

**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication****Título / Title:**

El papel de la radioterapia a dosis bajas en el manejo del dolor artrósico: revisión bibliográfica / The role of low dose radiotherapy in the management of arthritiatic pain: literature review

Autores / Authors:

Elena Oliver García, Elena Cañadillas Sánchez, Jacobo Yáñez Merino, Cilia Peralta Ginés, Pilar del Río Martínez, Eva Palero Díaz

DOI: [10.20986/resed.2025.4105/2023](https://doi.org/10.20986/resed.2025.4105/2023)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Oliver García Elena, Cañadillas Sánchez Elena, Yáñez Merino Jacobo, Peralta Ginés Cilia, del Río Martínez Pilar , Palero Díaz Eva. El papel de la radioterapia a dosis bajas en el manejo del dolor artrósico: revisión bibliográfica / The role of low dose radiotherapy in the management of arthritiatic pain: literature review. Rev. Soc. Esp. Dolor. 2025. doi: 10.20986/resed.2025.4105/2023.

Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la Revista de la Sociedad Española del Dolor. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de pre-publicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la Revista de la Sociedad Española de Dolor.

**EL PAPEL DE LA RADIOTERAPIA A DOSIS BAJAS EN EL MANEJO DEL DOLOR
ARTRÓSICO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA NARRATIVA**

**THE ROLE OF LOW-DOSE RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF ARTHROSIS
PAIN: NARRATIVE LITERATURE REVIEW**

**Elena Oliver García¹, Elena Cañadillas Sánchez¹, Jacobo Yáñez Merino², Cilia Peralta
Ginés¹, Pilar del Río Martínez¹ y Eva Palero Díaz¹**

*1Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España. 2Hospital Miguel
Servet. Zaragoza, España*

CORRESPONDENCIA:

Elena Oliver García

al318270@uji.es

Recibido: 25-09-2023

Aceptado: 22-06-2025

RESUMEN

Introducción: La artrosis (OA) es una enfermedad degenerativa que ocasiona cuadros dolorosos con importante limitación funcional. Actualmente, la tasa de éxito terapéutico del tratamiento conservador de la OA es altamente mejorable, lo que favorece el interés por encontrar nuevas terapias eficaces para su manejo. La radioterapia a dosis bajas (RT-DB) se ha utilizado desde hace años para aliviar los síntomas de la OA, sin embargo, en muchos países no se ha extendido su uso debido a la ausencia de una base científica consolidada que apoye su eficacia. Recientemente, se han publicado varios artículos con resultados prometedores respaldados por cierta evidencia científica gracias a diseños aleatorizados y controlados.

Nuestro objetivo es describir los resultados de estas investigaciones, que han analizado la eficacia, seguridad y base patogénica de la RT-DB.

Método: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada en las bases de datos PubMed, Embase y Cochrane. Para describir la eficacia, únicamente se seleccionaron ECA y EO prospectivos.

Resultados: Se observó el poder antiinflamatorio y osteoformador de la RT-DB en un total de 6 investigaciones experimentales. Para evaluar la eficacia se incluyeron 10 estudios, que mostraron resultados positivos, salvo dos ECA que no encontraron diferencias respecto a placebo. En cuanto a la seguridad de esta terapia, parece descartarse la asociación de eventos adversos graves inmediatos.

Conclusiones: Las últimas investigaciones parecen apoyar la hipótesis de que la RT-DB puede resultar eficaz para mitigar la repercusión clínica de la OA, lo cual parece fundamentarse en su efecto antiinflamatorio a nivel del cartílago. Sin embargo, aunque es indiscutible la gran afluencia de ECA en comparación con décadas anteriores, persiste la necesidad de mejorar el diseño metodológico de nuevas investigaciones que se lleven a cabo, fundamentalmente a través de muestras de mayor tamaño, participación multicéntrica y comparación con otras terapias disponibles.

Palabras clave: Artrosis, osteoartritis, radioterapia, dosis bajas, patogenia, dolor.

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease that causes painful conditions with significant functional limitation. Currently, the therapeutic success rate of conservative treatment of OA can be improved, which favors the interest in finding new effective therapies for its management. Low-dose radiotherapy (LD-RT) has been used for years to alleviate the symptoms of OA; however, in many countries this therapy is not widely used due to the absence of a solid scientific basis. Recently, several articles have been published with promising results supported by some scientific evidence thanks to randomized and controlled designs.

Our objective is to describe the results of these recently published investigations, which have analyzed the effectiveness, safety and pathogenic basis of RT-DB.

Methods: A systematic search of the published literature was performed in Pubmed, Embase and Cochrane databases. To describe efficacy, only RCTs and prospective OEs were selected.

Results: The anti-inflammatory and osteoforming power of RT-DB was observed in a total of 6 investigations. To evaluate efficacy, 10 studies were included, all of which showed positive results, except for two RCTs that found no differences with respect to placebo. Regarding the safety of this therapy, the association of immediate serious adverse events seems to be ruled out.

Conclusions: The latest research seems to support the hypothesis that RT-DB may be effective in mitigating the clinical impact of OA, which seems to be based on its anti-inflammatory effect at the cartilage level. However, although the large influx of RCTs compared to previous decades is indisputable, there is still a need to improve the methodological design of new research, mainly through larger sample sizes, multicenter participation and comparison with other available therapies.

Keywords: Osteoarthritis, radiotherapy, low dose, pathogeny, pain.

INTRODUCCIÓN

La artrosis u osteoartritis (OA) se puede definir como una enfermedad que afecta a las articulaciones móviles y que se caracteriza por estrés celular y degradación de la matriz extracelular del cartílago. En las fases iniciales de la enfermedad, se producen alteraciones moleculares basadas en un metabolismo anormal de los tejidos articulares, seguida de alteraciones anatómicas caracterizadas por la degradación del cartílago, del remodelado óseo, formación de osteofitos, inflamación articular y pérdida de la función articular normal. Además, pueden producirse cambios periarticulares a nivel de músculos, nervios, bursas y bolsas de grasa, que contribuirán, junto a la afectación articular, a la expresión de cuadros clínicos dolorosos de difícil manejo que supondrán una pérdida importante de funcionalidad para el individuo que la padece, pudiendo derivar en un grado severo de discapacidad física. Por orden de afectación, la localización más afectada es la rodilla, seguida de manos y cadera (1-3).

A nivel epidemiológico, la OA se considera la enfermedad articular crónica más frecuente y con una prevalencia que va en aumento; tanto es así, que la Organización Mundial de la Salud estima que en el año 2050 la OA afectará a 130 millones de personas a nivel mundial, de los cuales aproximadamente el 30 % presentará discapacidad funcional secundaria (3,4).

El abordaje inicial de la OA puede ser no farmacológico, por ejemplo estableciendo medidas como la pérdida de peso o la fisioterapia, o bien farmacológico, donde los agentes antiinflamatorios han ocupado desde hace décadas un papel protagonista, ya sea por su posología oral o a través de su administración intra o periarticular. Sin embargo, en un porcentaje apreciable de pacientes el rendimiento del tratamiento conservador es escaso y, cuando esto ocurre, una opción es recurrir a la intervención quirúrgica, lo que a corto y a largo plazo se traduce en una serie de complicaciones con un impacto socioeconómico individual y global notable (4,5).

La radioterapia a dosis bajas (RT-DB) se ha empleado en el manejo del dolor musculoesquelético desde hace décadas, especialmente en Europa. Su principal ventaja consiste en que reduce el dolor y la limitación funcional de una manera no invasiva evitando los potenciales efectos secundarios de los fármacos analgésicos o procedimientos quirúrgicos (6). Si bien es cierto que esta técnica no puede considerarse novedosa, pues es aplicada desde el siglo xx, existen diferencias geográficas en su uso en la práctica clínica, lo que ocasiona que sea una gran desconocida para una parte considerable de la sociedad médica. Según una encuesta mundial, la RT-DB en Estados Unidos es empleada en menos del 10 % de las regiones, en contraposición a Alemania, donde es utilizada en más del 85 % (7). La ausencia de un uso generalizado de la RT-DB entre la profesión médica puede explicarse por la creencia de algunos de que las complicaciones son potencialmente graves, principalmente la inducción de procesos neoplásicos derivada de la radiación, no obstante, la dosis radiactiva en una sesión de RT-DB es similar a la creada durante la realización de una exploración radiográfica (8).

La falta de investigación acerca de la patogenia del efecto analgésico y antiinflamatorio de la radioterapia, que explicaría su eficacia en esta enfermedad, ha contribuido también a un gran escepticismo médico para su aplicación (6-8). Se cree que la

radioterapia actúa a nivel del sistema inmunitario con efectos sobre la regulación de la respuesta inflamatoria. Además, se ha descrito que se encuentran implicados mecanismos osteoinmunológicos que afectan a la formación y reabsorción ósea, así como a la adhesión de células inmunitarias infiltrantes a las células endoteliales, lo que puede explicar su efecto analgésico y antiinflamatorio (7,8).

Por otro lado, pese a que desde hace años se han llevado a cabo numerosos estudios que demuestran la eficacia y la seguridad de la RT-DB en pacientes con artrosis u otras afecciones musculoesqueléticas, la mayoría de ellos carecen de validez científica por presentar deficiencias metodológicas, no habiendo adquirido la suficiente fuerza científica para una recomendación generalizada (9,10). Sin embargo, en los últimos años se ha acrecentado el interés por aportar datos prospectivos basados en ensayos aleatorios controlados con placebo que parecen incrementar la evidencia a la hora de analizar la eficacia y seguridad de esta terapia (9-11).

Antecedentes y justificación

Previamente a elaborar este trabajo, realizamos una búsqueda bibliográfica para comprobar la necesidad de una actualización en la información descrita acerca del uso de la RT-DB en el manejo de enfermedades osteoarticulares degenerativas. Así pues, observamos que existían algunas revisiones sistemáticas de interés publicadas en los últimos 10 años. Sin embargo, la mayoría de ellas han quedado obsoletas dada la afluencia de ensayos clínicos que se han publicado recientemente, y que, por tanto, no han podido ser consideradas. Por ello, creemos que una revisión actualizada del tema podría resultar útil a todos los especialistas que intervienen en el manejo del dolor musculoesquelético degenerativo.

OBJETIVOS

El objetivo de esta investigación es revisar y describir la evidencia publicada acerca de la eficacia y seguridad de la radioterapia a dosis bajas (RT-DB) en síndromes musculoesqueléticos y, especialmente, en la artrosis. Paralelamente, se discutirán los

últimos hallazgos publicados acerca de los mecanismos patogénicos de la RT-DB sobre el tejido óseo y el sistema inmune, que fundamentarían su eficacia en los trastornos osteoarticulares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

El presente estudio es una síntesis y lectura crítica de la literatura revisada acerca de la RT-DB en el manejo del dolor artrósico. En la Figura 1 se ilustra un esquema del proceso de búsqueda y selección de los trabajos incluidos para elaborar esta revisión. En primer lugar, se realizó una búsqueda sistemática de los artículos publicados en las bases de datos Pubmed, Embase y Cochrane en los últimos 10 años. Para evaluar la eficacia y seguridad se encontraron más de 500 artículos que contenían las palabras clave objeto de nuestra investigación: “artrosis/osteoartritis”, “radioterapia”, “dosis bajas”, “enfermedades degenerativas”, “dolor”, “patogenia”. De ellos, únicamente 46 se correspondían con el tema a tratar, siendo 16 los estudios que finalmente cumplieron los criterios para ser incluidos en nuestra revisión, 10 sobre eficacia y 6 acerca de los mecanismos patogénicos de la RT-DB.

Criterios de inclusión

Los mecanismos patogénicos de la RT-DB se describieron a través de 6 estudios experimentales.

Para recopilar información acerca de la eficacia y seguridad nos basamos en el formato PICO para elaborar nuestra pregunta objeto de estudio. Una vez obtenidos todos los artículos asociados a nuestra búsqueda, se incluyeron aquellos que cumplían las siguientes condiciones:

- a) *Población*: pacientes adultos con patología articular degenerativa a nivel mundial.
- b) *Intervención*: radioterapia a dosis bajas sobre tejido osteoarticular.

- c) Comparación, siempre que sea posible, con un grupo control en tratamiento con placebo u otras terapias disponibles para manejo del dolor musculoesquelético degenerativo.
- d) Resultados medidos a través de criterios objetivos (parámetros radiológicos, analíticos y fuerza medida por dinamómetro) y/o subjetivos (escalas de valoración del dolor y de funcionalidad articular).
- e) *Diseño del estudio*: ensayo controlado aleatorizado (ECA) con un periodo de seguimiento superior a 3 meses. Si no hay ECA suficientes se incluirán estudios observacionales prospectivos (EO prospectivos), siempre que mantengan suficiente rigurosidad científica.
- f) *Tamaño de la muestra*: no se aplicó ninguna restricción de tamaño muestral.

Así pues, se excluyeron todos aquellos estudios publicados antes de septiembre de 2013, incluyeran pacientes menores de 18 años, siguieran un diseño retrospectivo o tuvieran un periodo de seguimiento inferior a 3 meses.

RESULTADOS

Mecanismos patogénicos de la RT-DB, efecto antiinflamatorio y modulador óseo

La relación entre la exposición a la radiación y la respuesta inmunitaria es compleja y dependiente de varios factores. Uno de ellos es la dosis administrada, de tal forma que, la RT de uso oncológico a dosis altas (> 2 Gy) tiene un efecto proinflamatorio, mientras que, las dosis bajas (0,5-1 Gy), que se emplean en patologías musculoesqueléticas benignas, provocan una respuesta antiinflamatoria. Otro de los factores que determinan el efecto inmunológico de la RT-DB se basa en la radiosensibilidad expresada según el tipo de célula inmunitaria. Un estudio *in vitro* reveló que los monocitos son los más radiorresistentes, mientras que las células B y NK mostraron una alta radiosensibilidad. Por su parte, los linfocitos T se comportaron con una radiosensibilidad moderada (12). Además, se ha visto que los efectos inmunomoduladores podrían modificarse en función del tiempo de exposición (13,14)

(Figura 2).

Lumniczky y cols. destacan una interesante dicotomía en cuanto a la respuesta antiinflamatoria inducida por dosis bajas de radiación. Según informa, la RT-DB tiene efectos antiinflamatorios en personas con afecciones inflamatorias locales, lo que se traduce en una mejoría clínica y funcional. Sin embargo, las observaciones a largo plazo de cohortes expuestas a dosis muy bajas de radiación indican un perfil inmunológico proinflamatorio, lo que podría contribuir a una mayor incidencia de enfermedades crónico-degenerativas con un cierto componente inflamatorio (14).

Una reciente investigación *ex vivo* utilizó cartílago humano para estudiar el poder antiinflamatorio de la RT-DB. Los hallazgos revelaron que la RT-DB, a través de la modulación de la función mitocondrial, provoca una disminución en condrocitos de la expresión del factor proinflamatorio metaloproteinasa de matriz 13 (MMP13), así como un incremento de la expresión de la proteína colágeno tipo 2 (COL2). Ambos han sido definidos como mediadores importantes en el desarrollo del proceso artrósico (15).

Además de las células inmunitarias, muchos otros tipos de células, como los sinoviocitos similares a fibroblastos, los osteoclastos y los osteoblastos, están presentes en la articulación afectada y pueden ser modulados por RT-DB (14-17). Deloch y cols. han desarrollado una de las principales investigaciones que demuestra el efecto positivo sobre el remodelado óseo que representa la RT-DB. En su estudio *in vitro*, se observó un aumento de la relación de expresión génica de la vía OPG/RANK-L a 0,1 y 0,5 Gy y de producción de OPG a 0,5 y 1,0 Gy, lo que se traduce en una estimulación de la osteogénesis inducida por osteoblastos (16,17).

Eficacia y seguridad de la RT-DB en la OA

Para evaluar la eficacia terapéutica de la técnica se incluyeron un total de diez estudios: seis ECA y cuatro EO prospectivos. El 50 % de las investigaciones estudiaron el papel de la RT-DB en pacientes con rizartrrosis, un 30 % en aquellos con gonartrosis y un 10 % evaluó en el mismo estudio la respuesta de pacientes con OA de manos y de rodillas. El 10 % restante lo constituyó un estudio con doble objetivo que incluyó a

pacientes con artrosis y con otras enfermedades musculoesqueléticas de carácter degenerativo. En la Tabla I se muestran los resultados obtenidos en los diez trabajos incluidos.

Sobre el papel de la RT-DB en la OA de manos destacan cuatro ECA y un EO de carácter prospectivo, obteniéndose resultados positivos en todos ellos salvo en uno (18-22). La investigación que concluyó el papel inocuo de esta terapia fue la de Minten y cols. en 2018, apuntando que, en caso de obtener respuesta clínica, esta era inferior al 20 % y carecía de significación (18). Previamente, Kaltenborn y cols. habían publicado un estudio en el que se demostraba la eficacia de la técnica al obtener una mejoría subjetiva del dolor y la funcionalidad articular a corto y largo plazo tras exposición a dosis bajas de RT. Además, en este trabajo se obtuvieron resultados que indicaban una relación directa entre el tamaño del campo irradiado y la eficacia terapéutica. De esta forma, sostenían que si se actúa sobre un campo de tamaño elevado ($> 6 \times 4$ cm), la respuesta clínica será mayor (19). El diseño de ambos estudios fue similar, y si bien es cierto que, Kaltenborn y cols. emplearon criterios de respuesta subjetivos, su mayor tamaño muestral y su largo periodo de seguimiento le aportaron cierta ventaja metodológica. Posteriormente, tres trabajos que también estudiaron los efectos de la RT-DB a corto y largo plazo (3 y 12 meses) coincidieron en los efectos positivos demostrados por Kaltenborn y cols. Además, dos de ellos emplearon variables de medición subjetivas y objetivas, lo que aportaba mayor fuerza a sus resultados (20-22). Varios estudios han investigado los efectos de la radioterapia en pacientes con OA de rodilla, sin embargo, solo hemos encontrado 3 que cumplieran los criterios para ser incluidos en nuestra revisión (23-25). Dos de estas publicaciones son EO prospectivos con hallazgos que apoyan una eficacia subjetiva de la RT-DB, únicamente a corto plazo ($p < 0,001$). Con respecto a la ausencia de una respuesta clínica mantenida en el tiempo, alegaban que el origen se encontraba en la naturaleza irreversible de la enfermedad, que, en su fase de inflamación aguda es susceptible al poder antiinflamatorio de la RT-DB, pero una vez que solo queda daño crónico, este se muestra resistente a los efectos moduladores de la radioterapia (23,25). Por otro lado, un ECA liderado por Mahler y cols., que emplearon criterios de respuesta objetivos, concluyeron que no existían diferencias en la respuesta clínica a la RT-DB frente a

placebo. No obstante, su corto periodo de seguimiento podría limitar la validez de sus resultados (24).

Uno de los aspectos que ha suscitado interés creciente desde la aplicación de la RT-DB en enfermedades benignas es el de optimizar la dosis estándar con la intención de reducir al máximo sus posibles efectos nocivos. Una publicación reciente muestra los primeros resultados de un ECA liderado por Niewald, que estudia la eficacia de la RT-DB en pacientes con OA de rodilla ($n = 64$) y de manos ($n = 172$). Su objetivo es comparar el efecto analgésico de la dosis estándar de radioterapia ($0,5 \text{ Gy/semana}$) con una dosis muy baja ($0,05 \text{ Gy} \times 2/\text{semana}$). Los resultados para ambas pautas a los 3 meses de seguimiento muestran que los dos brazos de estudio se comportaron clínicamente de manera similar, experimentando un alivio favorable del dolor y mejoría en las puntuaciones funcionales y de calidad de vida, aunque sin asociar significación estadística. Los resultados a largo plazo están actualmente pendientes de publicar (26).

Por último, otro estudio interesante es el de Donaubauer y cols., cuyo objetivo era no solo demostrar los efectos clínicos a nivel del dolor y la rigidez articular, sino también, detectar los mecanismos inmunológicos subyacentes a la RT-DB. Para ello, se extrajeron muestras de sangre periférica de todos los participantes antes y después de la exposición a radioterapia para analizar el comportamiento de las series inmunitarias. De esta forma, se compararon parámetros analíticos con variables clínicas, obteniendo que el recuento de células dendríticas presentaba una relación inversamente proporcional a la intensidad del dolor (EVA) y a la rigidez matutina. Asimismo, los monocitos de tipo 1 ($\text{CD14}^{\text{high}}/\text{CD16}^-$) y tipo 3 ($\text{CD14}^{\text{low}}/\text{CD16}^+$) también mostraron, aunque de manera más débil, esta relación inversa. Estos hallazgos podrían indicar que las células del linaje monocítico pueden actuar como biomarcadores potenciales para predecir la eficacia terapéutica de la RT-DB. (27)

DISCUSIÓN

Actualmente, la tasa de éxito terapéutico de las medidas conservadoras disponibles para manejo de la OA severa es por lo general deficiente, por lo que resulta necesario

optimizar su abordaje a través de la ejecución de terapias que ayuden a controlar la repercusión clínica de la enfermedad en pacientes no subsidiarios de intervención quirúrgica. En este sentido, la RT-DB se ha descrito como una alternativa eficaz y segura para el manejo de la OA, motivo por el que se ha desarrollado con esta aplicación durante años en varias regiones a nivel mundial, predominantemente en Europa. Sin embargo, en países como España, la reticencia de la sociedad médica a aceptar su eficacia real ha provocado un uso escasamente extendido en la práctica clínica en comparación con otras áreas del continente. Como ya adelantábamos, hasta hace unos años este escepticismo era en cierto modo justificable, dada la falta de estudios aleatorizados y controlados que analizaran su eficacia, así como, la ausencia de investigaciones con hallazgos firmes acerca de los efectos de la RT-DB sobre el sistema inmune y el tejido óseo y que, pueden ser la base para comprender sus efectos sobre el dolor inducido por la artrosis. Las grandes debilidades metodológicas de estos estudios se traducían, para la comunidad científica, en una sobrestimación de la eficacia de la radioterapia, debido fundamentalmente al efecto placebo. Recientemente, se han publicado artículos con un diseño aleatorizado y controlado que han conseguido minimizar el efecto placebo y otros sesgos.

En 2015, se publica un riguroso metanálisis que descarta la eficacia de esta técnica en la OA u otras enfermedades degenerativas (28). Esta conclusión es compartida un año más tarde por Minten y cols., que apuntan a la necesidad de poner en marcha investigaciones más rigurosas dada la gran debilidad metodológica de los estudios publicados hasta ese momento (29). Dos revisiones sistemáticas realizadas entre 2020 y 2021 describen los buenos resultados obtenidos en estudios retrospectivos, incluyendo esta vez algún ECA prospectivo con buenos resultados y, aunque no confirman la eficacia, sí parecen confiar en un papel prometedor de esta alternativa terapéutica en el manejo del dolor (30,31). La revisión más reciente encontrada es la de Dove y cols., que analiza de manera exhaustiva y rigurosa los hallazgos de los diferentes estudios disponibles hasta el momento de su publicación en 2022. Con los resultados obtenidos, asume que el riesgo de esta terapia es mínimo, apuntando a una óptima seguridad de la técnica y apoyando los resultados positivos obtenidos en cuanto a eficacia, aunque haciendo referencia a la necesidad de mejora en el número y

metodología de próximas investigaciones, pues en ella se incluían tanto ECA, como EO prospectivos y retrospectivos. Además, alienta a poner en marcha proyectos en América o Asia, ya que hasta el momento la mayoría de los estudios que tratan este tema se engloban dentro del continente europeo. Una de las ventajas de nuestro trabajo consiste en la exclusión de estudios retrospectivos, ya que el incremento de ECA ha permitido poder prescindir de ellos, obteniendo una muestra de estudios aceptable para ser revisada en este manuscrito (32).

Algunas de las investigaciones retrospectivas que se han excluido en este trabajo mostraban beneficios post-irradiación en pacientes con dolor artrósico, apoyándose en variables de medición objetivas (33-35). En España, solo hemos encontrado dos estudios observacionales, liderados ambos por Aramburu, que también apoyan su eficacia, sin embargo, aparte de una visión retrospectiva, otras limitaciones como el pequeño tamaño muestral y la subjetividad en la medición de la respuesta, conllevan a la escasa validez de sus resultados (36,37).

Por otro lado, cabe destacar que, el pequeño tamaño muestral y el carácter unicéntrico han constituido las principales desventajas metodológicas en la mayoría de estudios que se incluyen en esta revisión. El motivo en muchos casos se basa en la selección estricta de la muestra: pacientes añosos que se encuentran en fases severas de artrosis que no han respondido a otras terapias analgésicas disponibles. Esto fundamentalmente es debido a que se trate de ensayos clínicos, los cuales cuentan con unas restricciones más exhaustivas que otros tipos de diseño. Así pues, otros artículos publicados que han apoyado la eficacia terapéutica de la RT-DB y que hemos descartado por su diseño retrospectivo, cuentan con la participación de más de un centro y con aproximadamente mil pacientes incluidos (33,38). Uno de ellos es el trabajo realizado por Rühle y cols., que incluye pacientes con artrosis, algunos de ellos de tipo poliarticular, aportando datos prometedores, como que la reirradiación puede favorecer la eficacia de la RT-DB con respuestas clínicas de hasta el 60-65 % (38).

En base a esto, existen varios trabajos en curso que han tenido en cuenta estas consideraciones y que están informando de resultados prometedores que pronto serán publicados. Uno de ellos es el estudio español "RAGOCO", que además de estudiar la eficacia y seguridad de la RT-DB en procesos osteoarticulares, pretende

optimizar la dosis de radioterapia más apropiada para esta indicación. Otra investigación, pendiente de ser publicada, ha superado una limitación importante al restringir a sus participantes el consumo de coanalgésicos mientras dure el estudio (39). Cabe mencionar que, esta limitación ha supuesto un impactante factor de confusión en la mayoría de los estudios evaluados en esta revisión.

Por último, en referencia a la seguridad, no parece haber efectos inmediatos alarmantes secundarios a la exposición a la radiación. La complicación más temible de esta terapia, que sería la inducción de procesos neoplásicos, se considera asumible, pues la probabilidad de que se produzca es similar a la que existe tras la realización de una radiografía. Sin embargo, dados los cortos periodos de seguimiento que se han realizado en la mayoría de los estudios, no podemos descartar otros daños tardíos. De hecho, se han descrito respuestas inflamatorias a largo plazo en grupos expuestos a dosis muy bajas de radiación, que pueden contribuir al desarrollo de enfermedades crónico-degenerativas.

CONCLUSIONES

En definitiva, creemos que, en comparación con décadas anteriores, la evidencia científica en el momento actual apoya con más fuerza la eficacia terapéutica de la RT-DB en procesos articulares degenerativos, y en especial en la artrosis, lo cual parece sustentarse en una base patogénica a nivel del sistema inmune y el tejido óseo. Este avance ha sido posible gracias al desarrollo de ensayos aleatorizados y controlados que lo corroboran. Sin embargo, los ensayos clínicos publicados acerca de este tema son aún escasos y cuentan con tamaños muestrales pequeños derivados de una participación unicéntrica, por lo que sería recomendable superar estas limitaciones en próximas investigaciones con el fin de incrementar su validez. Por último, se han descartado posibles eventos adversos inmediatos derivados de la exposición a RT-DB, sin embargo, deben llevarse a cabo estudios con periodos de seguimiento más largos para detectar posibles efectos a largo plazo.

AGRADECIMIENTOS Y DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No se recibió ningún tipo de financiación para la redacción y publicación de este manuscrito. Por otro lado, agradecer a la Unidad de Investigación de la Sociedad Española de Reumatología mis conocimientos acerca de elaboración y redacción de artículos basados en Medicina Basada en la Evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalence of symptomatic osteoarthritis in Spain: EPISER2016 study *Reumatol Clínica Engl Ed.* 2020; 17(8):461-70.
2. Vidal Fuentes, J. Artrosis y dolor: la complejidad e impacto de un síntoma. *Rev Soc Esp Dolor.* 2021;28(Supl.1):1-3. DOI: 10.20986/resed.2021.3886/2021. DOI: 10.20986/resed.2021.3886/2021.
3. Mayoral Rojals V. Epidemiología, repercusión clínica y objetivos terapéuticos. *Rev Soc Esp Dolor.* 2021;28(Supl. 1):4-10. DOI: 10.20986/resed.2021.3874/2020. DOI: 10.20986/resed.2021.3874/2020.
4. Rodríguez-Veiga D, González-Martín C, Pertega-Díaz S, Seoane-Pillado T, Barreiro-Quintás M, Balboa-Barreiro V. Prevalencia de artrosis de rodilla en una muestra aleatoria poblacional en personas de más de 40 años de edad. *Gac Med Mex;* 2019;155(1):39-45. DOI: 10.24875/GMM.18004527. DOI: 10.24875/GMM.18004527.
5. Villar Inarejos MJ, Madrona Marcos F, Tárraga Marcos L, Romero de Ávila M, Tárraga-López J. Evaluación de los tratamientos del dolor crónico en artrosis. *JONNPR.* 2021;6(8):997-1033. DOI: 10.19230/jonnpr.3998.
6. Dove APH, Cmelak A, Darrow K, McComas KN, Chowdhary M, Beckta J, et al. The Use of Low-Dose Radiation Therapy in Osteoarthritis: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(2):203-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.029.
7. Donaubauer AJ, Zhou JG, Ott OJ, Putz F, Fietkau R, Keilholz L, et al. Low Dose Radiation Therapy, particularly with 0.5 Gy, Improves Pain in Degenerative Joint

Disease of the Fingers: Results of a Retrospective Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5854. DOI: 10.3390/ijms21165854.

8. Koc BB, Schotanus MGM, Borghans R, Jong B, Maassen ME, Buijsen J, et al. Short-term pain reduction after low-dose radiotherapy in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee joint: a cohort study and literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29(4):843-7. DOI: 10.1007/s00590-019-02377-8.
9. Mahler EAM, Minten MJ, Leseman-Hoogenboom MM, Poortmans PMP, Leer JWH, Boks SS, et al. Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):83-90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214104.
10. Javadinia SA, Nazeminezhad N, Ghahramani-Asl R, Soroosh D, Fazilat-Panah D, PeyroShabany B, et al. Low-dose radiation therapy for osteoarthritis and enthesopathies: a review of current data. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(10):1352-67. DOI: 10.1080/09553002.2021.1956000.
11. Montero A, Sabater S, Rödel F, Gaipl US, Ott OJ, Seegenschmiedt MH, et al. Is it time to redefine the role of low-dose radiotherapy for benign disease? *Ann Rheum Dis.* 2020;79(3):e34. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214873.
12. Voos P, Fuck S, Weipert F, Babel L, Tandl D, Meckel T, et al. Ionizing Radiation Induces Morphological Changes and Immunological Modulation of Jurkat Cells. *Front Immunol.* 2018;9:922. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00922.
13. Lumniczky K, Impens N, Armengol G, Candéias S, Georgakilas AG, Hornhardt S, Martin OA, Rödel F, Schae D. Low dose ionizing radiation effects on the immune system. *Environ Int.* 2021;149:106212. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106212.
14. Falcke SE, Rühle PF, Deloch L, Fietkau R, Frey B, Gaipl US. Clinically Relevant Radiation Exposure Differentially Impacts Forms of Cell Death in Human Cells of the Innate and Adaptive Immune System. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3574. DOI: 10.3390/ijms19113574.
15. Kim BH, Bae HC, Wang SY, Jang BS, Chang JH, Chie EK, et al. Low-dose irradiation could mitigate osteoarthritis progression via anti-inflammatory action that modulates mitochondrial function. *Radiother Oncol.* 2022;170:231-41. DOI:

10.1016/j.radonc.2022.02.039.

16. Deloch L, Derer A, Hueber AJ, Herrmann M, Schett GA, Wölfelschneider J, et al. Low-Dose Radiotherapy Ameliorates Advanced Arthritis in hTNF- α tg Mice by Particularly Positively Impacting on Bone Metabolism. *Front Immunol.* 2018;9:1834. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01834.
17. Deloch L, Fuchs J, Rückert M, Fietkau R, Frey B, Gaipf US. Low-Dose Irradiation Differentially Impacts Macrophage Phenotype in Dependence of Fibroblast-Like Synoviocytes and Radiation Dose. *J Immunol Res.* 2019;2019:3161750. DOI: 10.1155/2019/3161750.
18. Minten MJM, Leseman-Hoogenboom MM, Kloppenburg M, Kortekaas MC, Leer JW, Poortmans PMP, et al. Lack of beneficial effects of low-dose radiation therapy on hand osteoarthritis symptoms and inflammation: a randomised, blinded, sham-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(10):1283-90. DOI: 10.1016/j.joca.2018.06.010.
19. Kaltenborn A, Bulling E, Nitsche M, Carl UM, Hermann RM. The field size matters: low dose external beam radiotherapy for thumb carpometacarpal osteoarthritis: Importance of field size. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(8):582-8. DOI: 10.1007/s00066-016-0995-7.
20. Rogers S, Eberle B, Vogt DR, Meier E, Moser L, Gomez Ordoñez S, et al. Prospective Evaluation of Changes in Pain Levels, Quality of Life and Functionality After Low Dose Radiotherapy for Epicondylitis, Plantar Fasciitis, and Finger Osteoarthritis. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:195. DOI: 10.3389/fmed.2020.00195.
21. Hermann RM, Trillmann A, Becker JN, Kaltenborn A, Nitsche M, Ruettermann M. Prospective Evaluation of Low-Dose External Beam Radiotherapy (LD-EBRT) for Painful Trapeziometacarpal Osteoarthritis (Rhizarthrosis) on Pain, Function, and Quality of Life to Calculate the Required Number of Patients for a Prospective Randomized Study. *Med Sci (Basel).* 2021;9(4):66. DOI: 10.3390/medsci9040066.
22. Álvarez B, Montero A, Alonso R, Valero J, López M, Ciérvide R, et al. Low-dose radiation therapy for hand osteoarthritis: shaking hands again? *Clin Transl Oncol.* 2022;24(3):532-9. DOI: 10.1007/s12094-021-02710-w.

23. Micke O, Seegenschmiedt MH, Adamietz IA, Kundt G, Fakhrian K, Schaefer U, et al. Low-Dose Radiation Therapy for Benign Painful Skeletal Disorders: The Typical Treatment for the Elderly Patient? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(4):958-63. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.12.012.
24. Mahler EAM, Minten MJ, Leseman-Hoogenboom MM, Poortmans PMP, Leer JWH, Boks SS, et al. Effectiveness of low-dose radiation therapy on symptoms in patients with knee osteoarthritis: a randomised, double-blinded, sham-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):83-90. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214104.
25. Koc BB, Schotanus MGM, Borghans R, Jong B, Maassen ME, Buijsen J, et al. Short-term pain reduction after low-dose radiotherapy in patients with severe osteoarthritis of the hip or knee joint: a cohort study and literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29(4):843-7. DOI: 10.1007/s00590-019-02377-8.
26. Niewald M, Müller LN, Hautmann MG, Dzierma Y, Melchior P, Gräber S, et al. ArthroRad trial: multicentric prospective and randomized single-blinded trial on the effect of low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis depending on the dose-results after 3 months' follow-up. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(4):370-7. DOI: 10.1007/s00066-021-01866-2.
27. Donaubaauer AJ, Becker I, Weissmann T, Fröhlich BM, Muñoz LE, Gryc T, et al. Low Dose Radiation Therapy Induces Long-Lasting Reduction of Pain and Immune Modulations in the Peripheral Blood - Interim Analysis of the IMMO-LDRT01 Trial. *Front Immunol.* 2021;12:740742. DOI: 10.3389/fimmu.2021.7407.
28. Huang Z, Chen J, Ma J, Shen B, Pei F, Kraus VB. Effectiveness of low-level laser therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(9):1437-44. DOI: 10.1016/j.joca.2015.04.005.
29. Minten MJ, Mahler E, den Broeder AA, Leer JW, van den Ende CH. The efficacy and safety of low-dose radiotherapy on pain and functioning in patients with osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2016;36(1):133-42. DOI: 10.1007/s00296-015-3337-7.

30. Abdus-Salam AA, Olabumuyi AA, Jimoh MA, Folorunso SA, Orekoya AA. The role of radiation treatment in the management of inflammatory musculoskeletal conditions: a revisit. *Radiat Oncol J.* 2020;38(3):151-61. DOI: 10.3857/roj.2020.00178.
31. Javadinia SA, Nazeminezhad N, Ghahramani-Asl R, Soroosh D, et al. Low-dose radiation therapy for osteoarthritis and enthesopathies: a review of current data. *Int J Radiat Biol.* 2021;97(10):1352-67. DOI: 10.1080/09553002.2021.1956000.
32. Dove APH, Cmelak A, Darrow K, McComas KN, Chowdhary M, Beckta J, et al. The Use of Low-Dose Radiation Therapy in Osteoarthritis: A Review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;114(2):203-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.04.029.
33. Keller S, Müller K, Kortmann RD, Wolf U, Hildebrandt G, Liebmann A, et al. Efficacy of low-dose radiotherapy in painful gonarthrosis: experiences from a retrospective East German bicenter study. *Radiat Oncol.* 2013;8:29. DOI: 10.1186/1748-717X-8-29.
34. Juniku N, Micke O, Seegenschmiedt MH, Muecke R. Radiotherapy for painful benign skeletal disorders: Results of a retrospective clinical quality assessment. *Strahlenther Onkol.* 2019;195(12):1068-73. DOI: 10.1007/s00066-019-01514-w.
35. Abdelmaqsoud A, Vorotniak N, Strauß D, Hentschel B. The analgesic effect of low-dose radiotherapy in treating benign musculoskeletal painful disorders using different energies: A retrospective cohort study. *J Radiother Pract.* 2023;22:E78. DOI: 10.1017/S1460396923000067.
36. Aramburu F, Montero A, Cabrera Alarcón JL, García de la Peña-Lefevre P. Tratamiento con radioterapia en enfermedad osteoarticular benigna. *Reumatol Clin.* 2021;17(10):624-5. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.03.002.
37. Aramburu F, Montero A, Silvia R, González J, Calvo E, Valero M, et al. Evaluation of effectivity of radiotherapy for pain control in osteoarthritis and soft tissue pathology. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1338. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.4256.
38. Rühle A, Tkotsch E, Mravlag R, Haehl E, Spohn SKB, Zamboglou C, et al. Low-dose radiotherapy for painful osteoarthritis of the elderly: A multicenter analysis of 970 patients with 1185 treated sites. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(10):895-902.

DOI: 10.1007/s00066-021-01816-y.

39. Rivas D, Hernández R. Radiotherapy 3 vs 6 Gy in Gonarthrosis and Coxarthrosis (RAGOCO) [Internet]. GPC NETWORK; 19 de enero de 2020. Disponible en: <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT04424628>.

Prepublicación

Figura 1. Proceso de selección de artículos incluidos en la revisión.

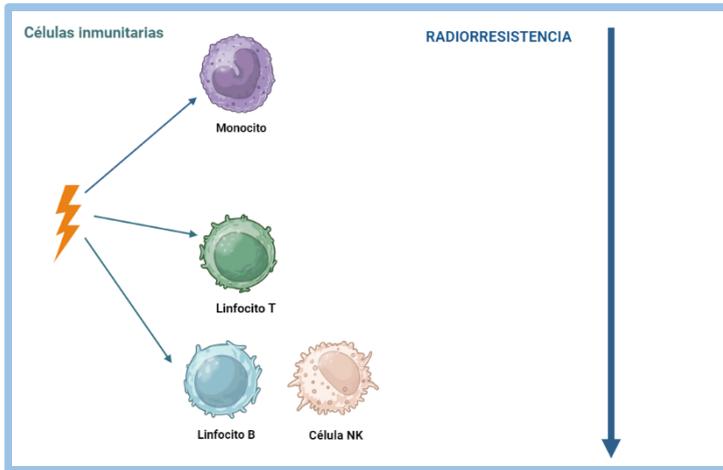


Figura 2. Radiorresistencia de las diferentes series inmunitarias.

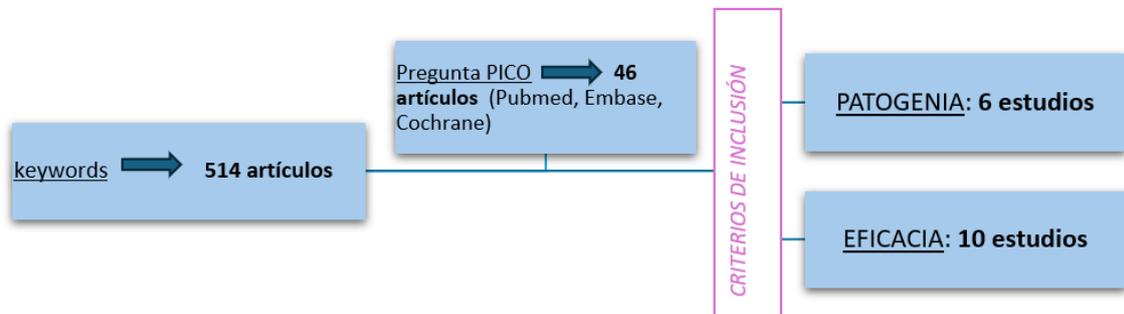


Tabla I. Resultados de la eficacia de los diez estudios incluidos.

Autores y año de publicación	Diseño del estudio	n	Articulación diana	VM	P de seguimiento	Resultados
<i>Kaltenborn et al, 2016</i>	ECA	84	Manos	Subjetivas	3 y 12 meses	Mejoría del 60-70% a corto y largo plazo
<i>Minten et al, 2018</i>	ECA	56	Manos	Objetivas	3 meses	No se observó mejoría significativa
<i>Rogers et al, 2020</i>	ECA	59	Manos	Mixtas	2,6,12 meses	Eficacia en EVA (<0,001) y en la fuerza de prensión manual (p<0,004)
<i>Hermann et al, 2021</i>	EO prospectivo	25	Manos	Mixtas	3 y 12 meses	Disminución del dolor (EVA) mayor al 50% (p < 0,046)
<i>Alvárez et al, 2022</i>	ECA	100	Manos	Subjetivas	3,6 y 12 meses	Reducción significativa del dolor medido por EVA (p>0,001)
<i>Micke et al, 2017</i>	EO prospectivo	80	Rodilla	Subjetivas	3, 12 y 29 meses	Mejoría del dolor inmediata (EVA) (p < 0,001)
<i>Mahler et al, 2019</i>	ECA	55	Rodilla	Objetivas	3 meses	Sin diferencias respecto a placebo
<i>Koc et al, 2019</i>	EO prospectivo	12	Rodilla	Subjetiva	3,6 y 12 meses	Eficacia a corto plazo, no a largo plazo
<i>Niewald et al, 2022</i>	ECA	64	Rodilla	Subjetivas	3 y 12 meses	Mejoría no significativa del dolor y la CdV (p< 0,49 y p<0,19)
		172	Manos			
<i>Donaubauer et al, 2021</i>	EO prospectivo	125	No especificado	Mixtas	3 y 6 meses	Mejoría del dolor y la rigidez (p < 0,0001)

ECA: ensayo clínico aleatorio. EVA: escala visual analógica. EO: estudio observacional. CdV: calidad de vida.