

Eficacia y tolerancia del lavado articular en el tratamiento sintomático de la artrosis de cadera

V. TORRENTE, A. ACOSTA PEREIRA Y A. RODRÍGUEZ DE LA SERNA

RESUMEN

En base a nuestra experiencia positiva y la utilización creciente del LA en la gonartrosis, recomendada, por otra parte, como una posibilidad terapéutica en todas las guías de tratamiento, y basándonos en nuestra experiencia personal en la utilización de las infiltraciones de cadera en el tratamiento de las afecciones mecánicas e inflamatorias de la articulación coxofemoral, realizamos este estudio preliminar con el LA de la articulación coxofemoral en pacientes con osteoartrosis no avanzada.

Se estudiaron los resultados del LA realizado en 12 pacientes con OAC según criterios de Altman y con grado radiológico de Kellgren y Lawrence II-III.

Para el acceso a la articulación de la cadera (coxofemoral) se utilizó la técnica de punción articular de Golding.

El trabajo se ha realizado como estudio observacional, prospectivo, abierto de serie de casos.

La edad media del grupo LA era de 60 años. El análisis de respuesta al tratamiento fue respecto al tiempo estadísticamente significativa ($p < 0,0005$) entre la basal y los 3 meses para las variables: intensidad del dolor articular (medida por EVA), y dolor a la marcha articular. La opinión de los pacientes respecto a la eficacia del tratamiento fue de buena o muy buena.

Seguridad: los efectos adversos se observaron en dos pacientes (uno con dolor durante la práctica del LA y

ABSTRACT

In view of positive experience and the growing use of JL in osteoarthritis of the knee, recommended, on the other hand, as a possible therapy in all treatment guidelines, and based on our personal experience in the use of hip infiltrations in the treatment of the mechanical and inflammatory complaints of the coxofemoral joint, this preliminary study of JL of the coxofemoral joint was performed in patients with non-advanced osteoarthritis.

A study was made of the results of JL carried out in 12 patients with OAH according to Altman criteria and with Kellgren and Lawrence radiological grade II-III.

The Golding joint puncture technique was used to access the hip (coxofemoral) joint.

The work was performed as a prospective, open case series observational study.

The mean age of the JL group was 60 years. The analysis of response to treatment over time was statistically significant ($p < 0.0005$) between baseline values and at 3 months for: severity of the joint pain (measured by VAS), and pain on joint use. The patient's opinion regarding the efficacy of the treatment was good or very good.

Safety: side effects were observed in two patients (one with pain during the JL and the other with pain during the 24 h following the procedure).

Hospital de Día de Reumatología
Unidad de Reumatología
Servicio de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Unidad Docente Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona

Dirección para correspondencia:

Arturo Rodríguez de la Serna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Servicio de Medicina Interna
Mas Casanovas, 90
08025 Barcelona
E-mail: arodriguez@santpau.es

otro con dolor durante las 24 h posteriores al mismo.

Se concluye que el LA se muestra eficaz en el tratamiento sintomático de la OAC, durante un periodo de evaluación de hasta 3 meses.

Palabras clave: Lavado articular. Artrosis de cadera.

INTRODUCCIÓN

La artrosis constituye una de las enfermedades de mayor prevalencia en la enfermedad humana, con un coste sanitario y social muy elevado y, sin embargo, ha recibido menos atención que otras entidades como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer o incluso la artritis reumatoide. En los últimos años, se han llevado a cabo múltiples estudios que han contribuido a profundizar en el conocimiento de la enfermedad. A pesar de la valiosa información obtenida a partir de estudios *in vitro* y del análisis histopatológico de las piezas *ex vivo*, el estudio de la artrosis humana es obviamente muy difícil. La artrosis no es una entidad única y bien definida; más bien constituye un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología variada y con manifestaciones clínicas diferentes, que generalmente asienta en varias articulaciones con distinta intensidad y, dentro de cada articulación, a cada zona de manera variable. Los factores genéticos, nutricionales, biomecánicos o farmacológicos son muy diferentes en la población artrósica. Además, la artrosis es una enfermedad que evoluciona lentamente, por lo que se requiere un tiempo de estudio largo para poder detectar cambios, y habitualmente se diagnostica cuando está ya bien establecida, lo que impide llevar a cabo investigaciones en estadios precoces. Estos datos, unidos a la necesidad de probar previamente en animales fármacos que puedan modificar la evolución de la enfermedad, hacen imprescindible la utilización de modelos experimentales.

Los modelos experimentales de artrosis ofrecen claras ventajas sobre la investigación en humanos. En ellos puede determinarse con precisión el comienzo y la duración de la enfermedad, así como definir su gravedad y la progresión en el tiempo. Estas cualidades permiten hacer estudios secuenciales de la enfermedad –incluso en los estadios más precoces–, así como cuantificar y categorizar con rigor los cambios patológicos encontrados. Además, se pueden controlar los parámetros que influyen en el desarrollo de la artrosis, tales como cambios ambientales, la

It is concluded that JL proves effective in the symptomatic treatment of the OAH during an evaluation period of up to 3 months. (DOLOR. 2008;23:157-64)

Corresponding author: Arturo Rodríguez de la Serna, arodriguez@santpau.es

Key words: Joint lavage. Osteoarthritis of the hip.

dieta o la actividad física, y permiten obtener fácilmente material para análisis histológico. En animales pueden evaluarse cambios metabólicos *in vivo* basados en pruebas con marcadores radiactivos, y llevar a cabo estudios sobre agentes terapéuticos y sus efectos secundarios. Finalmente, en los modelos experimentales siempre se dispone de material de control suficiente en la articulación contraria.

Obviamente, es imprescindible que cualquier modelo experimental de artrosis reproduzca razonablemente la enfermedad tal y como la conocemos en el humano; pero además debe cumplir criterios de reproducibilidad, disponibilidad, economía, y facilidad de estudio. En ciertos modelos, los cambios artrósicos son demasiado infrecuentes. Otros modelos, como la artrosis espontánea de algunas especies de monos, reproducen formas de artrosis similares a la humana, pero utilizan animales caros y de manejo complicado. Por el contrario, los animales de laboratorio, de fácil manejo y económicos, como las ratas o cobayas, tienen el inconveniente de aportar poco material para estudio, especialmente si se van a llevar a cabo estudios seriados.

La artrosis de cadera, además de ser muy prevalente, se acompaña de una incapacidad marcada para la marcha, y también es la responsable del mayor número de prótesis de recambio articular (PTC) que se realizan, lo cual supone, además del problema médico, un importante coste sociosanitario. No todas las personas con artrosis de cadera evolucionan con la misma intensidad ni rapidez, de ahí que sea importante poder predecir qué pacientes con artrosis de cadera inicial van a evolucionar peor, con un índice alto de progresión.

Existen tres motivos que justifican que se intente identificar a los pacientes con una tendencia a la progresión rápida:

- La identificación temprana de los mismos permite utilizar en ellos determinadas medidas terapéuticas.
- La identificación de los pacientes con tendencia a una progresión lenta, puede ser tranquilizadora.

- Tener bien caracterizado al grupo de progresión rápida, es útil para los ensayos clínicos terapéuticos.

Sobre la base de los factores sistémicos conocidos como predisponentes a padecer artrosis, como edad, sexo, historia familiar, edad de la menopausia, hipertensión y diabetes, además de los factores biomecánicos, se han valorado estudios de Rx y marcadores de degradación del cartílago en un intento de buscar predictores de mala evolución.

El estudio de Rotterdam se ha realizado con el objetivo de valorar los factores sistémicos anteriormente mencionados, y se ha llevado a cabo sobre una población de 514 varones y 721 mujeres mayores de 55 años. Sobre este grupo poblacional, además del seguimiento clínico, se realizaron estudios de Rx durante un periodo de 7 años. Para poder definir la progresión radiológica se estableció el criterio de una disminución del espacio articular igual o superior a 1 mm o la necesidad de colocar una PTC durante el seguimiento.

Cuando se realizó una valoración por un análisis de regresión logística multivariable, sobre cada uno de los predictores, se ha podido saber:

- La edad, la intensidad del dolor, la historia familiar de artrosis y la incapacidad funcional de la pierna afectada son cada uno de ellos factores independientes de progresión rápida de la artrosis de cadera.
- De igual manera, los estudios de Rx y los marcadores de degradación del cartílago se comportaron como factores independientes de progresión.

Los resultados de este estudio han permitido identificar un subgrupo de pacientes que presentan: dolor de la cadera afectada desde el inicio y de forma temprana, con rigidez matutina y un grado igual o superior a II de afectación radiológica, según la categoría de Kellgren & Lawrence, como aquellos con un índice de progresión más rápido.

En conclusión, ahora sabemos que para la artrosis de cadera los factores de progresión son conocidos (Tabla 1) y fácilmente detectables, y también nos permiten identificar a aquellos sujetos que son candidatos para ser dirigidos a los centros especializados y ser seguidos y tratados de forma más continuada, con terapéuticas enérgicas, y candidatos para participar en estudios clínicos.

La hipótesis de la búsqueda de marcadores biológicos para el diagnóstico y seguimiento de la artrosis se basa en las siguientes premisas:

Tabla 1. Factores de progresión de osteoartrosis de cadera

-
- Edad
 - Intensidad del dolor
 - Historia familiar de artrosis
 - Incapacidad funcional de la pierna afectada
 - Rx
 - Marcadores de degradación del cartílago
-

- La artrosis es una enfermedad crónica con evolución hacia la destrucción progresiva del cartílago articular, el hueso subcondral, y con reacción sinovial acompañante.
- Las características clínicas y radiológicas utilizadas para establecer el diagnóstico de la artrosis ayudan poco para monitorizar la progresión de la enfermedad.
- El diagnóstico no se puede realizar con las técnicas actuales en un estadio subclínico, que permita el tratamiento preventivo.

Recientemente se han desarrollado marcadores que incluyen productos de síntesis del colágeno y de la degradación sinovial, y estudios preliminares parecen indicar que los mismos se podrían relacionar con la evolución de la artrosis.

En el momento actual se pueden distinguir en la articulación tres tipos de marcadores biológicos diferentes: marcadores óseos, marcadores del cartílago y marcadores de la membrana sinovial.

La articulación es un órgano complejo, y la artrosis altera el metabolismo de diferentes tejidos incluyendo el hueso, el cartílago y la membrana sinovial. Para poder evaluar los diferentes mecanismos implicados en la destrucción articular, se necesita valorar simultáneamente marcadores de las tres estructuras. La matriz extracelular de estos tejidos está compuesta fundamentalmente por colágeno del tipo I asociado con el hueso, del tipo II asociado con el cartílago, y del tipo III asociado con la membrana sinovial, los cuales se encuentran agregados con los proteoglicanos y otras glicoproteínas. Por todo ello, los potenciales marcadores biológicos de la artrosis incluyen componentes de la matriz o sus productos de degradación, citocinas y proteasas.

Para valorar concretamente la degradación del cartílago que se produce durante la evolución de la artrosis, teniendo en cuenta que el cartílago hialino es el órgano diana de la misma, se tienen que valorar los fragmentos específicos del colágeno de tipo II.

Estudios recientes sobre los marcadores biológicos en artrosis han conseguido establecer un progreso en el conocimiento de los mismos y en su posible utilización para la progresión de la enfermedad, particularmente los ensayos realizados con los productos de degradación del colágeno tipo II. No obstante, no existe aún suficiente información, ni suficientemente fiable, que nos permita establecer conclusiones válidas para la utilización de los mismos, basados en su sensibilidad y especificidad.

Parece que en el futuro inmediato se podrán utilizar algunos de estos marcadores en combinación con técnicas de imagen, que incluirán probablemente también la resonancia magnética, especialmente para detectar pacientes con riesgo de destrucción articular rápida.

Un punto aún más interesante y sobre el cual se está trabajando con intensidad es la valoración de la utilidad de estos marcadores biológicos para monitorizar la respuesta terapéutica a los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad, que están apareciendo de forma simultánea en el armamento terapéutico contra la artrosis.

El interrogante siguiente, antes de plantearnos el tratamiento de la artrosis, es ¿por qué se produce el dolor en la artrosis?

La pregunta parece simple, pero está aún lejos de tener una respuesta satisfactoria. Un alto porcentaje de personas con artrosis radiológica, incluso en estadios avanzados, no presentan síntomas y mantienen un buen estado físico. ¿Por qué ocurre esto? Los datos disponibles sugieren la intervención de factores derivados de la propia enfermedad (algunos todavía desconocidos), factores derivados de las estructuras periarticulares, y factores de tipo psicológico y social.

El cartílago carece de terminaciones nerviosas, por lo que el dolor de la artrosis debe proceder de otras estructuras. La degeneración del cartílago articular se acompaña de una importante reacción del hueso subcondral. La esclerosis y los osteófitos son el resultado de un remodelado óseo que acaba por alterar la superficie articular. Con el tiempo, la progresiva desestructuración hace que se pierdan la alineación y la estabilidad articulares. Todos estos fenómenos se acompañan de modificaciones mecánicas capaces de estimular las estructuras vecinas inervadas, como la cápsula articular y los ligamentos. La estimulación del periostio, por el crecimiento de osteófitos, es también capaz de provocar dolor. En la artrosis se produce, además, un aumento de presión en el interior del hueso subcondral, al que se considera responsable del persistente dolor que se mantiene in-

cluso en reposo. La aparición de microfracturas parece ser otro factor a considerar.

La artrosis se acompaña de una leve sinovitis. Ésta se manifiesta en forma de hipertrofia sinovial y pequeños cambios histológicos asociados a derrame articular, trastornos ambos que son capaces de aumentar la presión sobre la cápsula y las estructuras vecinas, causando dolor.

La afección de otras estructuras periarticulares tiene reconocida importancia como fuente de dolor. La inflamación o distensión de las entesis (lugares de inserción de ligamentos y tendones) y las bolsas sinoviales es un motivo frecuente.

Su presentación, más o menos brusca, puede confundirse con un «brote» de artrosis. Su reconocimiento permite realizar un tratamiento precoz y específico, a veces muy resolutivo para el enfermo. También la debilidad muscular y el uso alterado de la articulación, secundarios a la artrosis, parecen contribuir de forma significativa al dolor. Por ejemplo, los ejercicios de cuádriceps reducen el dolor de forma similar a como lo hacen algunos fármacos.

Por último, conviene considerar la presencia de diversos factores psicológicos –ansiedad y depresión– y la coexistencia de la artrosis con un síndrome de dolor crónico generalizado (el síndrome fibromiálgico), como elementos moduladores o amplificadores de la percepción y la conducta del enfermo ante el dolor.

El tratamiento de la osteoartrosis, hasta la fecha, sigue siendo principalmente sintomático, dirigido a buscar el alivio del dolor, mejorar la movilidad y mantener la funcionalidad global de las articulaciones.

En los casos en que el dolor no puede controlarse con analgésicos simples, o que se encuentren asociados con sinovitis sintomática, se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), lo que obliga a realizar un análisis de riesgo-beneficio, y especialmente en los pacientes de edad avanzada.

En el algoritmo terapéutico de la gonartrosis se incluye en estos casos la posibilidad de tratamiento con LA, pero en el tratamiento de la artrosis de la cadera (OAC) esta modalidad terapéutica no ha sido descrita. Las ventajas de su uso incluyen: pacientes polimedicados, edad avanzada, o aquellos pacientes en que, por diferentes circunstancias, interese posponer la artroplastia.

Existe entre la clase médica en general y en la comunidad reumatológica en particular una especial aversión/temor a la punción articular de la cadera,

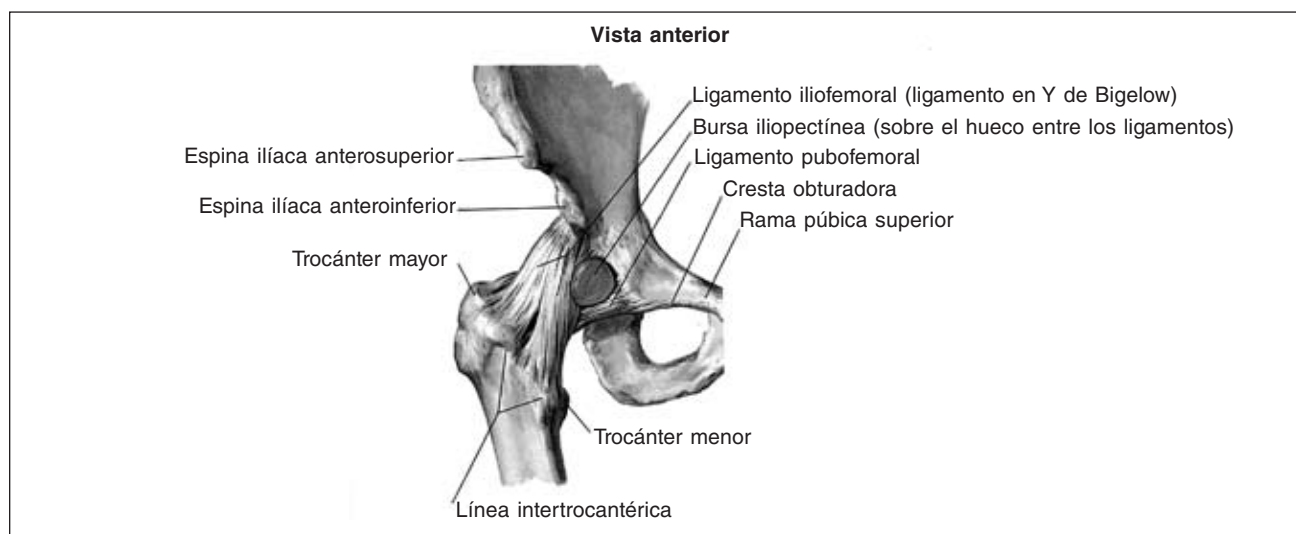


Figura 1. Dibujo anatómico de una articulación de la cadera, en la cual puede observarse la localización del cuello femoral entre la espina ilíaca anterosuperior y el trocánter, que nos sirven de referencia para localizar el punto de punción para acceder a la articulación, a través de la amplia cápsula articular.

especialmente con fines terapéuticos, y de hecho las infiltraciones de cadera se utilizan poco como medida terapéutica, sin embargo es una articulación muy amplia con una cápsula articular muy extensa, lo que favorece la punción intracapsular (Fig. 1).

Dada nuestra experiencia positiva y la utilización creciente del LA en la gonartrosis, recomendada, por otra parte, como una posibilidad terapéutica en todas las guías de tratamiento, y basándonos en nuestra experiencia personal en la utilización de las infiltraciones de cadera en el tratamiento de las afecciones mecánicas e inflamatorias de la articulación coxofemoral, realizamos este estudio preliminar con el LA de la articulación coxofemoral en pacientes con osteoartrosis.

OBJETIVOS

Valorar la eficacia y la seguridad del LA de la articulación coxofemoral, en pacientes afectados de osteoartrosis de grado II-III (Figs. 2-5) y realizar una descripción de la técnica.

MÉTODOS

Se estudiaron los resultados del LA realizado en 12 pacientes con OAC según criterios de Altman (Tabla 2)

y con grado radiológico de Kellgren y Lawrence II-III (Tabla 3).

Para el acceso a la articulación de la cadera (coxo-femoral) se utilizó la técnica de punción articular de Golding mediante la cual se delimitan: la porción anterosuperior de la espina ilíaca, y el trocánter, y se establece un ángulo recto con la prolongación de dos líneas imaginarias que parten de ambos. Para mayor seguridad se establece mediante palpación la localización del latido de la arteria femoral. En el vértice del ángulo recto, es el punto ideal para realizar la punción articular (Fig. 6).

Para la realización técnica del lavado se realiza una anestesia de la piel con mepivacaína al 2%, y posteriormente se practica la punción articular con un trocar de punción lumbar de tipo 20 G (diámetro de 1,1 mm), y se introducen 5 cc de mepivacaína al 2%. A continuación se inicia la perfusión con presión positiva de suero fisiológico al 0,9%. Cuando se han introducido 50 cc de suero, se practica una segunda punción articular paralela a la primera, por donde se extrae el líquido perfundido.

La cantidad de suero total perfundido es de 500 cc.

La duración aproximada del lavado es de 30-45 min.

El trabajo se ha realizado como estudio observacional, prospectivo, abierto de serie de casos.

Se analizaron las variables: dolor articular en reposo y a la marcha mediante una escala analógica visual de 10 cm (EVA), a la semana, al mes y a los 3 meses



Figura 2. Rx de una articulación coxofemoral normal, en la cual se observa conservada la estructura ósea, así como el espacio articular, denotando la normalidad del grosor del cartílago hialino. No se observa ni esclerosis ósea ni proliferación (osteófitos).



Grado 1: osteófitos solo

Figura 3. Rx de una artrosis coxofemoral grado II, en la cual se observa conservada la estructura ósea y el espacio articular, pero sí se evidencia la presencia de un osteófito.



Grado 2: osteófitos pequeños, estrechamiento de la interlínea moderado, puede haber quistes y esclerosis

Figura 4. Rx de una artrosis grado III, en la cual se observan pequeños osteófitos múltiples, esclerosis ósea y estrechamiento del espacio articular, aunque de grado discreto. En estos casos en que existen signos claros de artrosis, pero el espacio articular está poco afectado, está especialmente indicado el LA como tratamiento de inicio.



Grado 2: osteófitos pequeños, estrechamiento de la interlínea moderado, puede haber quistes y esclerosis

Figura 5. Rx de una artrosis de cadera similar a la anterior, grado III, pero con una disminución más evidente del espacio articular.

Tabla 2. Criterios clínicos, biológicos y radiológicos de clasificación de la artrosis de la cadera

1. Dolor de cadera en el último mes
2. Osteófitos acetabulares o femorales Rx
3. VSG < 20
4. Pinzamiento del espacio articular Rx

Es necesaria la combinación de 1 y 2 o 1, 3 y 4. Sensibilidad 91%, especificidad 89%.

de realizado el lavado, y la opinión del paciente y del médico a los 3 meses del procedimiento.

Se aplica el test t de Student para medidas repetidas, para analizar la significación de la diferencia de las medias entre las distintas poblaciones consideradas. Se utilizó mediante métodos lineales generalizados un análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores: factor tiempo (dos niveles: antes y después) de me-

Tabla 3. Escala de graduación de la osteoartrosis de Kellgren y Lawrence

- Grado I: posible pinzamiento del espacio articular y posible presencia de osteófitos
- Grado II: presencia de osteófitos y posible disminución del espacio articular
- Grado III: osteófitos múltiples moderados, disminución del espacio articular y alguna esclerosis y posible deformidad de los extremos del hueso
- Grado IV: osteófitos importantes, marcada disminución del espacio articular, esclerosis, grave deformidad de los extremos óseos

didadas repetidas. Se asumió un nivel de significación de un 5% ($\alpha = 0,05$).

RESULTADOS

La edad media del grupo era de 60 años, con un rango de 47-72 años.

El análisis de respuesta al tratamiento fue positivo respecto al tiempo, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0005$) entre la basal y los 3 meses para las variables: intensidad del dolor articular (medida por EVA) (Fig. 7) y dolor a la marcha articular. La opinión de los pacientes fue buena o muy buena en un 59%, y la opinión del médico fue coincidente con estos resultados (Fig. 8).



La punción de la cadera es fácil, si se siguen unas medidas previas. Se delimita la cresta ilíaca y se marca (flecha abierta); se delimita después el trocánter y se marca (flecha cerrada). El punto donde se cruza la prolongación lineal de ambas marcas se dibuja con una cruz. El cuadrante inferointerno de dicha cruz es el lugar de entrada (cabeza de flecha). Se inicia la introducción de la aguja (se utiliza una aguja del 18 epidural) en sentido perpendicular 2 cm, y después se dirige la aguja hacia el ombligo con un ángulo de 45°, hasta notar el paso de la cápsula articular y llegar al hueso, lugar donde, después de realizar una aspiración, se introduce la sustancia a infiltrar.

Figura 6. Descripción del método de Golding, con figura anatómica para la punción de la cadera.

SEGURIDAD

Los efectos adversos se observaron en tres pacientes:

- Uno presentó dolor durante la práctica del LA, con una intensidad EVA entre 45-50, pero que no obligó a suspender el lavado.

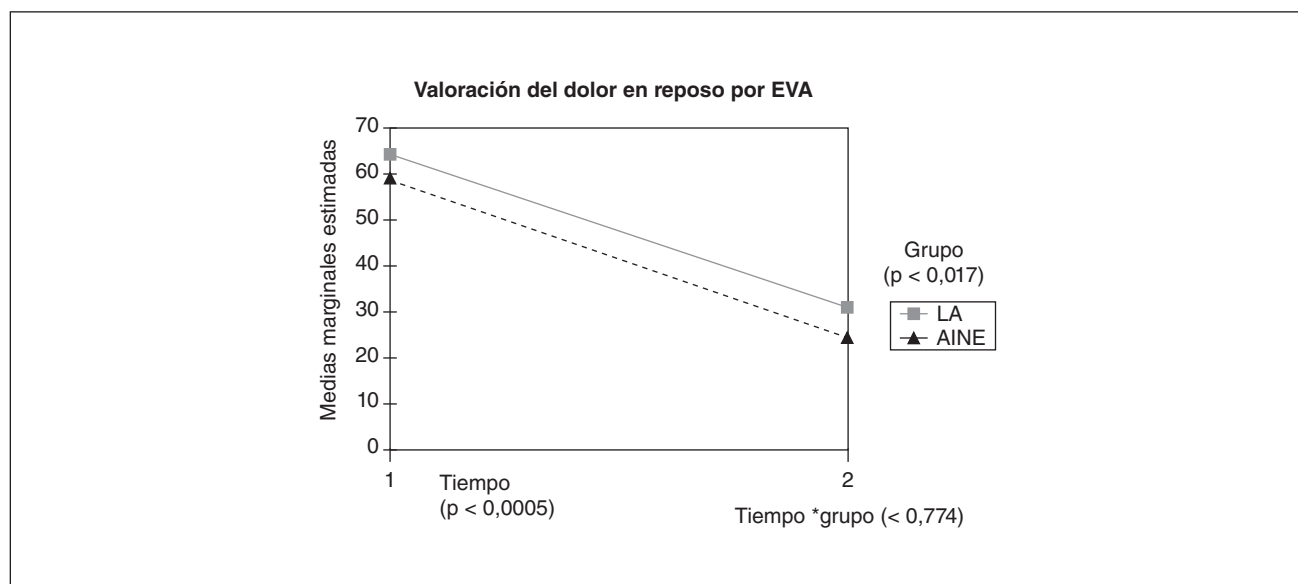


Figura 7. Resultados de la valoración del dolor en reposo mediante una escala analógica visual, al inicio y a los 3 meses de practicado el LA de cadera.

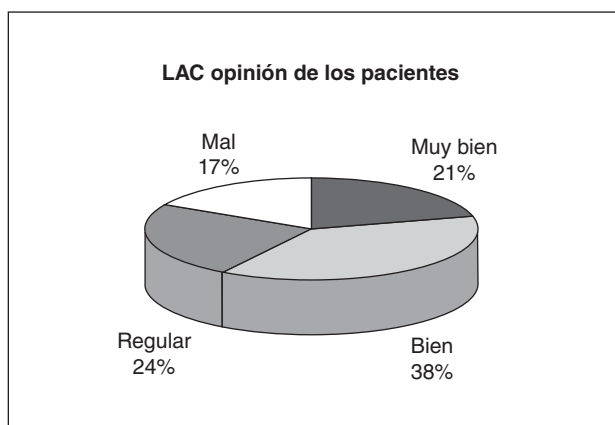


Figura 8. Resultado, mediante un diagrama, de la opinión de los pacientes después de los 3 meses de practicado el LA.

- Un segundo paciente tuvo dolor de intensidad EVA de 60 durante las 24 h posteriores al lavado, que obligó a tomar analgésicos (paracetamol en dosis de 2 g en total).
- Un tercer paciente experimentó un episodio de reacción vagal, con palidez cutánea y caída de la tensión arterial (100/65), durante aproximadamente 10 min, durante la primera fase del lavado, como consecuencia de la entrada rápida de suero fisiológico en la articulación, y atribuible a la distensión brusca de la cápsula articular, que cedió espontáneamente al interrumpir la entrada de suero durante este tiempo, y que se recuperó espontáneamente y permitió continuar y llevar a cabo el lavado.

DISCUSIÓN

La práctica de LA como tratamiento sintomático de la artrosis se ha generalizado en la práctica clínica, como consecuencia de los resultados obtenidos inicialmente en la práctica de la artroscopia diagnóstica y terapéutica, en la gonartrosis.

Nuestra amplia experiencia en artrosis de rodillas inicialmente y en artrosis de hombros, así como en síndrome subacromial y en casos de capsulitis retráctil de la misma articulación, nos animó para realizar dicho lavado en pacientes con artrosis de cadera en estadios iniciales, y por tratarse en algunos casos de personas en la cuarta década de la vida, por lo cual la implantación protésica como tratamiento final debería posponerse lo máximo posible.

Por otra parte, la experiencia en punción articular de la cadera con fines diagnósticos para estudio del líquido sinovial, o terapéutico, con la práctica de una infiltración, nos animó para llevar a cabo dicha investigación.

Los resultados han sido alentadores por cuanto el primer paciente (no incluido en este estudio) se mantuvo asintomático durante 2 años, realizando una actividad laboral normal, al término de los cuales le practicamos un segundo lavado. Los resultados preliminares de los 12 pacientes descritos han confirmado nuestras percepciones iniciales.

Los efectos adversos observados no han mostrado gravedad en ningún paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A. Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002.
- Garnero P, Delmas P. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:641-6.
- Hochberg MC. Epidemiology of osteoarthritis: current concepts and new insights. *J Rheumatol* 1991;27:4-6.
- Kevorkian L, Young D, Darrah C, Donell S. Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. *Arthritis Rheum* 2004; 50:123-31.
- Martel-Pelletier J. Osteoarthritis: recent developments. *Curr Opin rheumatol* 2003;15:613-5.
- Otterness IG, Swindell AC. Criteria for selection and application of molecular markers for clinical studies of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:153-8.
- Poole R. Can serum biomarker assays measure the progression of cartilage degeneration in osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:2549-52.
- Rejiman M. Can we predict progresión of osteoarthritis of the hip? The Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:71.
- Rogers J, Shepstone L, Dieppe P. Is osteoarthritis a systemic disorder of bone? *Arthritis Rheum* 2004;50:452-8.
- Tornero Molina J. Epidemiología de la artrosis. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29:373-84.