialurónico es un polisacárido complejo que fue descubierto por primera vez en 1934 en el humor vítreo de ganado. Más tarde en 1971, fue propuesto por Peyron y Bazals para su uso intraarticular en la osteoartritis (viscosuplementación) <sup>(11)</sup>.

Fue finalmente aprobado para su uso general en 1992 en Canadá y en 1997 en Estados Unidos. Actualmente el ácido hialurónico se produce de dos formas distintas: por un lado, se produce in vitro a partir de la fermentación de bacterias y por otro lado se produce a partir de las células de la cresta de los gallos <sup>(2)</sup>.

## 5.2. Mecanismo de acción

El ácido hialurónico se encuentra de forma natural en el líquido sinovial, siendo producido por los sinoviocitos de tipo B, por los fibroblastos y por los condrocitos. Está compuesto por una serie repetida de unidades de N-acetil-glucosamina y ácido glucurónico, y tiene un peso molecular de unos  $5 \times 10^6$  Daltons <sup>(11)</sup>.

La concentración de ácido hialurónico en las articulaciones sanas varía entre 2'5 y 4mg/mL. El ácido hialurónico actúa como lubricante de la articulación, aumentando la viscosidad del líquido articular y absorbiendo parte del impacto que pueda recibir la articulación. Además de sus acciones mecánicas, también actúa como antiinflamatorio, ya que impide la liberación de ácido araquidónico, inhibe la actividad de los leucocitos y disminuye los niveles intraarticulares de prostaglandinas, fibronectina y AMPc <sup>(11)</sup>.

También se ha demostrado que actúa inhibiendo la producción de óxido nítrico en la articulación, de manera que reduce el estrés oxidativo, el cual ha sido asociado con la osteoartritis <sup>(2)</sup>.

Por otro lado, también actúa como analgésico, inhibiendo los nociceptores y disminuyendo la síntesis de bradisinina y sustancia P <sup>(11)</sup>.

En las articulaciones con osteoartritis se ha evidenciado una disminución de la concentración de ácido hialurónico, ya que su degradación es mayor debido a unos mayores niveles de radicales libres y citoquinas proinflamatorias en la articulación. Como consecuencia de esta menor concentración de ácido hialurónico a nivel articular, se reduce la viscoelasticidad del líquido sinovial, de manera que no ejerce sus acciones mecánicas sobre la articulación, dando lugar a una mayor progresión de la osteoartritis. Esta menor concentración de ácido hialurónico en las articulaciones con osteoartritis explicaría la utilidad de la administración exógena de ácido hialurónico <sup>(11)</sup>.

Disponemos de distintas preparaciones de ácido hialurónico en el mercado, que varían según su peso molecular, el método por el que se obtienen, el coste y la frecuencia con la que hay que administrar las dosis.

Inicialmente se consideraba que las formulaciones aviares presentaban más ventajas debido a su fácil manipulación, ya que se puede modificar para aumentar su peso molecular. Sin embargo, más recientemente se han desarrollado formulaciones sintéticas para evitar los posibles riesgos de presentar reacciones debido a una alergia a las proteínas aviares y del huevo <sup>(11)</sup>.

NOMBRE	INGREDIENTE ACTIVO	TIPO	PESO MOLECULAR	NÚMERO DE INYECCIONES
Hyalgan	Hialuronato sódico	Aviar	500-720	3-5
Synvisc	Hylan G-F 20	Aviar	5000-6000	3
Supartz	Hialuronato sódico	Aviar	620-1200	3-5
Orthovisc	Hialuronato sódico	Aviar	1000-2900	3-4
Nuflexxa	Hialuronato sódico	No aviar	2400-3600	3
Synvisc One	Hylan G-F 20	Aviar	5000-6000	1
Gel-One	Hydrogel hialurónico	Aviar		3
Monovisc	Hialuronato sódico	No aviar	1000-2900	1

### 5.3. Eficacia

Al igual que en el caso de los corticoesteroides, a pesar de su extendido uso, la eficacia de la viscosuplementación sigue siendo discutida hoy en día, por ello se han llevado a cabo numerosos estudios para comprobar si realmente aportan algún beneficio o no.

La mayoría de los estudios de los que disponemos han examinado su eficacia en la osteoartritis de rodilla. Así, por ejemplo, en 2006 se publicó una revisión de Cochcrane que incluía 76 estudios comparando distintas formulaciones de ácido hialurónico, concluyó que sí que existían beneficios en cuanto a las escalas de dolor y la función de la articulación, especialmente entre las 5 y 13 semanas de la inyección. También indicaron que el efecto analgésico de la inyección era similar al de los AINEs. Hay que considerar que esta revisión contaba con ciertas limitaciones como son la heterogeneidad de los estudios incluidos o tamaños muestrales pequeños <sup>(11)</sup>.

En 2009, la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS) llevó a cabo un metaanálisis para después publicar su guía de práctica clínica. De esta manera, no encontraron suficiente evidencia como para recomendar o desaconsejar su uso para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. Finalmente 2013, la nueva guía de la AAOS no recomendaba el uso intraarticular de ácido hialurónico <sup>(3)</sup>.

En 2015, Bannuru et al. llevaron a cabo otro metaanálisis de un total de 68 estudios, señalando que el ácido hialurónico era superior en lo que se refiere a la analgesia y a una mejora de la función de la articulación a los antiinflamatorios no esteroideos, al placebo oral y al placebo intraarticular <sup>(3, 11)</sup>.

También en 2015, Campbell et al. realizaron otra revisión sistemática de 14 meta-análisis comparando la viscosuplementación respecto a los AINEs, los corticoesteroides intraarticulares, el plasma rico en plaquetas y la administración de placebo intraarticular. En esta revisión, llegaron a la conclusión de que el ácido hialurónico presentaba mejores resultados en cuanto al alivio del dolor y a la funcionalidad de la articulación durante los 6 meses siguientes comparado con los otros tratamientos <sup>(11)</sup>.

Henrotin et al. realizaron otro metaanálisis en 2017, analizando el consenso existente sobre la viscosuplementación. Así, concluyeron que estaría indicado su uso en la osteoartritis de rodilla leve-moderada, no limitando su empleo únicamente a aquellos pacientes en los que los analgésicos orales hayan fracasado como habían sugerido otros autores <sup>(3)</sup>.

En 2018, Altman et al. llevaron a cabo una revisión sistemática en la que concluyeron que existía una disminución del dolor en todos los estudios incluidos con la primera inyección de ácido hialurónico, así como una reducción del dolor que se mantenía en el tiempo cuando se repetían las inyecciones. También llegaron a la conclusión de que la administración de ácido hialurónico era segura a largo plazo <sup>(12)</sup>.

Se ha estudiado la eficacia de las distintas formulaciones de ácido hialurónico, comparando formulaciones con distintos pesos moleculares. Rutjes et al. llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis, donde observaron que la reducción del dolor en las formulaciones con un alto peso molecular era estadísticamente y clínicamente significativa, mientras que, si se tenían en cuenta todas las formulaciones, incluidas las de bajo peso molecular, la diferencia clínica no era significativa <sup>(2)</sup>. En otro estudio de 2016 de Waddell y Bricker, se señala que las formulaciones con alto peso molecular retrasan 7 años la realización de una artroplastia total de rodilla en el 75% de los pacientes <sup>(2)</sup>.

Sin embargo, otros estudios han cuestionado la eficacia de la viscosuplementación. Así, se ha estudiado el efecto que puede tener el placebo en los estudios sobre la osteoartritis de rodilla. En un metaanálisis de 2008, Zhang et al. concluyeron que el placebo intraarticular era efectivo en lo que se refiere a la analgesia y la mejora de la funcionalidad y de la rigidez de la articulación <sup>(11)</sup>.

En 2014 se publicó otra revisión de Cochrane que incluyó 76 estudios aleatorizados y con grupo control en los que se había utilizado distintas preparaciones de ácido hialurónico. Concluyeron que la viscosuplementación presentaba beneficios frente al placebo en lo que se refiere a la reducción del dolor y a la mejora de la funcionalidad de la articulación, sin presentar efectos adversos notables <sup>(13)</sup>.

En 2015, Van der Weegen et al. llevaron a cabo un estudio aleatorizado, controlado y con doble ciego que no encontró diferencias en el alivio del dolor al comparar la administración de ácido hialurónico intraarticular respecto a la administración de una solución salina de forma intraarticular <sup>(14)</sup>.

Por otro lado, cuando se ha comparado la viscosuplementación con los corticoides intraarticulares, se ha llegado a la conclusión de que los corticoesteroides son más efectivos a corto plazo, mientras que el ácido hialurónico proporcionaría un mejor control del dolor a medio y largo plazo. Además, también se habría objetivado que el ácido hialurónico es más seguro que los corticoesteroides intraarticulares a largo plazo, especialmente en lo que se refiere a la condrotoxicidad <sup>(15)</sup>.

En cuanto al empleo del ácido hialurónico en otras articulaciones distintas de la rodilla, en 2018 Zhang et al. llevaron a cabo una revisión sobre su administración en la osteoartritis del hombro. Así, concluyeron que existía una significativa reducción del dolor a los 3 meses (reducción de 2 puntos y medio en la escala EVA) y a los 6 meses (3 puntos en la escala EVA) en aquellos pacientes que habían recibido viscosuplementación. También se constató una mejoría funcional de la articulación. También objetivaron que el grupo control presentó, aunque en menor medida, una mejoría, por lo que existía un efecto placebo de la articulación intraarticular. En este estudio no se encontró ninguna asociación entre el peso molecular de la preparación y su eficacia <sup>(16)</sup>.

También se han llevado a cabo estudios sobre su empleo en otras articulaciones, como es la articulación temporomandibular. En 2018, Iturriaga et al. publicaron una revisión sistemática al respecto, en ella concluyen que el ácido hialurónico es una herramienta eficaz en el tratamiento a largo plazo de la osteoartritis temporomandibular, presentando una mejoría en el dolor y en la función articular. También sugieren que además de la mejoría clínica, el ácido hialurónico también regularía los mediadores inflamatorios presentes en la osteoartritis y por tanto reduciría su progresión <sup>(17)</sup>.

#### 5.4. Efectos adversos

Las reacciones adversas debidas a la viscosuplementación son poco frecuentes. Los facultativos que administran ácido hialurónico de forma articular suelen informar a sus pacientes que existe un riesgo de entre un 2 y un 4% de sufrir alguna reacción de tipo local <sup>(2)</sup>.

Así, se han evidenciado algunos efectos locales como dolor localizado, derrame articular o una exacerbación transitoria de la inflamación. Estos efectos adversos son de carácter autolimitado y desaparecerían por sí solos a los 3 días de la inyección <sup>(11)</sup>.

Existen varios metaanálisis que han comparado la seguridad del ácido hialurónico intraarticular respecto al placebo intraarticular. En ellos, estos eventos adversos locales aparecían de forma ligeramente más frecuente en los pacientes que recibían la viscosuplementación. En estos metaanálisis no se evidenciaron efectos sistémicos <sup>(10)</sup>.

Sin embargo, Miller y Block llevaron a cabo otro metaanálisis sobre las formulaciones de ácido hialurónico aprobadas en Estados Unidos y llegaron a la conclusión de que no había diferencias significativas al compararlo con el placebo intraarticular <sup>(10,11)</sup>.

Un efecto adverso grave, aunque muy excepcional, es la aparición de una reacción pseudoséptica, en la que aparece inflamación e hinchazón de la articulación sin que exista infección. Se piensa que puede deberse a una respuesta inmune que ocurre tras la sensibilización cuando se administran aquellas formulaciones que requieren varias inyecciones <sup>(11)</sup>. Esta reacción se habría evidenciado en estudios post-comercialización y se habría relacionado especialmente con el ácido hialurónico aviar de alto peso molecular <sup>(10)</sup>.

Por otro lado, el ácido hialurónico se ha relacionado con otras reacciones a nivel sistémico como son problemas gastrointestinales o problemas cardiovasculares <sup>(11)</sup>.

Distintos autores como Bannuru et al. y Campbel et al. han comparado el ácido hialurónico intraarticular frente al uso AINEs por vía oral, encontrando una mayor incidencia de efectos adversos en los AINEs a nivel sistémico, así como un mayor número de casos de retirada del tratamiento debido a estos efectos adversos. Por tanto, la inyección intraarticular de ácido hialurónico podría ser una buena opción en aquellos pacientes que no toleren los antiinflamatorios orales <sup>(10,11)</sup>.

Por último, también se ha comparado la seguridad de las distintas presentaciones disponibles de ácido hialurónico. Así, distintos estudios han sugerido que el peso molecular de la formulación puede influir en su seguridad. En un metaanálisis, Reichenbach et al. señalaron que las formulaciones con alto peso molecular se asociaban más frecuentemente a reacciones adversas locales y a una exacerbación de la osteoartritis. Otro estudio no aleatorizado con un gran tamaño muestral comparó la seguridad de ácido hialurónico aviar (Synvisc®) respecto a ácido hialurónico sintético (Suplasyn®), encontrando un mayor número de efectos adversos en el primer grupo <sup>(10)</sup>.

De esta manera, podemos concluir que las inyecciones de ácido hialurónico se pueden recomendar en pacientes con osteoartritis de rodilla leve o moderada que no estén en una fase de agudización de su enfermedad, puesto que su efecto antiinflamatorio a corto plazo sería menos eficaz que el de otras técnicas. Por tanto, la viscosuplementación produciría un alivio a medio y largo plazo del dolor, además de una

mejoría en la movilidad de la articulación gracias a sus beneficios sobre la dinámica de la articulación, así como por su acción antiinflamatoria. Su administración a largo plazo sería además segura. Debería recomendarse especialmente en pacientes crónicos que no toleren los analgésicos orales o que no respondan a los mismos.

La preparación a elegir debería ser preferiblemente de origen no aviar para así evitar posibles efectos adversos y de alto peso molecular por su mayor eficacia (formulaciones mayores a 750kDa). La dosis y su frecuencia de administración dependerán de la formulación escogida.

Podría considerarse la opción de administrar triamcinolona y ácido hialurónico de forma conjunta, puesto que el rápido efecto de los corticoides intraarticulares produciría una mejora en las escalas WOMAC y VAS desde la primera semana tras la inyección <sup>(2)</sup>.

## 6. PLASMA RICO EN PLAQUETAS

### 6.1. Historia

En los últimos años, la aparición de terapias biológicas, como es el plasma rico en plaquetas, ha suscitado un gran interés dada la nueva posibilidad de modificar las características del cartílago articular. Así, las primeras preparaciones de plasma rico en plaquetas datan de los años 50, cuando formaron parte de algunos estudios que se llevaron a cabo acerca de la coagulación<sup>(2)</sup>. Sánchez et al. fueron los primeros en describir el uso de plasma rico en plaquetas de forma intraarticular en 2003 para tratar una avulsión articular en un jugador de fútbol. Posteriormente, también estudiaron su uso en pacientes con artrosis de rodilla a los que administraron un total de 3 inyecciones separadas por 4 semanas entre ellas, sugiriendo que era una técnica segura y efectiva <sup>(18)</sup>.

Durante la última década, el plasma rico en plaquetas se ha vuelto especialmente popular en la cirugía ortopédica como alternativa a la cirugía, dado la existencia de literatura que respalda sus propiedades antiinflamatorias y regenerativas a nivel musculoesquelético.

## 6.2. Mecanismo de acción

El plasma rico en plaquetas se obtiene a partir de un centrifugado de sangre venosa del paciente, de forma que se consigue un volumen de plaquetas de al menos  $1.0 \times 10^6$  plaquetas por  $\mu\text{l}$ , lo que supone una concentración de plaquetas por lo menos 5 veces mayor que la de la sangre normal<sup>(19)</sup>. Una vez inyectado el plasma, se produce la degranulación de las plaquetas, que liberan una serie de factores de crecimiento y citoquinas encargadas de controlar la inflamación y estimular la regeneración tisular a nivel de cartílago, membrana sinovial, líquido sinovial, hueso subcondral <sup>(4)</sup>...

Entre los factores de crecimiento liberados por los alfa gránulos de las plaquetas encontramos el IGF-1, que tiene un efecto anabólico sobre la articulación, potenciando la fabricación de colágeno tipo II, proteoglicanos y otros elementos de la matriz extracelular. Por otro lado, el PDGF estimula la producción de condrocitos y el TGF-beta parece tener también efectos anabólicos sobre los condrocitos, además de estimular la diferenciación de células mesenquimales en condrocitos. Otros factores liberados serían el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento transformador-beta (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento condroblástico (FGF)<sup>(20)</sup>.

El plasma rico en plaquetas también actuaría inhibiendo las citoquinas proinflamatorias, tales como la IL-1 o el NF-kB, así como disminuyendo la producción de óxido nítrico y por tanto reduciendo el estrés oxidativo en la articulación <sup>(3)</sup>. Por otro lado, en estudios in vitro se ha observado que los condrocitos tratados con PRP reparan mejor el cartílago y producen una mayor cantidad de lubricina, reduciendo así la fricción en la articulación <sup>(21)</sup>.

Por tanto, el plasma rico en plaquetas tendría un doble efecto, estimulando los condrocitos, las células mesenquimales y los fibroblastos a la vez que disminuye la inflamación gracias a la inhibición de citoquinas proinflamatorias.

Las propiedades del plasma rico en plaquetas varían según su método de obtención, así, hay preparaciones que incluyen sólo plasma y plaquetas, mientras que otras también contienen leucocitos. El contenido de plaquetas también dependerá del método de centrifugado empleado, consiguiéndose una mayor concentración de plaquetas mediante el método de doble centrifugado <sup>(20)</sup>.

Apenas se han realizado estudios comparando las distintas formulaciones de plasma rico en plaquetas, pero existen datos que muestran que las preparaciones con una baja concentración en leucocitos (LP-PRP) serían superiores a aquellas con un alto contenido en leucocitos (LR-PRP) <sup>(18)</sup>.

### 6.3. Eficacia

Hasta el momento no existe consenso absoluto sobre la eficacia del plasma rico en plaquetas, debido principalmente a la existencia de limitaciones estadísticas en los estudios publicados hasta ahora.

En 2012 Cerza et al. y Spaková et al. demostraron una mejoría de la escala WOMAC tras la inyección de plasma rico en plaquetas que se prolongó hasta los 6 meses de seguimiento en ambos casos. Otro estudio señaló que el PRP era superior en lo que se refiere a las escalas funcionales y de dolor y menos caro que el ácido hialurónico a los 3 y 6 meses <sup>(2)</sup>.

En 2016, Meheux et al. llevaron a cabo una revisión sistemática de seis estudios previos, en cinco de ellos se comparaba el PRP frente a la viscosuplementación mientras que en uno de ellos se comparaba frente al suero salino. Así, llegaron a la conclusión de que el plasma rico en plaquetas producía una mejora clínica que duraba hasta 12 meses tras la inyección, siendo su efecto más duradero que el observado con el ácido hialurónico, y objetivando mejores resultados en pacientes jóvenes y activos con grados iniciales de degeneración articular <sup>(21)</sup>.

Así, la mejoría objetivada con la escala WOMAC era mayor en el PRP tanto a los 6 y 12 meses que en la viscosuplementación o el suero salino. Por otro lado, observaron que en el único estudio en el que se empleó PRP rico en leucocitos, no se observó ninguna mejoría significativa. En esta revisión se encontraron limitaciones, como la ausencia de aleatorización y de doble ciego en alguno de los estudios incluidos o el empleo de distintas formulaciones de PRP <sup>(22)</sup>.

En 2017, Dai et al. publicaron un metaanálisis de estudios aleatorizados y controlados, donde comprobaron que los efectos del PRP y del ácido hialurónico eran similares a los 6 meses, pero sin embargo, a los 12 meses de seguimiento, el PRP se asociaba a una mayor mejoría clínica y funcional. En los estudios incluidos se emplearon preparaciones de PRP ricas y bajas en leucocitos, por lo que realizó un análisis de subgrupos, comparando la escala WOMAC en ambos a los 6 y 12 meses y no encontrando diferencia alguna entre ambos tipos de PRP <sup>(23)</sup>.

En 2019, Huang et al. realizaron un estudio aleatorizado y controlado comparando la mejoría en la osteoartritis de rodilla tras la administración de PRP, corticoesteroides y ácido hialurónico entre sí, de manera que los resultados apuntaban que las inyecciones de plasma rico en plaquetas (de 4ml, 1 vez cada 3 semanas) tenían una eficacia similar a las otras dos alternativas a los 3 meses, pero que sin embargo eran superiores en la reducción del dolor y en la recuperación de la función de la articulación a los seis y doce meses del comienzo del estudio, siendo por tanto más efectivas a largo plazo <sup>(19)</sup>.

También en 2019, Lin et al. llevaron a cabo un estudio aleatorizado, con doble ciego y grupo control comparando la eficacia de las inyecciones de plasma rico en

plaquetas con bajo contenido en leucocitos frente al ácido hialurónico y al suero salino. Los resultados de este estudio mostraron que los tres grupos presentaron una mejoría inicial durante el primer mes, que sin embargo sólo se mantuvo durante toda la duración del estudio en el caso del plasma rico en plaquetas, mejorando en estos pacientes en un 21% y en un 40% la puntuación en las escalas WOMAC e IKDC respectivamente a los 12 meses del inicio del estudio. Por otro lado, cuando se compararon los tres grupos entre sí, se comprobó que el PRP era superior al placebo, mientras que el ácido hialurónico no era superior a la administración de placebo <sup>(24)</sup>.

En otro estudio de 2018, Annaniemi et al. comparan de forma retrospectiva pacientes que han recibido inyecciones de ácido hialurónico con pacientes que han recibido PRP para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, llegando a la conclusión de que la administración de PRP retrasaba la necesidad de realizar una artroplastia de rodilla cuando se comparaba con la administración de ácido hialurónico. También señalaron que los pacientes que habían recibido plasma rico en plaquetas presentaban mejorías significativas en las escalas EVA y WOMAC frente a aquellos que habían recibido la viscosuplementación <sup>(25)</sup>.

Sin embargo, en 2018 Di Martino et al. publicaron un estudio aleatorizado, con doble ciego y con un seguimiento de 5 años, donde compararon la administración de PRP rico en leucocitos frente al ácido hialurónico, existiendo mejorías clínicas en ambos grupos pero no objetivando diferencias significativas entre ambas técnicas a lo largo del seguimiento (a los 2, 6, 12, 24 meses y 5 años) <sup>(26)</sup>.

En cuanto al empleo del PRP en otras articulaciones distintas a la rodilla, se ha estudiado su uso como alternativa a los corticoesteroides para el tratamiento no quirúrgico de los desgarros del manguito rotador. Así, Shams et al. compararon las inyecciones subacromiales de corticoesteroides y PRP en pacientes con rotura parcial del manguito rotador, encontrando que ambas técnicas aportaban mejorías clínicas significativas, por lo que el PRP sería una buena alternativa para tratar las roturas parciales del manguito rotador, especialmente si existe alguna contraindicación al uso de corticoesteroides. Por otro lado, se ha estudiado la administración de PRP durante la cirugía de reparación del manguito rotador, de forma que varios estudios refieren que además de producir mejorías clínicas significativas, su uso mejoraría la calidad del tendón reparado, reduciéndose significativamente la tasa de nuevos desgarros tras la cirugía <sup>(27)</sup>.

En cuanto a la administración en la cadera, hay que señalar que, aunque su uso está bastante extendido, la evidencia disponible es bastante más limitada que en el caso de la rodilla. Así, pese a la existencia metaanálisis previos que sugerían la superioridad del PRP frente al HA, en 2018 Ye et al. publicaron un metaanálisis en el que señalan que el PRP aportaría una reducción significativa del dolor en la escala EVA a los dos meses, pero que sin embargo, no mostraría diferencias frente a la administración de ácido hialurónico a los 6 y 12 meses. Otros autores como Dallari et al. han señalado que la administración conjunta de ácido hialurónico y PRP en la osteoartritis de cadera

conseguiría una recuperación funcional superior a la lograda usando estas técnicas por separado <sup>(28)</sup>.

También se ha estudiado su uso en la osteoartritis de la articulación temporomandibular, siendo los resultados de momento no concluyentes, ya que pese a que sí que ha mostrado una mayor reducción de dolor cuando se ha comparado con administración de placebo, la evidencia existente al respecto es de baja calidad <sup>(29)</sup>.

Se han descrito algunos factores que podrían influir en la eficacia de las inyecciones de PRP, así, en 2011 Kon et al. señalaron que los pacientes jóvenes se beneficiaban más que los de mayor edad de las inyecciones de plasma rico en plaquetas, mientras que otros estudios han sugerido que aquellos pacientes con osteoartritis en fases iniciales responderían mejor a esta terapia que aquellos con una osteoartritis más avanzada <sup>(2)</sup>.

Otro factor a tener en cuenta es el preparado de plasma rico en plaquetas empleado. Así, algunos estudios in vitro han observado una mayor presencia de factores de crecimiento al utilizar preparados con un contenido mayor en plaquetas. Sin embargo, en los estudios in vivo en los que se han administrado preparaciones con distinta concentración de plaquetas, no se ha podido evidenciar una diferencia clínica significativa. Por otro lado, en un meta-análisis de Riboh et al., al comparar las formulaciones ricas y bajas en leucocitos, afirmaron que los preparados con bajas concentraciones en leucocitos (LP-PRP) eran más eficaces que el ácido hialurónico y el placebo, mientras que el PRP rico en leucocitos (LR-PRP) no era superior a la viscosuplementación y al placebo <sup>(20)</sup>.

#### 6.4. Reacciones adversas

Zhu et al. señalaron que los eventos adversos eran raros y de la misma naturaleza que los del resto de terapias intraarticulares, como son la infección, sangrado, molestias, inflamación, una exacerbación transitoria de la rigidez articular... Así, la frecuencia de los mismos sería similar a la de los eventos adversos ocasionados por el ácido hialurónico intraarticular <sup>(10)</sup>.

Por otro lado, bastantes estudios han comparado los efectos adversos del plasma rico en plaquetas bajo en leucocitos frente al rico en leucocitos. Así, el plasma rico en leucocitos se ha asociado con una mayor respuesta inflamatoria y con una mayor pérdida de sinoviocitos <sup>(22)</sup>. En 2016 Brawn et al. señalaron que PRP rico en leucocitos aumentaba la muerte celular y la expresión de marcadores proinflamatorios como la IL-1 $\beta$ , la IL-6, el interferón gamma, y el TNF- $\alpha$ . En 2014, Roman-Blas et al. también comprobaron que existía una correlación entre los leucocitos y la presencia de metaloproteinasa 9 y de IL-1 $\beta$ , que se encargan de degradar la matriz extracelular y el cartílago <sup>(20)</sup>.

En conclusión, las inyecciones de PRP se recomendarían en pacientes jóvenes con artrosis de rodilla leve o moderada (grados de Kellgren-Lawrence I-III). Dado su mayor eficacia y menor incidencia de eventos adversos, el plasma a utilizar debería ser preferiblemente bajo en leucocitos.

El procedimiento consistiría en extraer 15mL de sangre venosa del paciente y centrifugarla durante 5 minutos obteniendo entre 4 y 6 mL de plasma rico en plaquetas (Anexo 2). No existe consenso sobre la frecuencia de las inyecciones, pero normalmente se administran un total de 3 inyecciones cada 3 semanas. Si tras la segunda inyección el paciente no observa mejoría alguna se recomienda suspender el tratamiento <sup>(2)</sup>.

Actualmente también se administran inyecciones de ácido hialurónico y plasma rico en plaquetas de forma conjunta, con la ventaja de sumar los efectos que posee el ácido hialurónico sobre la mecánica de la articulación <sup>(2)</sup>.

## 7. CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES

### 7.1. HISTORIA

En los años 60, el estudio de las células madre mesenquimales cobró interés en el campo de la medicina regenerativa dada su capacidad intrínseca de diferenciarse en distintas líneas celulares así como por sus propiedades inmunomoduladoras. De esta forma, su aplicación para el tratamiento de la osteoartritis surgió inicialmente gracias a su capacidad de diferenciarse tanto en condrocitos como en osteoblastos <sup>(2)</sup>.

Así, el primer estudio sobre el empleo de células madre mesenquimales para el tratamiento de la osteoartritis fue publicado en 2002 por Wakitani et al., quienes administraron células madre mesenquimales procedentes de médula ósea a pacientes con osteoartritis que previamente habían sido sometidos a una osteotomía tibial, encontrando signos inequívocos de regeneración del cartílago articular que no estaban presentes en el grupo control <sup>(30)</sup>.

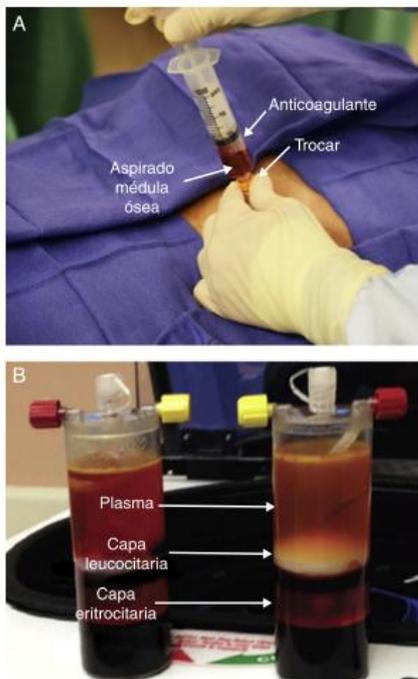
### 7.2. MECANISMO DE ACCIÓN

Entre las propiedades de las células madre mesenquimales, destacan su función paracrina y sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias. Así, actúan suprimiendo la proliferación de los linfocitos T presentes en la articulación e inhibiendo la expresión de antígenos de HLA clase II, además de aumentando la expresión de citoquinas antiinflamatorias. También producirían un aumento de citoquinas anabólicas que conllevarían la activación de condrocitos senescentes presentes en la articulación

(31). Por otro lado, la administración de células madre también ayudaría a regenerar los proteoglicanos y el cartílago hialino, disminuyendo por tanto la fricción en la articulación. Estas propiedades de las células madre mesenquimales serían de especial utilidad en el cartílago, el cual presenta una escasa capacidad de regeneración debido a su menor vascularización (2).

Las células madre mesenquimales pueden aislarse de distintos tejidos, como son la médula ósea, el tejido adiposo, la membrana sinovial o el cordón umbilical (2). Varios autores han señalado que el número necesario de células madre mesenquimales para obtener beneficios sobre el cartílago tendría que ser de al menos  $1 \times 10^7$  (32).

La médula ósea ha sido hasta ahora la fuente más utilizada para la obtención de células madre, consistiendo la técnica en la inserción de un trocar en el hueso iliaco a través del cual se obtienen aspirados de 5mm. La expansión de las células procedentes de la médula ósea puede realizarse mediante cultivos enriquecidos con distintos factores de crecimiento que favorecen la diferenciación de las células madre hacia distintas líneas celulares o bien mediante la concentración de aspirados medulares (BMAC). Éstos últimos, pese a presentar la ventaja de necesitar una mínima manipulación, necesita un volumen de al menos 60ml de aspirado medular para obtener una concentración adecuada de células madre (33).



Célula adulta deseada	Medio de cultivo
Condrocito	Ácido ascórbico, BMP-6-7, TGF-β3, dexametasona, insulina, IGF-1, FGF
Osteoblasto	Ácido ascórbico, BMP-2, dexametasona, 1,25-OH vitamina D3
Adipocito	Dexametasona, metilxantina de isobutilo, indometacina, insulina, tiazolidinediona.

En los últimos años ha cobrado especial interés el uso de células madre autólogas procedentes de tejido adiposo dada su fácil obtención y cultivo <sup>(34)</sup>. El aspirado procedente de tejido adiposo sería algo menos celular, y las células madre obtenidas del mismo tendrían una capacidad osteogénica y condrogénica más reducida, tendiendo su diferenciación principalmente hacia el tejido muscular. Sin embargo, con el adecuado medio de cultivo, sí que son capaces de diferenciarse hacia tejido condral. Su obtención consta de un proceso de digestión enzimática seguido de un centrifugado, del que se obtiene la fracción vascular estromal, que es posteriormente expandida en cultivo <sup>(33)</sup>.

Por otro lado, el tejido sinovial sería el que contendría un mayor número de células por ml de tejido aspirado, además, éstas tendrían un mayor potencial adipogénico y condrogénico que las derivadas de la médula ósea <sup>(33)</sup>.

### 7.3. Eficacia

Existen múltiples estudios en modelos animales que han mostrado la capacidad regenerativa de las células madre mesenquimales, así Al Faqeh et al. publicaron en 2012 un estudio realizado en ovejas con osteoartritis inducida quirúrgicamente, concluyendo que la administración de una única inyección de células madre mesenquimales autólogas cultivadas en un medio condrogénico retardaría la progresión de la osteoartritis en ovejas <sup>(35)</sup>.

En 2013, Orozco et al. llevaron a cabo un estudio con 12 pacientes con osteoartritis de rodilla que no habían mejorado con tratamiento conservador, administrándoles células madre mesenquimales derivadas de médula ósea que habían sido expandidas en medio de cultivo. De esta manera, observaron que los pacientes presentaban una mejoría del dolor y de la función de la articulación, así como de la calidad del cartílago, lo que fue objetivado mediante la realización de resonancias magnéticas <sup>(36)</sup>. Centeno et al. también emplearon células expandidas derivadas de médula ósea, objetivando un mayor rango de movimientos y un aumento del volumen de los meniscos, así como una mejoría en la escala EVA <sup>(2)</sup>.

Otros autores han estudiado los concentrados de aspirado de médula ósea (BMAC) dada su ventaja de requerir una mínima manipulación para poder ser implantados. Así, Kim et al. administraron inyecciones compuestas por BMAC y tejido adiposo para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, observando mejoras en las escalas de dolor y función de la articulación. También señalaron que los pacientes con artritis de bajo grado (Kellgren-Lawrence I-II) presentaban mejorías significativamente superiores que aquellos que tenían artrosis más avanzadas, por otro lado, encontraron peores resultados en los pacientes con malalineamiento de la articulación <sup>(32)</sup>. En 2014, Centeno et al. compararon pacientes con osteoartritis de rodilla tratados con inyecciones de BMAC con y sin la adición de tejido adiposo, encontrando mejorías a los

10 meses en ambos grupos pero no objetivando diferencias significativamente estadísticas entre ambas técnicas <sup>(37)</sup>.

Sin embargo, en 2016 Saphiro et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo, con ciego simple en 25 pacientes con osteoartritis de rodilla bilateral, a los que administraron una inyección de BMAC combinado con plasma bajo en plaquetas en una rodilla y una solución salina en la otra rodilla. Al comparar los resultados, encontraron mejorías significativas en la escala EVA en ambas rodillas a la semana, tres meses y seis meses de seguimiento. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre el alivio del dolor entre la rodilla tratada con células madre y la tratada con placebo <sup>(38)</sup>.

Hasta el momento, se han publicado pocos estudios sobre el uso de células madre derivadas del tejido adiposo (AD-MSCs). Así, en 2018 Lee et al. publicaron un estudio de fase IIb, prospectivo, aleatorizado, con doble ciego en el que comparaban la administración de una única inyección de células madre derivadas de tejido adiposo en 12 pacientes con osteoartritis de rodilla frente a la administración de una inyección de suero salino en otros 12 pacientes. Con este estudio objetivaron una mejoría significativa del dolor y de la función de la articulación a los 6 meses (escalas EVA y WOMAC), mientras que en el grupo control no existían mejorías significativas. También compararon el estado del cartílago mediante la realización resonancias magnéticas, observando un mayor deterioro en el grupo control a los 6 meses mientras que en el grupo que había recibido las células madre, el cartílago permanecía sin cambios. Por otro lado, no observaron efectos adversos destacables <sup>(39)</sup>.

También en 2018, Freitag et al. llevaron a cabo un estudio aleatorizado y controlado en el que comparaban la administración de una sola inyección de AD-MSCs frente a la administración de dos inyecciones en otro grupo (una al comienzo del estudio y otra a los 6 meses), y un grupo control que era tratado únicamente de forma conservadora. De esta manera, encontraron una mejoría del dolor y la funcionalidad significativas en los grupos que habían recibido el tratamiento respecto al grupo control y a las puntuaciones al comienzo del estudio en las escalas NPRS, WOMAC y KOOS. También realizaron resonancias magnéticas, observando una estabilización de la enfermedad en ambos grupos tratados, siendo ésta algo mayor en el grupo que recibió el protocolo de dos inyecciones. Por otro lado, los efectos adversos observados eran de poca entidad (inflamación o dolor tras la inyección), siendo algo más frecuentes al realizar la segunda inyección <sup>(31)</sup>.

En 2017 Russo et al. publicaron otro estudio donde concluían que las células madre derivadas de tejido adiposo eran una opción segura como tratamiento adyuvante en pacientes con osteoartritis de rodilla. Los pacientes mejoraron clínicamente respecto al comienzo del estudio, pero no se podía atribuir esta mejora a las AD-MSCs dado que el 80% de los pacientes habían sido intervenidos quirúrgicamente. En 2018 publicaron una actualización sobre este estudio, señalando que en los 3 años de seguimiento no habían aparecido efectos adversos <sup>(34)</sup>.

En 2018, Ha et al. publicaron una revisión sistemática que comprendía 17 estudios que estudiaban el empleo de células madre mesenquimales en la osteoartritis de rodilla, concluyendo que sí que existía una mejoría clínica tras la administración de células madre mesenquimales a corto plazo, mientras que, al estudiar los efectos sobre la reparación del cartilago, los resultados no eran concluyentes. Así, se encontraron con bastantes limitaciones a la hora de realizar esta revisión sistemática, como es un escaso periodo de seguimiento en la mayoría de los estudios, el uso de distintas poblaciones de células madre (procedentes de médula ósea, tejido adiposo...), distintos métodos de implantación de las células madre o el empleo adyuvante de otras técnicas como son administración de PRP o la realización de una osteotomía tibial alta, que podrían afectar a los resultados finales por aportar mejorías clínicas por sí solas en la osteoartritis de rodilla <sup>(40)</sup>.

En 2018 Bastos et al. compararon la administración de BMASC frente a su administración conjunta con plasma rico en plaquetas. De esta manera, objetivaron una mejoría clínica en ambos grupos (en la escala KOOS) sin evidenciarse diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que el tratamiento conjunto con PRP no sería superior a la administración de BMASC en solitario <sup>(41)</sup>.

Por otro lado, el uso de células madre mesenquimales en otras articulaciones distintas a la rodilla no ha sido apenas estudiado. Respecto a la cadera, en 2018 Rodríguez-Fontán et al. publicaron en 2018 un estudio de cohortes donde analizaron la administración de una única dosis de BMAC en pacientes con osteoartritis de cadera y rodilla. Así, los pacientes presentaron una mejoría significativa en la escala WOMAC para las dos articulaciones en el primer seguimiento a los 6 meses que se mantuvo a lo largo de todo el estudio (24 meses). Los efectos adversos objetivados en este estudio eran de poca entidad <sup>(42)</sup>.

En 2019, Dall'Oca et al. realizaron un estudio en el que administraron células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo a 6 pacientes con osteoartritis de cadera en fases iniciales. Así, objetivaron una mejora significativa de las escalas clínicas empleadas a los 6 meses (EVA, WOMAC Y HHS), así como la ausencia de eventos adversos exceptuando un paciente que presentó un hematoma abdominal como resultado de la extracción del tejido adiposo <sup>(43)</sup>.

En un case report de 2019, Freitag et al. administraron células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo a un paciente con osteoartritis avanzada de la articulación acromioclavicular que no había mejorado con tratamiento conservador. Así, el paciente mostró una mejora del dolor, así como de la funcionalidad de la articulación durante el seguimiento (18 meses). Por otro lado, a los 12 meses se le repitió una resonancia magnética, que mostraba la desaparición de la sinovitis y del edema subcondral que presentaba a lo comienzo del estudio. No se objetivaron reacciones adversas de importancia <sup>(44)</sup>.

En 2017, Freeman et al. llevaron a cabo un estudio en 102 pacientes con osteoartritis glenohumeral y/o rotura del manguito rotador a los que administraron

células madre mesenquimales derivadas de médula ósea. De esta manera, objetivaron una mejoría del dolor y la función de la articulación un mes tras la administración del tratamiento, prologándose esta mejoría hasta el último seguimiento a los 2 años. No encontraron diferencias significativas al comparar los resultados por sexo, edad, IMC o el tipo de hombro doloroso. Tampoco encontraron efectos adversos significativos <sup>(45)</sup>.

Por otro lado, hay que señalar que algunos factores podrían influenciar la eficacia de la terapia con células madre mesenquimales. Así, además del grado de gravedad de la osteoartritis, los autores han señalado la edad del paciente como un factor que hay que tener en cuenta. Existen varios estudios que han demostrado que las células madre mesenquimales procedentes de pacientes mayores tendrían un potencial proliferativo disminuido, una menor capacidad migratoria, así como una senescencia y apoptosis aceleradas <sup>(46)</sup>.

#### 7.4. Efectos adversos

Los efectos adversos objetivados tras la administración de células madre mesenquimales suelen ser transitorios y de poca entidad. En 2013, se publicó una revisión sistemática que estudió la seguridad de la administración de BMASC, encontrando una tasa de eventos adversos del 3.1%, siendo los más frecuentes un aumento del dolor e inflamación transitorios tras la inyección y no objetivándose eventos adversos importantes <sup>(2, 30)</sup>.

Existen algunas teorías que señalaban que la administración de células madre alogénicas podría entrañar algún riesgo carcinogénico, estas teorías se apoyaban en el hecho de que son células multipotenciales que tendrían la capacidad de producir una regeneración celular incontrolada al poder diferenciarse en distintas líneas celulares. Sin embargo, este hecho no ha sido probado y actualmente se consideran una opción segura para el tratamiento de la osteoartritis. Algunos autores también señalaban que podían dar lugar a una enfermedad injerto contra huésped pero hoy en día no se ha objetivado ningún caso <sup>(2,31)</sup>.

Por tanto, la terapia con células madre mesenquimales podría ser de utilidad en la osteoartritis de rodilla y cadera, especialmente en estadios iniciales (grados de Kellgren-Lawrence I-II) y en pacientes jóvenes, sin trastornos del alineamiento de la articulación. Sin embargo, la evidencia de la que disponemos es limitada, ya que los estudios realizados al respecto tienen importantes limitaciones estadísticas como es la falta de aleatorización, la ausencia de grupo placebo, tamaños muestrales bastantes reducidos o el empleo concomitante de técnicas quirúrgicas que podrían mejorar por sí solas la clínica de los pacientes.

Así, actualmente no hay consenso alguno sobre cuál sería la dosis ideal, la frecuencia y el número de las inyecciones o incluso sobre el método idóneo de obtención de las células madre mesenquimales.

## 8. DISCUSIÓN Y RECOMENDACIONES

La osteoartritis es una patología que afecta hoy en día a más de 250 millones de personas en todo el mundo y se ha convertido en un problema sociosanitario dado el deterioro funcional, el dolor crónico y la discapacidad que acarrea, así como por los gastos sanitarios y sociales que conlleva. La tendencia en los años venideros es que su prevalencia aumente debido al envejecimiento de la población y al aumento exponencial de la obesidad.

De esta forma, se trata de una entidad progresiva, degenerativa y multifactorial, en la que participan distintos factores como los traumatismos sobre la articulación, la presencia de mediadores inflamatorios, desórdenes metabólicos... Todo ello conlleva la inflamación de la articulación, una pérdida gradual del cartílago, la formación de osteofitos y el remodelado del hueso subcondral.

Existen distintos factores de riesgo para el desarrollo de la osteoartritis. Algunos de ellos como la edad, la raza, el sexo o la susceptibilidad genética no son modificables, mientras que otros factores como el peso del paciente y la actividad física sí que se pueden modificar.

Así, el primer escalón en el manejo de la osteoartritis consiste en la actuación sobre estos factores de riesgo modificables. De esta forma, la inactividad y desuso de la articulación son perjudiciales para la misma, favoreciendo el adelgazamiento del cartílago y la disminución de la concentración de glucosaminoglicano en la articulación.<sup>(5)</sup>

Por ello se recomienda la realización de ejercicio de intensidad ligera/moderada, adecuado a las características, las preferencias y la tolerancia del paciente, evitando actividades que conlleven un alto impacto sobre la articulación. Así, el ejercicio reduciría el dolor y mejoraría la calidad de vida del paciente, además de mejorar la funcionalidad de la articulación<sup>(5)</sup>.

Otra actuación inicial sería conseguir que el paciente pierda peso si tiene sobrepeso, debido al efecto deletéreo que tiene la obesidad sobre la articulación. De esta manera, además del efecto mecánico que ejerce el exceso de peso sobre la articulación, también estarían implicados mecanismos moleculares como son las citoquinas proinflamatorias producidas por el tejido adiposo, que estarían aumentadas en los pacientes obesos. De esta forma, dado que las rodillas soportan entre 3 y 5 veces el peso corporal, un pequeño cambio en el peso corporal representa una variación importante de las fuerzas que actúan sobre la articulación. Así, la pérdida de un kilogramo de peso supondría una disminución del 10% del riesgo de desarrollar osteoartritis<sup>(5)</sup>.

El segundo paso en el tratamiento de la osteoartritis sería la administración de fármacos vía oral, siendo los más empleados los AINES y el paracetamol. Hay que tener en cuenta que la mayor parte de los pacientes con osteoartritis son mayores y muchos de ellos son pluripatológicos, por lo que habrá que ser especialmente vigilante ante la aparición de interacciones farmacológicas o de efectos adversos <sup>(5)</sup>.

Así, habrá que tener bastante precaución en lo que respecta al uso crónico de estos fármacos dado sus posibles efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales, renales y hematológicos. También se podría considerar el uso de AINES tópicos, que tendrían un perfil más seguro pero una eficacia algo inferior a los sistémicos <sup>(5)</sup>.

En el caso de que las medidas higiénicas y la administración de analgésicos orales no consigan controlar el dolor de la articulación, se puede plantear el empleo de técnicas intraarticulares como alternativa a la realización de una artroplastia total de rodilla.

En primer lugar, disponemos de los corticoides intraarticulares, que se administran desde hace bastantes años para el tratamiento la osteoartritis de rodilla gracias a su gran potencia antiinflamatoria, proporcionando un importante alivio del dolor a corto plazo.

Así, podemos recomendar su administración en pacientes con osteoartritis de rodilla y cadera leve/ moderada que presenten una reagudización de su enfermedad. De manera preferente, utilizaríamos Triamcinolona gracias a su peor solubilidad, especialmente en pacientes diabéticos para evitar una posible hipoglucemia como consecuencia de la administración de corticoides.

La dosis ideal sería de 40mg, la técnica se realizaría preferiblemente de manera ecoguiada y limitando el uso de anestésico local, que en caso de emplearse debería ser ropivacaína. Así, la inyección intraarticular de Triamcinolona 40mg se administraría una vez cada 3 meses durante un máximo de 2 años, con el objetivo de evitar la posible condrotoxicidad que puede conllevar el uso reiterado de corticoides intraarticulares.

Si el paciente no responde con la segunda inyección, es decir, a los 3 meses del comienzo del tratamiento, habrá que suspender el mismo y plantear el empleo de otra terapia distinta.

Otra opción sería la administración de ácido hialurónico de forma intraarticular, que proporcionaría un alivio del dolor y una mejora de la funcionalidad de la articulación a medio y largo plazo gracias a sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y lubricantes, todo ello con un perfil de seguridad muy favorable. Su uso estaría especialmente indicado en pacientes con osteoartritis de rodilla leve/moderada que no hayan respondido a fármacos orales o que no los toleren.

Actualmente disponemos de distintas formulaciones de ácido hialurónico que se diferencian en su método de obtención, en su peso molecular y en su ingrediente activo. Entre estas formulaciones, preferiremos aquellas que tengan un mayor peso molecular por su mayor eficacia y aquellas de origen no aviar para evitar posibles reacciones anafilácticas en alérgicos a las proteínas aviares y del huevo.

En los últimos años, han surgido terapias biológicas que además de proporcionar alivio, buscan modificar la progresión de la osteoartritis. Entre ellas, disponemos del plasma rico en plaquetas (PRP), cuyas propiedades antiinflamatorias y regenerativas mejorarían la función de la articulación y proporcionarían un alivio del dolor a largo plazo, siendo su efecto más prolongado que el del ácido hialurónico, siendo su perfil de seguridad similar a este último. Aunque algunos estudios han señalado que el PRP sería también más eficaz que el HA a medio plazo, la evidencia disponible no es suficiente para considerarlo como tal.

La administración de plasma rico en plaquetas estaría especialmente indicada en pacientes jóvenes que presenten artrosis leve-moderada. La formulación escogida debería ser preferiblemente de PRP bajo en leucocitos (LP-PRP) por su mayor eficacia y su menor incidencia de eventos adversos, y se administrarían un total de 3 inyecciones cada 3 semanas. También podría considerarse la inyección conjunta de ácido hialurónico y plasma rico en plaquetas.

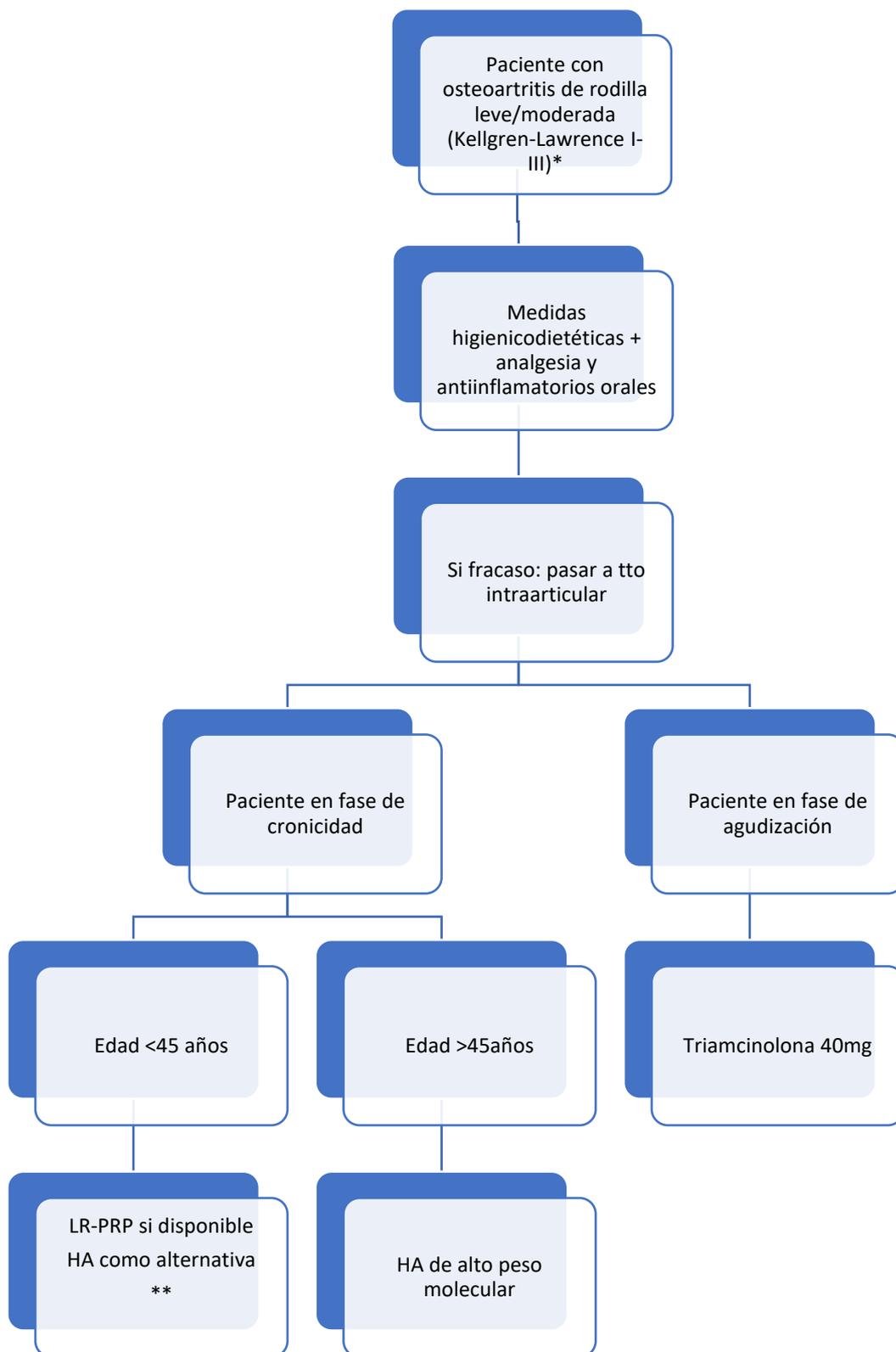
Por último, otra de las terapias biológicas de las que disponemos consiste en la administración de células madre mesenquimales autólogas. Debido al desarrollo más reciente de esta terapia, la evidencia de la que disponemos es bastante más limitada, por lo que sería necesaria la realización de adicionales estudios aleatorizados y controlados con el fin de conocer con exactitud su eficacia y la dosis o el método de obtención idóneos.

Sin embargo, la evidencia de la que disponemos actualmente sugiere que las propiedades regenerativas, antiinflamatorias e inmunomoduladoras de las células madre mesenquimales podrían proporcionar un alivio del dolor, una mejora de la funcionalidad e incluso una estabilización del deterioro radiológico, especialmente en pacientes jóvenes con osteoartritis leve/moderada de rodilla o cadera.

## 9. CONCLUSIONES

Por tanto, podemos concluir que no existen unas indicaciones claras para elegir una técnica u otra en el tratamiento de la osteoartritis, de forma que sería necesario realizar estudios adicionales para establecer una serie de recomendaciones claras. De esta manera, actualmente la elección de una técnica u otra dependerá de varios factores, como son las características del propio paciente, en especial su edad, el grado de deterioro de la articulación o si se encuentra en una fase de agudización o no de la osteoartritis, así como del propio criterio del facultativo.

A continuación, procedemos a plantear un algoritmo de actuación para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, dado que se trata de la articulación más estudiada, de acuerdo a la información que hemos recogido en esta revisión bibliográfica.



\*Si artrosis grado IV considerar tratamiento quirúrgico

\*\* En pacientes jóvenes, considerar MSC si fracaso de PRP y HA

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Martin SD, Conaway WK, Lei P. Use of Intra-Articular Corticosteroids in Orthopaedics. *J Bone Jt Surg* [Internet]. 2018;100(10):885–91. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00004623-201805160-00016>
2. Levy DM, Petersen KA, Scalley Vaught M, Christian DR, Cole BJ. Injections for Knee Osteoarthritis: Corticosteroids, Viscosupplementation, Platelet-Rich Plasma, and Autologous Stem Cells. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2018;34(5):1730–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.02.022>
3. Richards MM, Maxwell JS, Weng L, Mathew G, Goltzarian J. Inflammatories to Products of Regenerative Medicine. 2017;44(2):101–8.
4. Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Poiraudou S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(3):184–9.
5. Mora JC, Przkora R, Cruz-almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. 2018;2189–96.
6. Tian K, Cheng H, Zhang J, Chen K. Intra-articular injection of methylprednisolone for reducing pain in knee osteoarthritis. *Med (United States)*. 2018;97(15).
7. Lai WC, Arshi A, Wang D, Seeger LL, Motamedi K, Levine BD, et al. Efficacy of intraarticular corticosteroid hip injections for osteoarthritis and subsequent surgery. *Skeletal Radiol*. 2018;47(12):1635–40.
8. Wang W, Shi M, Zhou C, Shi Z, Cai X, Lin T, et al. Effectiveness of corticosteroid injections in adhesive capsulitis of shoulder. *Med (United States)*. 2017;96(28).
9. Cook T, Lowe CM, Maybury M, Lewis JS. Are corticosteroid injections more beneficial than anaesthetic injections alone in the management of rotator cuff-related shoulder pain? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2018;52(8):497–504.
10. Nguyen C, Rannou F. The safety of intra-articular injections for the treatment of knee osteoarthritis: a critical narrative review. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2017;16(8):897–902. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2017.1344211>
11. Johal H, Devji T, Schemitsch EH, Bhandari M. Viscosupplementation in knee osteoarthritis: Evidence revisited. *JBJS Rev*. 2016;4(4):1–11.
12. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018;48(2):168–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>
13. Evaniew N, Simunovic N, Karlsson J. Cochrane in CORR®: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(7):2028–34.
14. van der Weegen W, Wullems JA, Bos E, Noten H, van Drumpt RAM. No Difference Between Intra-Articular Injection of Hyaluronic Acid and Placebo for Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *J Arthroplasty* [Internet]. 2015;30(5):754–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arth.2014.12.012>

15. Bisicchia S. Hyaluronic acid vs corticosteroids in symptomatic knee osteoarthritis: a mini-review of the literature. *Clin Cases Miner Bone Metab* [Internet]. 2017;14(2):182. Available from: <https://www.ccmbm.com/common/php/portiere.php?ID=761d5931f7e86e3f3bbd3650fb912ee0>
16. Zhang B, Thayaparan A, Horner N, Bedi A, Alolabi B, Khan M. Outcomes of hyaluronic acid injections for glenohumeral osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Shoulder Elb Surg* [Internet]. 2018;(2018). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jse.2018.09.011>
17. Iturriaga V, Bornhardt T, Manterola C, Brebi P. Effect of hyaluronic acid on the regulation of inflammatory mediators in osteoarthritis of the temporomandibular joint: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2017;46(5):590–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2017.01.014>
18. Ayhan E. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop* [Internet]. 2014;5(3):351. Available from: <http://www.wjgnet.com/2218-5836/full/v5/i3/351.htm>
19. Huang, Y., Liu, X., Xu X et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma, hyaluronic acid or corticosteroids for knee osteoarthritis A prospective randomized controlled study. *Orthopade*. 2019;
20. Southworth TM, Naveen NB, Tauro TM, Leong NL, Cole BJ. The Use of Platelet-Rich Plasma in Symptomatic Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2019;32(1):37–45.
21. Fice MP, Miller JC, Christian R, Hannon CP, Smyth N, Murawski CD, et al. The Role of Platelet-Rich Plasma in Cartilage Pathology: An Updated Systematic Review of the Basic Science Evidence. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2019;1–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.10.125>
22. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2016;32(3):495–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>
23. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2017;33(3):659–670.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.024>
24. Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, Yeh ML, Renn JH. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2019;35(1):106–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.06.035>
25. Annaniemi JA, Pere J, Giordano S. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for Knee Osteoarthritis: A Propensity-Score Analysis. *Scand J Surg*. 2018;
26. Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: Results at 5 Years of a Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med* [Internet]. 2018;036354651881453. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545242%0Ahttp://journals.sagepub.com/doi/>

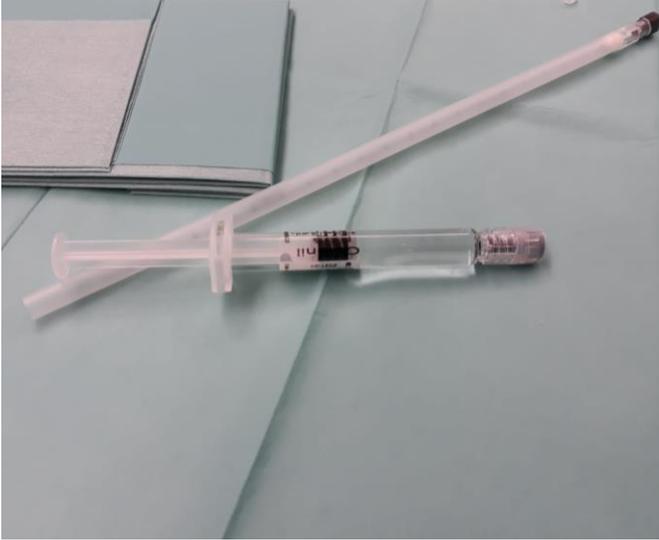
10.1177/0363546518814532

27. Schneider A, Burr R, Garbis N, Salazar D. Platelet-rich plasma and the shoulder: clinical indications and outcomes. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(4):593–7.
28. Ye Y, Zhou X, Mao S, Zhang J, Lin B. Platelet rich plasma versus hyaluronic acid in patients with hip osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2018;53:279–87.
29. Haigler MC, Abdulrehman E, Siddappa S, Kishore R, Padilla M, Enciso R. Use of platelet-rich plasma, platelet-rich growth factor with arthrocentesis or arthroscopy to treat temporomandibular joint osteoarthritis: Systematic review with meta-analyses. *J Am Dent Assoc [Internet]*. 2018;149(11):940–952.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.07.025>
30. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. 2002!Human autologous culture expanded bone marrow-mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthr Cartil*. 2002;10(3):199–206.
31. Freitag J, Bates D, Wickham J, Shah K, Huguenin L, Tenen A, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Regen Med [Internet]*. 2019;rme-2018-0161. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/rme-2018-0161>
32. Kim J Do, Lee GW, Jung GH, Kim CK, Kim T, Park JH, et al. Clinical outcome of autologous bone marrow aspirates concentrate (BMAC) injection in degenerative arthritis of the knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014;24(8):1505–11.
33. Rodriguez-fontan F, Chahla J, Piuze NS, Payne K, Muschler GF, Laprade RF, et al. *Revista latinoamericana de cirugía ortopédica cartilago articular*. 2016;1(2):66–76.
34. Zorzi C, Piovan G, Bonetti S, Screpis D, Russo A, Di Donato SL. Autologous micro-fragmented adipose tissue for the treatment of diffuse degenerative knee osteoarthritis: an update at 3 year follow-up. *J Exp Orthop*. 2018;5(1).
35. Al Faqeh H, Nor Hamdan BM, Chen HC, Aminuddin BS, Ruszymah BHI. The potential of intra-articular injection of chondrogenic-induced bone marrow stem cells to retard the progression of osteoarthritis in a sheep model. *Exp Gerontol [Internet]*. 2012;47(6):458–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2012.03.018>
36. Orozco L, Munar A, Soler R, Alberca M, Soler F, Huguet M, et al. Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: A pilot study. *Transplantation*. 2013;95(12):1535–41.
37. Centeno C, Pitts J, Al-Sayegh H, Freeman M. Efficacy of Autologous Bone Marrow Concentrate for Knee Osteoarthritis with and without Adipose Graft. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1–9.
38. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, Connor MIO, Prospective A, et al. The American Journal of Sports Medicine P < P Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. 2016;
39. Lee W-S, Kim HJ, Kim K-I, Kim GB, Jin W. Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stem Cells Transl Med [Internet]*. 2019;1–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/sctm.18-0122>

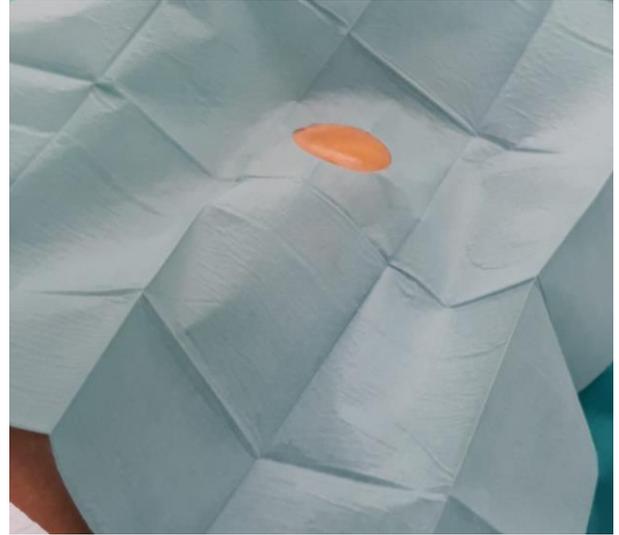
40. Ha CW, Park YB, Kim SH, Lee HJ. Intra-articular Mesenchymal Stem Cells in Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Clinical Outcomes and Evidence of Cartilage Repair. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2019;35(1):277–288.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2018.07.028>
41. Bastos R, Mathias M, Andrade R, Bastos R, Balduino A, Schott V, et al. Intra-articular injections of expanded mesenchymal stem cells with and without addition of platelet-rich plasma are safe and effective for knee osteoarthritis. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2018;26(11):3342–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-018-4883-9>
42. Rodriguez-Fontan F, Piuze NS, Kraeutler MJ, Pascual-Garrido C. Early Clinical Outcomes of Intra-Articular Injections of Bone Marrow Aspirate Concentrate for the Treatment of Early Osteoarthritis of the Hip and Knee: A Cohort Study. *PM R* [Internet]. 2018;10(12):1353–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2018.05.016>
43. Dall’Oca C, Breda S, Elena N, Valentini R, Samaila EM, Magnan B. Mesenchymal Stem Cells injection in hip osteoarthritis: preliminary results. *Acta Biomed*. 2019;90(1S):75–80.
44. Freitag J, Li D, Wickham J, Shah K, Tenen A. Effect of autologous adipose-derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of a post-traumatic chondral defect of the knee. *BMJ Case Rep*. 2017;2017.
45. Freeman M, Bashir J, Goodyear S, Centeno C, Al-Sayegh H. A prospective multi-site registry study of a specific protocol of autologous bone marrow concentrate for the treatment of shoulder rotator cuff tears and osteoarthritis. *J Pain Res*. 2015;269.
46. Sekiya I, Rodeo SA, Stolzing A, Atesok K, Ochi M, Fu FH. Stem cells in degenerative orthopaedic pathologies: effects of aging on therapeutic potential. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc*. 2015;25(2):626–36.

## 11. ANEXOS

### ANEXO 1: TÉCNICA DE INFILTRACIÓN CON ÁCIDO HIALURÓNICO



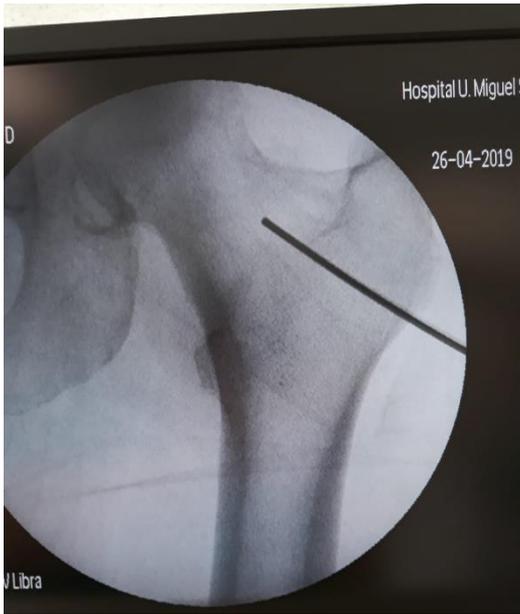
**Figura 1.** Preparación del material necesario para la infiltración



**Figura 2.** Preparación del campo quirúrgico



**Figura 3.** Inyección de solución anestésica



**Figuras 4 y 5.** Inyección radioguiada de ácido hialurónico

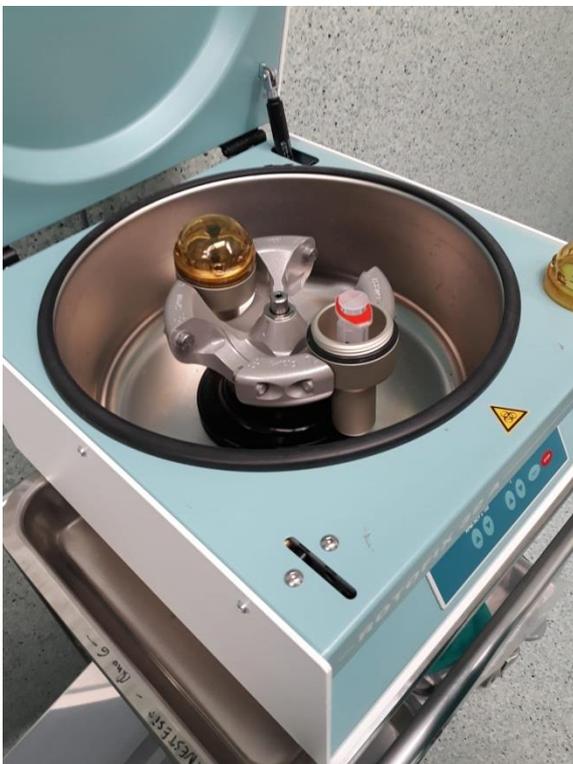
## ANEXO 2: Técnica de infiltración con PRP



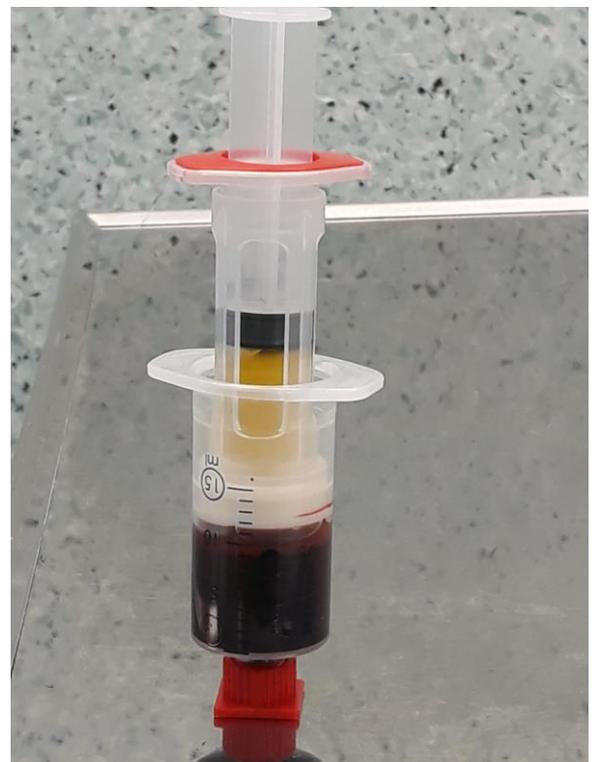
**Figura 6.** Extracción de sangre periférica del paciente



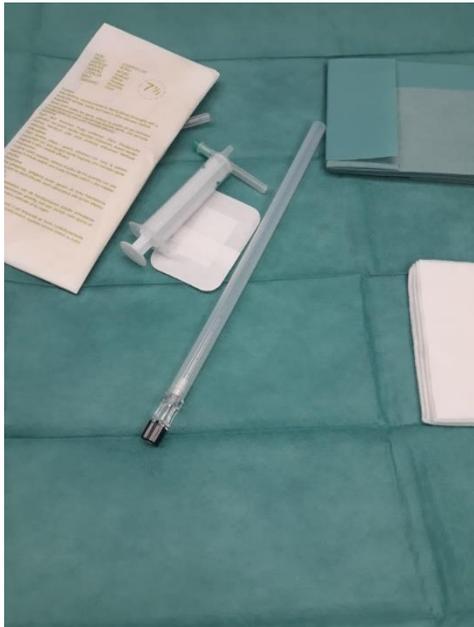
**Figura 7.** Volumen de sangre extraído (15ml)



**Figura 8.** Centrifugadora



**Figura 9.** Volumen de plasma obtenido tras centrifugado (5ml)



**Figura 10.** Materiales necesarios para la infiltración



**Figura 11.** Preparación del campo



**Figura 12.** Inyección de solución anestésica



**Figuras 13 y 14.** Inyección radioguiada del plasma obtenido