

Terapias intervencionistas para manejo de dolor en osteoartrosis de rodilla sintomática

J. A. Orozco Arango

Anestesiólogo. Candidato a Máster en dolor de la SED (Sociedad Española de Dolor). Hospital Departamental Universitario Santa Sofía de Caldos. Instituto Caldense de Medicina del Dolor. Manizales, Colombia

Orozco Arango JA. Terapias intervencionistas para manejo de dolor en osteoartrosis de rodilla sintomática. Rev Soc Esp Dolor 2017;24(6):324-332.

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) of knee is the most common type of OA. It is a multifactorial disorder where pain is the most important clinical feature. Analgesic treatment in knee OA usually begins with acetaminophen and NSAIDs. Nonsurgical interventional indicated on nonsurgical symptomatic knee OA unresponsive to analgesic and anti-inflammatory oral and topical treatment, as well as knee osteoarthritis in surgery, when surgery is contraindicated or inadvisable.

Objectives: A critical review of the current evidence for the following therapies intraarticular (IA): corticosteroids, hyaluronic acid (HA), ozone, platelet-rich plasma (PRP), botulinum toxin and RF geniculate nerves.

Methodology: A search and no systematic review of individual articles, systematic reviews, meta-analysis was performed.

Results and conclusions: IA steroids are effective, especially in those with greater radiographic commitment, with a level of evidence 1B. The PRP and AH, are useful in patients with mild to moderate knee osteoarthritis but not in severe knee osteoarthritis, with a longer duration of effect for the PRP. In severe degrees of gonarthrosis (Grades III-IV), the most suitable therapy is the RF geniculate nerves. Botulinum toxin, is superior to IA steroids with adequate response in different degrees of arthrosis, even when other therapies have not achieved adequate response. All therapies have been revised effective pain relief in knee osteoarthritis. However, there is great controversy over the degree of recommendation

for each of the therapies, this because of the great variability in the phenotypes of patients included in the different studies, limiting generalizability of the results and hinders the approach of patients.

Key words: Interventional therapies, knee osteoarthritis, corticosteroid, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, botulinum toxins, ozone, radiofrequency.

RESUMEN

Introducción: La osteoartrosis (OA) de rodilla es el tipo más común de OA. Es un desorden multifactorial donde el dolor es la característica clínica más importante. El tratamiento analgésico en la OA de rodilla usualmente comienza con acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos. El manejo intervencionista no quirúrgico está indicado en la gonartrosis sintomática no quirúrgica sin respuesta a tratamiento analgésico y antiinflamatorio vía oral y tópica, así como en la gonartrosis en fase quirúrgica cuando la cirugía sea desaconsejable o esté contraindicada.

Objetivos: Hacer una revisión crítica sobre la evidencia actual para las siguientes terapias intrarticulares (IA): corticoesteroides, ácido hialurónico (AH), ozono, plasma rico en plaquetas (PRP), toxina botulínica (TBA) y radiofrecuencia de nervios geniculados.

Metodología: Se hizo una búsqueda y revisión no sistemática de artículos individuales, revisiones sistemáticas y metanálisis.

Resultados y conclusiones: Los esteroides IA son efectivos, principalmente en aquellos con mayor compromiso radiográfico, con un nivel de evidencia 1B. El PRP y AH son útiles en pacientes con gonartrosis leve a moderada pero no en gonartrosis severa, con una mayor duración del efecto para el PRP. En grados severos de gonartrosis (grado III-IV), la terapia más indicada es la radiofrecuencia de nervios geniculados. La toxina botulínica es superior a los esteroides IA con adecuada respuesta en los diferentes grados de artrosis, incluso cuando las demás terapias no han logrado una respuesta adecuada. Todas las terapias revisadas

han sido efectivas para mejoría del dolor en gonartrosis; sin embargo, hay gran controversia sobre el grado de recomendación para cada una de las terapias, esto debido a la gran variabilidad en los fenotipos de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, lo que limita generalizar los resultados y dificulta el enfoque de los pacientes.

Palabras clave: Terapias intervencionistas, osteoartritis de rodilla, corticosteroides, ácido hialurónico, plasma rico en plaquetas, toxina botulínica, ozono, radiofrecuencia.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) de rodilla es un desorden mecánico y dinámico multifactorial de la articulación, inducido por mediadores enzimáticos, que comprende diferentes fases y fenotipos, dando como resultado la pérdida del cartílago articular, esclerosis del hueso subcondral, formación de osteofitos y quistes subcondrales, que puede afectar a uno o más de los tres compartimentos articulares (1,2) y en donde el dolor es la característica clínica más importante, asociándose frecuentemente a un trastorno de sensibilización central y periférica (1,3,4), con cambios en los umbrales de dolor evidenciados por hiperalgesia mecánica y térmica (principalmente al frío) (5). Esta articulación es diartrodial, con un sistema biológico complejo en donde el cartílago articular, una estructura avascular y aneural, se encuentra funcional y anatómicamente entre dos estructuras altamente vascularizadas e inervadas como lo son la membrana sinovial y el hueso subcondral, ambos dotados de receptores de calor, quimiorreceptores y mecanorreceptores (1).

La OA de rodilla es el tipo más común de OA con una incidencia de 6 % en la población mayor de 30 años, aumentando esta incidencia hasta un 40 % en personas mayores de 70 años (6).

El tratamiento analgésico en OA de rodilla usualmente comienza con acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos como agentes de primera línea. Sin embargo, al llevar estas recomendaciones a la práctica clínica, debemos tener en cuenta que estos pueden generar eventos adversos potenciales que limitan su uso (7,8), principalmente en pacientes con patología cardiovascular, gastrointestinal, hepática y metabólica (8) y, por otro lado, la efectividad del acetaminofén para el manejo sintomático de la OA ha quedado cuestionada en un metanálisis reciente presentado por Bruno y cols. (9). Por su parte, los medicamentos tópicos (sin un efecto sistémico) juegan un papel importante y son ampliamente usados para el manejo a corto plazo, pero no son efectivos en OA severa (7). La capsicina tópica tiene un nivel de evidencia tipo 1B con un número necesario a tratar (NNT) de 8 en su presentación al 0,025 % (10).

Los suplementos orales como la glucosamina y el condroitín sulfato no han mostrado una efectividad clara para el manejo de dolor de la OA y no pueden ser considerados como ideales en OA (7).

Así entonces, teniendo en cuenta lo anterior, el manejo intervencionista no quirúrgico entra en juego teniendo un papel importante en el manejo analgésico de estos pacientes, el cual está indicado en la gonartrosis sintomática no quirúrgica sin respuesta a tratamiento analgésico y antiinflamatorio vía oral y tópica, así como en la gonartrosis en fase quirúrgica cuando la cirugía sea desaconsejable o esté contraindicada (2).

MÉTODOS

El proceso para seleccionar los artículos relacionados con OA de rodilla para esta revisión no fue sistemática. Se hizo una búsqueda de artículos individuales, revisiones sistemáticas, metanálisis y guías a través de Pubmed.

La búsqueda se realizó con los siguientes términos MESH: osteoarthritis, knee, injection, corticosteroid, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, botulinum toxins, ozone y radiofrequency.

Opciones intervencionistas

Actualmente, las opciones para el manejo intervencionista no quirúrgico más ampliamente descritas son esteroides intrarticulares (IA), ácido hialurónico (AH) tanto de alto como de bajo peso molecular, ozono IA, plasma rico en plaquetas (PRP), toxina botulínica (TBA) y la radiofrecuencia de nervios geniculados. A continuación describiremos cada uno, con sus indicaciones y aspectos relevantes.

Esteroides intrarticulares

Los corticoides, como antiinflamatorios, actúan directamente sobre la inflamación existente en la articulación, frenando la producción de líquido sinovial y facilitando el drenaje del líquido existente (2). La inyección IA de corticoides reduce el flujo de sangre sinovial, disminuyendo los leucocitos locales y modulando la respuesta inflamatoria, con alteración de la síntesis local de colágeno. Estos efectos combinados reducen el dolor y la inflamación (2).

La inyección de glucocorticoides IA para el manejo de dolor en la artrosis es eficaz, aunque no se puede mantener este efecto a largo plazo si presentan un perfil de seguridad más que aceptable, en contraposición con la creencia clásica según revisiones sistemáticas (2). Henriksen y cols. encontraron que añadir esteroides IA dos semanas antes a un plan de ejercicios de 12 semanas no trae beneficios

sobre inyección sola de anestésico local, evidenciándose el efecto a corto plazo de los esteroides (11).

A pesar de su uso extenso a través de los años, aún no está claro qué pacientes son respondedores y quiénes no a las inyecciones de corticoides IA de rodillas (12). Con el objetivo de optimizar y mejorar la selección de aquellos pacientes que más se benefician de esta terapia, Nibah y cols., en julio del 2016, publicaron un trabajo donde valoran pacientes mujeres con OA de rodilla y encuentran como factores predictores de respuesta positiva a mejoría del dolor con la terapia IA de corticoides a aquellos pacientes con mayor dificultad o restricción al movimiento (según la escala de WOMAC), mayor sensibilidad en la articulación afectada, mayor compromiso radiográfico y mayor edad. Por otro lado, el índice de masa corporal y la duración de los síntomas no mostraron una correlación como predictores de no respuesta al manejo (12).

Las inyecciones IA de esteroides son efectivas, pero de relativa corta duración, siendo en promedio 4 semanas el tiempo de mejoría, con un nivel de evidencia 1B (2) y con una efectividad superior a todos los tratamientos orales (13).

Ácido hialurónico – Hylan (ácido hialurónico de alto peso molecular)

El AH es una molécula que se encuentra intrínsecamente en la articulación de la rodilla, dándole propiedades viscoelásticas al líquido sinovial (14). A medida que la artrosis progresa, la concentración natural de AH disminuye, reduciendo las propiedades mecánicas/viscoelásticas propias del líquido sinovial (14).

Las propiedades atribuidas al AH como agente en el manejo de la gonartrosis sintomática son: condroprotección secundaria a la reducción de la apoptosis del condrocito y a un aumento en la proliferación de los mismos, así como al estímulo en la síntesis de proteoglicanos (por tanto, no solo suplementa sino que, además, promueve la producción intrínseca de líquido sinovial). A nivel antiinflamatorio se le atribuye al AH un efecto inhibitorio de la expresión de algunos mediadores pro inflamatorios como IL-1 β , IL-8, IL-6, PGE2 y el factor de necrosis tumoral (TNF α). También se atribuyen efectos de tipo mecánico por la naturaleza viscosa del AH, en donde lubrica la cápsula articular previniendo la degeneración por disminución de la fricción y mejorando la absorción de impactos a nivel articular (14).

Por último está el efecto analgésico atribuido a la interacción del AH con las terminaciones nerviosas a nivel articular y a una reducción de la acción de los nociceptores articulares secundario al efecto mecánico ya descrito (14).

El AH fue usado por primera vez como terapia farmacológica para OA de rodilla en los años 70 (6). El hylan es derivado del hyaluronan, un glucosaminoglicano largo y lineal que es parte natural del líquido sinovial encontrado en las articulaciones (6).

El AH es “limpiado” de la articulación artrósica en menos de 1 día (15); por esta razón, para aumentar la vida media dentro de la articulación, el AH ha sido modificado, aumentando su peso molecular para lograr un aumento en su vida media (15), creando así varios tipos de AH, los cuales han sido enmarcados dentro de un mismo grupo terapéutico. Sin embargo, enmarcarlos dentro de un solo grupo ha generado controversia sobre si deben o no ser incluidos todos los AH dentro de un mismo grupo farmacológico (16). Esto es debido a que se han encontrado diferencias tanto en su eficacia como en su seguridad, atribuidas a las diferencias en el peso molecular. Los AH de alto peso molecular son los que podrían producir una mejor respuesta clínica, con una eficacia y seguridad mayor que los de bajo peso molecular (16).

Se ha sugerido que la mayor viscosidad del hylano y la mayor vida media IA del mismo le aportan mayor efectividad al hylano; sin embargo, varios autores también han reportado con el uso de este mayores reacciones adversas locales como calor, dolor y edema de rodilla, las cuales se presentan principalmente 24-72 horas después de la inyección del hylano (15). Para aclarar esto, un metanálisis publicado en julio de 2016 compara el efecto de hylan G-F 20 vs. AH de bajo peso molecular en OA de rodilla (6) y, en lo que respecta a la mejoría del dolor, la evidencia está a favor del hylano (6), pero respecto a la mejoría funcional los estudios son dispares encontrándose algunos a favor del hylan, otros a favor de AH y otros no encontrando diferencias significativas (4). Respecto a la coste-efectividad de las diferentes presentaciones evaluadas (Euflexxa, Synvisc, Supartz, Durolane, y Hyalgan) para la inyección IA en OA de rodilla, se encontró que todas las presentaciones son costo efectivas al compararlas con NO tratamiento o con tratamiento convencional. Tampoco hubo evidencia de un incremento en las reacciones adversas posterior a la inyección del hylano GF-20 en comparación con AH de bajo peso molecular (6), las cuales se han atribuido a los de alto peso molecular; sin embargo, parece ser que estas reacciones adversas están más en relación con su origen, ya sea por fermentación biológica o los derivados aviarios más que al peso molecular (16).

Según los resultados de la revisión sistemática publicada recientemente por Hongmou Zhao y cols., podríamos decir que el Hylan GF-20 (de alto peso molecular) tiene, al menos, la misma efectividad que los AH de bajo peso molecular, indistintamente si se usó la aplicación única o la múltiple de 3 inyecciones. La evidencia limitada en el presente metanálisis está a favor del hylan GF-20 para una mejoría del dolor por un periodo de 2-3 meses posterior a la inyección (6).

Ozono IA

El ozono es una molécula formada por tres átomos de oxígeno (O3) en lugar de los dos de los que se compone

la molécula de oxígeno (O₂) (17). Las aplicaciones médicas del ozono remontan a principios del siglo pasado; sin embargo, a pesar de los éxitos obtenidos, las máquinas generadoras de ozono carecían de precisión, y es la tecnología actual la que nos permite obtener con toda fiabilidad la mezcla idónea de ambos gases (17). En los últimos años, la terapia con ozono ha emergido como una terapia innovadora, especialmente para trastornos músculo-esqueléticos, incluyendo dolor lumbar, hernia discal, espalda fallida, degeneración espinal, trastornos en hombro y OA (18).

Sus efectos clínicos pueden ser explicados por la neoangiogénesis seguida de la hiperoxigenación; también por sus propiedades antiinflamatorias (inhibe síntesis de PG y la liberación de bradiquininas) y por estimulación del sistema antinociceptivo (18). Aunque su mecanismo de acción aún no es bien entendido, se ha visto que promueve el crecimiento cartilaginoso, estimula el tejido sinovial produciendo mayor lubricación y mayor cartílago (18).

A pesar de las respuestas positivas obtenidas con el uso del ozono por sí solo, se ha sugerido un efecto sinérgico en la mejoría tanto en intensidad como en duración en el tiempo cuando se ha asociado su uso a esteroides (18).

El ozono infiltrado a concentraciones de entre 4 y 30 µg/ml es útil para tratar afecciones del aparato locomotor, tales como artritis, tendinitis, miositis, fascitis o dolores miofasciales (17). Sin embargo, los niveles de evidencia (a excepción del tratamiento de la hernia discal) son escasos, posiblemente por limitación casi exclusiva de su uso en el ámbito de la medicina privada. Carmona realizó una revisión sistemática en el año 2006 sobre la efectividad de la ozonoterapia en las enfermedades reumáticas en general, concluyendo que no existen ensayos clínicos de calidad, que la mayoría de los trabajos están publicados en revistas de bajo impacto y que la metodología entre los distintos estudios es muy variable (17,19).

A las ventajas encontradas del ozono sobre otras terapias podemos sumar las siguientes, principalmente si comparamos el ozono sobre los esteroides: el ozono médico no debilita tendones ni ligamentos, no existe la posibilidad de que se dé artropatía por cristales, no facilita la destrucción articular, no se favorece la necrosis avascular (más bien sería una indicación), se puede infiltrar en campos infectados (ayudando a resolver el cuadro), la ozonoterapia no interfiere con otras patologías médicas (trastorno de ansiedad, osteoporosis, hipertensión, diabetes, obesidad, gastropatías, insuficiencia renal o insuficiencia hepática), no hay un límite en el número de aplicaciones y es más económico (17).

Plasma rico en plaquetas

En pacientes con OA de rodilla severa se ha visto que el plasma rico en plaquetas (PRP), y muchos mediadores acti-

vos biológicamente presentes en este, ejercen efectos positivos sobre la homeostasis de los tejidos articulares, como lo es un efecto condroprotector, anabólico, antiinflamatorio e inmunomodulador, generando así una reducción del dolor y la rigidez articular mejorando la funcionalidad (1).

Su efecto ha sido estudiado tanto en aplicación IA como en infiltración directa sobre el hueso subcondral (1), encontrándose una mejoría significativa tanto del dolor como de la funcionalidad diaria, entendiendo que los pacientes con OA avanzada (grados III-IV Kellgren y Lawrence) (20) no presentan tanta mejoría como aquellos G 0-I-II Kellgren y Lawrence (1,20).

Mecanismos potenciales de acción

Existen varios mecanismos potenciales por medio de los cuales, tanto las inyecciones IA como en el hueso subcondral, ejercen su efecto reduciendo el dolor articular de rodilla (1). Los estudios *in vitro* e *in vivo* han reportado que el PRP y factores de crecimiento como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de la insulina (IGF-1) y factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) suprimen los macrófagos, fibroblastos, y los condrocitos por inhibición de la vía del NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas) amortiguando y/o disminuyendo la respuesta inflamatoria a nivel sinovial y del cartílago articular (1,13).

Adicionalmente, la cantidad de cannabinoides endógenos presentes en el PRP actúan como ligandos de los receptores CB1 y CB2 de los condrocitos y las células sinoviales en los pacientes con OA, generando una reducción del dolor y la inflamación a través del sistema canabinoide endógeno (1).

En un trabajo publicado en el año 2015 por el Dr. Giuseppe Filardo y cols., no lograron encontrar ni demostrar algún beneficio del PRP sobre el HA para el tratamiento de la condropatía y los estadios tempranos de la OA. Por otro lado, el beneficio clínico fue bastante modesto, tanto para PRP como para el HA, generando el interrogante de su utilidad real (21).

Montañez-Heredia y cols., en junio de 2016 publicaron un trabajo que compara AH vs. PRP, dando como resultado en este caso que el plasma rico en plaquetas ha emergido como una terapia más para el manejo de la OA de rodillas, en donde en estudios previos se ha comparado con placebo y se ha podido observar su efectividad en manejo y control del dolor entre 3 y 6 meses (22). Al evaluar ambas terapias, el PRP fue efectivo en demostrar una mejoría en todos los scores clínicos a 3 y 6 meses. Esta mejoría fue significativamente superior al HA en grados II de artrosis, pero no en grados III (22). Por ende, la evidencia está a favor del PRP en grados bajos de artrosis, pero no hay diferencias en mejoría de dolor y funcionalidad en grados severos de artrosis (22).

Por otro lado, al comparar la técnica de 1 sola inyección de PRP vs. inyecciones repetidas en pacientes con grados no avanzados de OA, se observó que se benefician de aplicación repetida de 3 inyecciones (1 semanal) de PRP, pero en paciente con estados avanzados de OA no hay diferencias significativas en técnicas múltiples vs. 1 sola inyección (22).

Toxina botulínica tipo A

La toxina botulínica es una neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum* (23). La toxina botulínica tipo A (TBA) es un fármaco que se utiliza en medicina desde hace casi 30 años, con indicaciones que van desde la espasticidad, la distonía, el blefarospasmo, el estrabismo, la hiperhidrosis y la vejiga neurógena, entre otras (24). Durante el último decenio ha aparecido abundante literatura sobre su posible aplicación para diferentes síndromes de dolor crónico.

Aunque inicialmente dichos efectos se atribuían a su principal mecanismo de acción, la relajación muscular por el bloqueo de la liberación de acetilcolina en la placa motora, pronto aparecieron datos sobre su potencial efecto analgésico independiente de dicha relajación muscular (24). La evidencia sugiere que puede disminuir el dolor inhibiendo la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, el glutamato y el gen de la calcitonina desde la neuronas sensoriales primarias, reduciendo así directamente la sensibilización periférica, e indirectamente la sensibilización central (25).

Fenolosa y cols., en 2011, publicaron un trabajo donde se evidenciaba una mejoría del 20 % en la escala de WOMAC; además 1/3 de los pacientes refirieron una disminución del EVA clínicamente significativo a la semana 8, y a la semana 12 esta mejoría la superó el 40 % de los pacientes (24).

Wei-Chun Hsu y cols. encontraron que el 52,4 % de los pacientes mejoraron sus escalas de dolor y funcionalidad, con una disminución en las escalas de dolor del 42 % la primera semana y del 34,9 % a los 6 meses (25).

Radiofrecuencia geniculados

La inervación articular de la rodilla es compleja, pudiendo atribuir parte de esta a los ramos articulares provenientes del nervio tibial que da los ramos geniculares superomedial, medial e inferomedial, mientras el ramo genicular superolateral proviene del nervio peroneo (26). Si bien hay otros ramos, estos 3 descritos son los de más fácil acceso para realizar la neurolisis por radiofrecuencia.

Recientemente, dentro de la patogenia del dolor en la artrosis de rodilla se ha hecho énfasis en el rol de la sen-

sibilización central y periférica (4,27); por este motivo, la radiofrecuencia se realiza con 2 objetivos principales: el primer propósito es lograr tanto una mejoría del dolor como de la rigidez para tener una mejor función, y el segundo propósito es reducir la sensibilización central y periférica (27).

Las series de casos y los estudios clínicos han mostrado que, con esta técnica, se observa una mejoría significativa tanto en reducción del dolor en reposo como en movimiento, además de una mejoría de la funcionalidad, obteniendo resultados favorables hasta en el 75 % de los pacientes el primer mes, el 68,7 % a los 3 meses, y el 65 % a los 6 meses de realizada la técnica (27,28).

Respecto a esta técnica se describen en términos generales 2 tipos de corriente: la radiofrecuencia continua y la pulsada. En la primera realizamos una neurolisis térmica, mientras que en la segunda, que fue introducida hacia el año 1998, generamos una neuromodulación sin daño térmico ni neurolítico sobre el nervio (29).

Esta técnica se realiza tanto en los nervios geniculados como IA de rodilla, encontrándose descripción de series de casos por el momento con buena respuesta en cuanto a la mejoría del dolor (26).

En términos generales, es una técnica simple y con bajo riesgo; sin embargo, recientemente se han descrito lesiones vasculares a nivel de los vasos geniculados como pseudoaneurismas, fístulas arteriovenosas, hemartrosis y osteonecrosis de patela, siendo menos frecuentes estas con el uso de la técnica de radiofrecuencia pulsada. La incidencia real de estas complicaciones aún se desconoce y faltan estudios a gran escala para determinar su incidencia y prevalencia (30).

Por los riesgos descritos con antelación, se viene describiendo con reportes cada vez más numerosos la radiofrecuencia pulsada del nervio safeno interno, con tiempos de exposición variables, llegando a incluso a ser de hasta 8 minutos (26).

Respecto a la seguridad del uso de la RF en pacientes con dispositivos implantados, el Dr. Barbieri y la Dra. Bellini, en un estudio retrospectivo, se encontraron con 30 pacientes con dispositivos médicos implantados a quienes se les realizó radiofrecuencia para el tratamiento del dolor, y ninguno de los dispositivos mostró interferencia o complicaciones debido al campo eléctrico generado durante el procedimiento de radiofrecuencia (31).

En términos generales, la interacción con los dispositivos de RF sería inusual, siempre que la corriente se suministre por debajo del ombligo (31). Los pacientes con dispositivos médicos sometidos a RF deben tener su revisión y prueba antes y después del procedimiento (31). Las interacciones potenciales son la estimulación asincrónica, la inhibición de la estimulación, el reinicio del marcapasos, la estimulación ventricular hasta la tasa máxima de seguimiento (MTR) y los cambios en los umbrales de estimula-

ción (31). Sin embargo, se sugiere que las aplicaciones de RF deben ser lo más breves y alejadas posible, así como revisar el dispositivo después de finalizado el procedimiento. Respecto a los estimuladores medulares para el dolor crónico, el uso de RF podría interferir con la función del estimulador medular (*spinal cord stimulation* [SCS]), que puede resultar en dolor. Para evitar una posible interacción se recomienda apagar el dispositivo (31).

DISCUSIÓN

La OA es un desorden multifactorial, resultado de una compleja interacción entre degradación y reparación del cartilago, el hueso y la sinovial, así como la interacción del sistema inmune y metabólico con componentes secundarios de inflamación crónica, en donde está afectada toda la estructura articular (32).

Actualmente disponemos de múltiples terapias sistémicas, tópicas, así como intervencionistas, tanto IA como extra articulares; esto denota la misma complejidad de su tratamiento y la efectividad relativa de cada una de las terapias.

Podríamos decir que parte de la gran disparidad de resultados obtenidos con cada una de las terapias descritas en los diferentes estudios clínicos se debe a la disparidad, o más bien a la falta de estandarización, a la hora de clasificar el grado de artrosis. Si bien la escala radiológica está estandarizada y la más aceptada es la escala de Kellgren y Lawrence (20), muchos trabajos son realizados con paciente con grados leves, otros con moderados y otros con severos; incluso en algunos hay combinaciones dentro de los grupos evaluados, generando esto una gran diferencia en los resultados obtenidos.

Por otro lado, tenemos la clasificación de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (33) a nivel del impacto funcional (33). Ahora, el dolor derivado de la OA de rodilla es el parámetro a evaluar, pero se ve influenciado por estos 2 factores (el grado de funcionalidad y el grado de compromiso radiológico), convirtiéndose cada caso en una combinación de factores: radiológicos, funcionales y de intensidad de dolor. Esto conlleva a una gran dificultad en la valoración de la respuesta a las terapias descritas.

A pesar de los efectos benéficos descritos sobre el uso de esteroides IA, la última revisión sistemática publicada en Cochrane en el 2015 por el Dr. Rutjes concluye que el grado de evidencia es bajo para todos los objetivos evaluados (dolor y funcionalidad, entre otros), con un número necesario a tratar para un efecto benéfico (NNT) de 8, esto debido a la gran heterogeneidad de los estudios. Al estratificar el beneficio por duración del efecto, se concluye que el beneficio es moderado a la 1ª y 2ª semana de finalizado el tratamiento, es leve a moderado a la 4ª-6ª semana, leve

a la semana 13ª y no hay evidencia de efecto a la semana 26 (34).

Respecto a los hilanos, encontramos diferencias tanto en el peso molecular de estos como en los protocolos de inyección. La literatura existente no ha podido determinar el intervalo y el número adecuado de inyecciones de AH. Empíricamente se ha usado la recomendación de intervalos semanales para cada inyección, con un intervalo entre cada serie de inyecciones de 6 meses. Esta variabilidad también genera diferencias marcadas entre los resultados de los estudios (16); es por estas diferencias en los resultados que algunas asociaciones ortopédicas, como la Academia Americana de Cirujanos Ortopedistas (AAOS), no recomiendan el uso IA de AH, basados en la falta de evidencia sobre su eficacia.

En la última revisión sistemática publicada en diciembre del 2015 por Brown, Cummins y cols., se analizan sus resultados en comparación con los resultados obtenidos en las revisiones sistemáticas previas, y eliminaron los estudios que no fueran randomizados doble ciego con, al menos, 60 pacientes, y se concluye que la mejor evidencia existente hasta el momento no soporta el uso rutinario de AH IA, ya que el beneficio de este no es clínicamente significativo tanto en dolor como en funcionalidad (35). Un metanálisis sobre dolor, funcionalidad y rigidez encontró efectos estadísticamente significativos, pero clínicamente no cumplían los mínimos de mejoría esperados; sin embargo, se hace la aclaración de que los pacientes de los ensayos clínicos randomizados difieren ampliamente de los pacientes de la práctica diaria, ya que los de la práctica diaria no “dejan de existir” una vez termina el estudio, por el contrario, estos retornan a la consulta una y otra vez por muchos años; *por ende*, la perspectiva de eficacia y seguridad de los clínicos que manejan los casos son muy diferentes a las perspectivas de eficacia estudiadas en los ensayos clínicos randomizados (8).

La Osteoarthritis Research Society International (OARSI), con un panel de expertos, indica que el AH es efectivo para el tratamiento de la artrosis de rodilla leve a moderada, y no es una alternativa a la cirugía en OA avanzada; es bien tolerado, no debe ser usado solo en pacientes que han fallado al manejo adecuado con analgésicos y tiene una indicación positiva, mas no es “la falta de algo mejor” (13).

Giombini y cols. recientemente publicaron un estudio comparativo entre AH y ozono a nivel IA de rodillas, con un esquema de 1 aplicación semanal durante 5 semanas, y concluyen que la aplicación combinada de ambas terapias (ozono y AH) fue significativamente superior al uso de cada uno por separado, principalmente a los 2 meses de terminada la terapia (36).

Ahora, al comparar los efectos del PRP vs. AH vs. ozono, Duymus y cols., en un estudio prospectivo, encontraron una mayor efectividad en los resultados clínicos respecto a la mejoría del dolor y la duración del efecto para el PRP (37).

Si bien todos fueron efectivos, el efecto benéfico para el ozono fue de 3 meses, mientras el PRP fue de hasta 12 meses (37). En los primeros 6 meses no hubo una diferencia clínicamente significativa entre el AH y PRP, pero posterior a los 6 meses el efecto de AH desapareció y el del PRP perduró hasta los 12 meses (37). Vale la pena indicar que se usó esquema de 1 inyección mensual por 2 meses para el PRP, y se usó esquema de 1 sola inyección para el AH, con AH de alto peso molecular (37).

Filardo y cols., en su revisión sistemática del 2015, concluyen que el PRP es útil principalmente en pacientes con OA en estadios tempranos o moderados, siendo limitado su efecto en estadios avanzados de OA (38).

Al comparar la neulolisis por radiofrecuencia de los nervios geniculados con la inyección IA de esteroides, en un estudio recientemente publicado, Sari y cols. comparan la radiofrecuencia de geniculados con la inyección IA de esteroides más morfina IA, y se puede concluir que, si bien ambos son efectivos para mejorar el dolor y la funcionalidad, la radiofrecuencia es más efectiva en mejorar el dolor y la funcionalidad, y tiene mayor duración comparada con los esteroides. Estos resultados fueron consistentes en el primer mes de evaluación, así como en el 3^{er} mes de evaluación (39). La RF convencional parece reducir de manera significativa la intensidad del dolor en un periodo de 6 meses, encontrando mejorías de más del 50 % del dolor en el 75 % de los pacientes en el primer mes, el 68,7 % a los 3 meses, y el 65 % a los 6 meses de tratamiento, así como un aumento de la capacidad funcional entre la medición inicial y la medición a los tres y seis meses (28). A diferencia de las demás terapias IA, la terapia con radiofrecuencia ha demostrado su eficacia clínica con estadios moderados a severos de artrosis (GIII y GIV Kellgren y Lawrence), en donde los demás tratamientos no han demostrado eficacia.

Las diferencias en los resultados obtenidos, tanto en eficacia analgésica como en duración del efecto con la radiofrecuencia, pueden estar relacionadas con el hecho de que aún no hay un estándar para la terapia por radiofrecuencia, teniendo como opciones la RF convencional, así como RF pulsada con tiempos de exposición variables.

Por último, en los últimos años se viene publicando sobre el uso de toxina botulínica tipo A IA. El primero en hacerlo fue Mahowald en el año 2006 (25,40).

En 2015 se publicó una revisión sistemática sobre la utilidad de toxina botulínica IA donde, si bien los estudios son heterogéneos y los resultados dispares, se puede determinar que las dosis bajas de toxina botulínica tipo A (100 uni) son superiores a los corticoides con efecto hasta por 8 semanas. Además, esta misma dosis, repitiéndola a los 3 meses, puede prolongar el efecto sobre la mejoría del dolor hasta unos 6 meses, probándose así un efecto anti-nociceptivo IA y, dada la buena seguridad y tolerancia, se soporta su uso IA (23).

De este modo, se abre una nueva oportunidad para hacer más estudios con adecuada metodología para definir la dosis adecuada, el número de aplicaciones y el intervalo de estas, además como comparar su efectividad con las demás terapias descritas.

CONCLUSIONES

Los esteroides IA son efectivos con un nivel de evidencia 1B, principalmente en aquellos con mayor compromiso radiográfico. El PRP y AH son útiles en pacientes con gonartrosis leve a moderada, pero no en gonartrosis severa, con una mayor duración del efecto para el PRP. En grados severos de gonartrosis (grado III-IV), la terapia más indicada es la radiofrecuencia de nervios geniculados. La toxina botulínica es superior a los esteroides IA en los diferentes grados de artrosis, incluso cuando las demás terapias no han logrado una respuesta adecuada.

La evidencia acerca de las terapias intervencionistas no quirúrgicas para el manejo de la gonartrosis sintomática es controversial debido a la variabilidad en los fenotipos de los pacientes incluidos en los diferentes estudios, generando así una brecha entre la práctica clínica y las recomendaciones de los estudios, lo que imposibilita generalizar los resultados y dificulta el enfoque de los pacientes “reales” (13).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Muiños-López E, Paiva B, Granero-Moltó F, et al. Combination of Intra-Articular and Intraosseous Injections of Platelet Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. *Biomed Res Int* 2016;2016:4868613. DOI: 10.1155/2016/4868613.
2. Sotos Borrás MV, López Gómez M, Fernández García N. Rehabilitación Intervencionista. Madrid: Ergon; 2012. p. 479-82.
3. Frey-Law LA, Bohr NL, Sluka KA, Herr K, Clark CR, Noiseux NO, et al. Pain sensitivity profiles in patients with advanced knee osteoarthritis. *Pain* 2016;157(9):1988-99. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000603.
4. Shen WS, Xu XQ, Zhai NN, Zhou ZS, Shao J, Yu YH. Radiofrequency Thermocoagulation in Relieving Refractory Pain of Knee Osteoarthritis. *Am J Ther* 2016 Feb 1 [Epub ahead of print].
5. Moss P, Knight E, Wright A. Subjects with Knee Osteoarthritis Exhibit Widespread Hyperalgesia to Pressure and Cold. *PLoS One* 2016;11(1):e0147526. DOI: 10.1371/journal.pone.0147526. eCollection 2016.
6. Zhao H, Liu H, Liang X, Li Y, Wang J, Liu C, Hylan G-F 20 versus low molecular weight hyaluronic acids for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *BioDrugs* 2016;30(5):387-96.

7. Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015 Aug 2. [Epub ahead of print].
8. Migliore A, Bizzi E, Herrero-Beaumont J, Petrella RJ, Raman R, Chevalier X. The discrepancy between recommendations and clinical practice for viscosupplementation in osteoarthritis: Mind the gap! *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19(7):1124-9. Review.
9. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet* 2016;387(10033):2093-105. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2.
10. Guedes V, Castro JP, Brito I. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review. *Reumatol Clin* 2016. pii: S1699-258X(16)30089-4. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.07.008.
11. Soriano-Maldonado A, Klokke L, Bartholdy C, Bandak E, Ellegaard K, Bliddal H, et al. Intra-Articular corticosteroids in addition to exercise for reducing pain sensitivity in knee osteoarthritis: Exploratory outcome from a randomized controlled trial. *PLoS One* 2016;11(2):e0149168. DOI: 10.1371/journal.pone.0149168.
12. Fatimah N, Salim B, Raja EU, Nasim A. Predictors of response to intraarticular steroid injections in patients with osteoarthritis of the knee joint. *Clin Rheumatol* 2016;35(10):2541-7. DOI: 10.1007/s10067-016-3365-z.
13. 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. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.02.008.
14. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2015;16:321. DOI: 10.1186/s12891-015-0775-z.
15. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;57(8):1410-8.
16. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am J Sports Med* 2016;44(8):2158-65.
17. Hidalgo-Tallón FJ, Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. *Rev Soc Esp Dolor* 2013;20(6):291-300. DOI: 10.4321/S1134-80462013000600003.
18. Chansoria M, Upadhyay S, Panwar S, Shivhare P, Vyas N. Comparative efficacy of intraarticular injection of combination of ozone and steroid and ozone alone in patients with primary knee osteoarthritis: A prospective, randomized clinical analysis. *J Recent Adv Pain* 2016;2(1):11-14. DOI: 10.5005/jp-journals-10046-0027.
19. Carmona L. [Ozone therapy in rheumatic diseases: A systematic review]. *Reumatol Clin* 2006;2(3):119-23.
20. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502.
21. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2015;43(7):1575-82. DOI: 10.1177/0363546515582027.
22. Montañez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, Otero E, del Valle M, Prat I, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritic knee pain: A randomized clinical trial in the context of the spanish national health care system. *Int J Mol Sci* 2016;17(7): pii: E1064. DOI: 10.3390/ijms17071064.
23. Khenioui H, Houvenagel E, Catanzariti JF, Guyot MA, Agnani O, Donze C. Usefulness of intra-articular botulinum toxin injections. A systematic review *Joint Bone Spine* 2016;83(2):149-54.
24. Fenollosa Vázquez P, Izquierdo Aguirre RM, Canós Verdecho MA, Pallarés Delgado J. Efectos de la toxina botulínica A (Botox®) intraarticular en la artrosis de rodilla avanzada. *Rev Soc Esp Dolor* 2011;18(6):320-5.
25. Hsieh LF, Wu CW, Chou CC, Yang SW, Wu SH, Lin YJ, et al. Effects of botulinum toxin landmark-guided intra-articular injection in subjects with knee osteoarthritis. *PMR* 2016;8(12):1127-35. DOI: 10.1016/j.pmrj.2016.05.009.
26. Thapa D, Ahuja V, Verma P, Dass C. Extra articular management of knee osteoarthritis pain. *Pain Med* 2015;16(9):1846-7. DOI: 10.1111/pme.12762.
27. Vas L, Pai R, Khandagale N, Pattnaik M. Pulsed radiofrequency of the composite nerve supply to the knee joint as a new technique for relieving osteoarthritic pain: A preliminary report. *Pain Physician* 2014;17(6):493-506.
28. Ramírez Ogalla I, Moreno Martín A, Santana Pineda MM, Rodríguez Huertas F. Eficacia de la radiofrecuencia convencional de geniculados para el tratamiento del dolor en gonarrosis moderada-severa. *Rev Soc Esp Dolor* 2014;21(4):212-18. DOI: 10.4321/S1134-80462014000400005.
29. Masala S, Fiori R, Raguso M, Morini M, Calabria E, Simonetti G. Pulse-dose radiofrequency for knee osteoarthritis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37(2):482-7. DOI: 10.1007/s00270-013-0694-z.
30. Kim SY, Le PU, Kosharsky B, Kaye AD, Shaparin N, Downie SA. Is genicular nerve radiofrequency ablation safe? A literature review and anatomical study. *Pain Physician* 2016;19(5):E697-705.
31. Barbieri M, Bellini M. Radiofrequency neurotomy for the treatment of chronic pain: interference with implantable medical devices. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46(3):162-5. DOI: 10.5603/AIT.2014.0029.
32. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016;12(10):580-92. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136.
33. Escobar A, Quintana JM, Bilbao A, Azkarate J, Guenaga JI. Validation of the Spanish version of the WOMAC questionnaire for patients with hip or knee osteoarthritis. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index. *Clin Rheumatol* 2002;21(6):466-71. DOI: 10.1007/s100670200117.
34. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10):CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub3.
35. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(24):2047-60. DOI: 10.2106/JBJS.N.00743.
36. Giombini A, Menotti F, Di Cesare A, Giovannangeli F, Rizzo M, Moffa F, et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combi-

- nation of both in the treatment of knee osteoarthritis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016;30(2):621-5.
37. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: Platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25(2):485-92. DOI: 10/1007/s00167-016-4110-5.
 38. Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Matteo B, Merli ML, Marcacci M. Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23(9):2459-74. DOI: 10.1007/s00167-013-2743-1.
 39. Sari S, Aydın ON, Turan Y, Özlülerden P, Efe U, Kurt Ömürlü İ. Which one is more effective for the clinical treatment of chronic pain in knee osteoarthritis: Radiofrequency neurotomy of the genicular nerves or intra-articular injection? *Int J Rheum Dis* 2016 Aug 12. DOI: 10.1111/1756-185X.12925. [Epub ahead of print]
 40. Mahowald ML, Singh JA, Dykstra D. Long term effects of intra-articular botulinum toxin A for refractory joint pain. *Neurotox Res* 2006;9(2-3):179-88.