

Efectividad del tratamiento con proloterapia comparado con la infiltración con ácido hialurónico para el control sintomático de la artrosis de rodilla

Effectiveness of prolotherapy treatment compared to hyaluronic acid infiltration for symptomatic control of knee osteoarthritis

DAVID R. SALAMANCA^{1,2#*}, JESÚS D. RAMOS^{1,2#}, ANDRÉS O. GUARDIAS^{1,2}, HILDA WILCHES^{1,2}, ODAIR A. BACCA-RAMÍREZ³, FERNANDO Y. PEÑA^{2,4} Y CARLOS E. RANGEL^{1,2}

¹Programa de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad El Bosque, Bogotá; ²Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, IPS Rangel Rehabilitación, Bogotá; ³Programa de Fisioterapia, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga; ⁴Programa de Oftalmología, Universidad El Bosque, Bogotá. Colombia

*Estos autores contribuyeron como primer autor

RESUMEN

Introducción: La osteoartritis es la enfermedad reumática más común en los adultos, siendo la rodilla la articulación más comprometida. A pesar de su alta prevalencia, aún no se dispone de una intervención eficaz que modifique su evolución y curso natural. En la actualidad, se evalúan tratamientos con medicina regenerativa que han mostrado resultados prometedores, sin embargo, faltan estudios que soporten su potencial terapéutico. Nuestro objetivo fue el de evaluar la efectividad del tratamiento con proloterapia comparado con la infiltración con ácido hialurónico para el manejo sintomático de la gonartrosis en un grupo poblacional colombiano. **Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo que incluyó 100 pacientes con diagnóstico de gonartrosis por medio de la clasificación radiológica Kellgren y Lawrence (KYL) 2 o 3. Se evaluó el efecto de la infiltración de estas terapias inyectables por medio de las escalas WOMAC y EVA antes del tratamiento y a los 3 meses de seguimiento. Se realizó el procesamiento estadístico de las variables en el programa Stata 13.0. **Resultados:** En total fueron intervenidos 50 pacientes para el grupo proloterapia y 50 para el grupo tratado con ácido hialurónico. En el análisis de la línea de base no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características socio demográficas entre ambos grupos. Hubo diferencia estadísticamente significativa en la calificación del WOMAC y EVA pre y post aplicación en cada grupo por separado ($p < 0.001$), sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la comparación postratamiento entre ambas intervenciones. **Conclusiones:** La proloterapia y la infiltración de ácido hialurónico son intervenciones que muestran igual eficacia para el control de los síntomas en pacientes con gonartrosis. La proloterapia tiene como ventaja el bajo costo y la poca asociación de efectos adversos.

Palabras clave: Osteoartritis de la rodilla. Proloterapia. Ácido hialurónico. Inyecciones intraarticulares.

*Correspondencia:

David R. Salamanca

E-mail: drsalamanca@unbosque.edu.co

Recibido: 20-03-2025

Aceptado: 27-03-2025

DOI: 10.24875/DOL.M25000002

Disponible en internet: 06-08-2025

DOLOR. 2025;40(2):33-38

www.dolor.es

0214-0659 / © 2025 Dolor® Investigación, Clínica & Terapéutica. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis is the most common rheumatic disease in adults, the knee is usually affected. There is still no effective intervention that modifies its evolution and natural course. Currently, regenerative medicine treatments shown promising results, however, there is a lack of studies that support their therapeutic potential. Our objective was to evaluate the effectiveness of treatment with prolotherapy compared to infiltration with hyaluronic acid for the symptomatic management of gonarthrosis in a Colombian population group. **Methods:** Descriptive and retrospective study that included 100 patients with a diagnosis of gonarthrosis through the Kellgren and Lawrence (KYL) radiological classification 2 or 3. The effect of these injectable therapies was evaluated using the WOMAC scale and VAS before treatment and at 3 months follow-up. Statistical processing of the variables was analysed in the Stata 13.0 program. **Results:** 50 patients were treated with prolotherapy and 50 with hyaluronic acid. In the baseline analysis, no statistically significant differences were found in the sociodemographic characteristics between both groups. There was a statistically significant difference in the WOMAC and VAS scores pre and post application in each group separately ($p < 0.001$), however no statistically significant difference was found in the post-treatment comparison between both interventions. **Conclusions:** Prolotherapy and hyaluronic acid infiltration are interventions that show equal effectiveness in symptoms reduction in patients with gonarthrosis. Prolotherapy has the advantage of low cost and low association of adverse effects.

Keywords: Osteoarthritis knee. Prolotherapy. Hyaluronic acid. Intra-articular injections.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es la enfermedad reumática más común en los adultos, siendo la rodilla la articulación más comprometida¹. La probabilidad de presentar este padecimiento aumenta considerablemente con la edad y la exposición a factores mecánicos, ambientales y metabólicos².

La OA de rodilla, también conocida como gonartrosis, se caracteriza por la presencia de dolor, molestias y/o rigidez articular sumado a signos radiográficos de esclerosis, osteofitos y disminución del espacio intra-articular³. Su prevalencia global en personas mayores de 45 años se sitúa en alrededor del 27.8%⁴, en los Estados Unidos, dicha prevalencia oscila entre el 12,1% al 37.4%, siendo más común en las mujeres. Su alta frecuencia ha derivado en un incremento exponencial en los gastos de atención médica, por lo que se estima que para el año 2031 esta patología demandará de aproximadamente \$ 7.600 millones de dólares americanos (USD) anualmente⁵.

A pesar de ser uno de los principales problemas de salud pública, aún no se dispone de una intervención eficaz que modifique su evolución y curso natural.

La viscosuplementación con ácido hialurónico ha sido el tratamiento intervencionista de elección para el manejo sintomático de la gonartrosis, sin embargo, sus propiedades no limitan la progresión de la enfermedad y su efecto no se extiende a largo plazo⁶.

En la actualidad, se dispone de alternativas terapéuticas en el área de medicina regenerativa, donde la proloterapia ha ganado un importante protagonismo⁷. Esta técnica, se basa en la aplicación de dextrosa hipertónica intra articular, que facilita la

curación y el posterior control del dolor a través de la proliferación del tejido deteriorado que, al desencadenar una respuesta inflamatoria local, estimula el crecimiento de fibroblastos y la liberación de factores de crecimiento⁸. Una ventaja adicional, es su bajo costo y la amplia disponibilidad en el entorno clínico.

No obstante, el nivel de evidencia de la proloterapia aún es cuestionable dado el limitado número de estudios que soporten su efectividad, si lo comparamos con los tratamientos tradicionalmente utilizados^{1,9,10}. En Latinoamérica y específicamente en Colombia, hay pocos reportes relacionados con el uso de proloterapia en el manejo de la gonartrosis, lo que ha motivado a la realización de esta investigación. El objetivo principal del presente manuscrito fue evaluar la eficacia del tratamiento tradicional con infiltración intra articular (IA) de ácido hialurónico comparado con proloterapia en un grupo poblacional colombiano.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo que incluyó pacientes con diagnóstico de gonartrosis basado en los criterios clínicos definidos por la *American College of Rheumatology* y la clasificación radiológica grado I, II o III según *Kellgren-Lawrence*, quienes fueron atendidos en una institución médica especializada para el manejo del dolor y rehabilitación en Colombia, entre abril y septiembre de 2022. Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la tabla 1.

Estos pacientes ingresaron a un programa especial de cuidado articular y durante todas las consultas de

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Hombres y mujeres, edad entre 40 y 80 años.	Diagnóstico previo de enfermedad neuromuscular, infecciosa o inflamatoria.
Diagnóstico de gonartrosis basado en criterios clínicos definidos por el <i>American Rheumatology College</i> y clasificación radiológica grado I, II o III según Kellgren-Lawrence.	Antecedentes de traumatismo y/o cirugía previa de rodilla que configuren OA secundaria.
OA de rodilla sintomática con duración al menos 3 meses.	Antecedente de artroscopia y/o lesión meniscal previa.
Índice de masa corporal entre 18,5 y 34,9 kg/m ² .	Antecedente de proloterapia o inyecciones en la rodilla en los últimos 3 meses.
	Antecedente de hemofilia, adicción a drogas o alcohol y uso de anticoagulantes o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en los 7 días previos y durante el tratamiento.

seguimiento por un médico fisiatra se documentó la puntuación de la escala visual análoga del dolor (EVA) y de la escala WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) que evalúa los dominios de dolor, rigidez y funcionalidad, se encuentra validada al idioma español y otorga una puntuación global máxima de 96 puntos.

Los pacientes fueron intervenidos con infiltración IA a nivel de rodilla con ácido hialurónico (una inyección semanal de 2,5 mL/25 mg de hialuronato de sodio durante 3 semanas) o proloterapia (inyección IA de 5 mL de DAD al 25% cada semana durante 3 semanas).

Del total de los pacientes atendidos en el periodo de tiempo determinado, 100 cumplieron con los criterios de inclusión (50 tratados con ácido hialurónico y 50 intervenidos con proloterapia).

Para el diligenciamiento de la base de datos, los investigadores realizaron una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes seleccionados y se obtuvieron los datos relacionados con las variables sociodemográficas, tiempo de evolución de

los síntomas, clasificación radiológica definida por la escala de Kellgren y Lawrence y la puntuación de las escalas EVA y WOMAC, ésta última, evaluada antes de la intervención y a los 3 meses de seguimiento.

La información fue recolectada de forma física y posteriormente, se trasladó a una base de datos en Excel. Con la información registrada en la base de datos, se realizó el procesamiento estadístico de las variables usando el programa estadístico Stata 13.0.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se evaluó la normalidad de las variables del estudio por medio de la prueba de Shapiro-Wilk y análisis gráfico por medio del histograma. Se realizó el análisis univariado para los grupos de intervención, aplicando medidas de tendencia central y de dispersión.

Para el análisis en la línea de base de las variables cuantitativas edad, IMC y tiempo de evolución se utilizó la t de student no pareada y para las variables de sexo y clasificación radiológica se utilizó el test de Chi cuadrado.

Para el análisis de las diferencias dentro de cada grupo de tratamiento, se utilizó la t de student pareada para las variables con distribución normal y el test de rangos de Wilcoxon para las variables con distribución no normal.

Finalmente, para el análisis de las diferencias entre los grupos, se utilizó una t de student independiente para las variables con distribución normal o el test de la U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal. Para todo el análisis fue considerado un nivel de significancia de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

En total fueron incluidos para el estudio 100 pacientes, los cuales, cumplían con todos los criterios de inclusión. Del total de las muestras, 20 fueron hombres y la edad promedio para ambos sexos en los dos grupos fue de 63,3 años, encontrando participantes desde los 40 hasta los 80 años. El promedio de IMC de todos los participantes fue de 27,91 kg/m², no hubo pacientes con gonartrosis con clasificación radiológica KYL I o IV, siendo del total de la muestra el 68% KYL II y respecto al tiempo de presentación

Tabla 2. Variables sociodemográficas y clínicas

	Grupo ácido hialurónico	Grupo proloterapia	p [‡]
Edad en años*	64,64 ± 9,99	61,96 ± 10,93	0,19
Sexo (n)			
Masculino	12	8	0,31
Femenino	38	42	
IMC*	28,12 ± 3,42	27,7 ± 4,24	0,17
KYL (n)			
KYL II	38	30	0,086
KYL III	12	20	
Tiempo de síntomas en meses [†]	22 (12-24)	22,5 (14,5-45)	0,075

*Promedio (desviación estándar).

[†]Mediana [rango intercuartílico].

[‡]Valor P en la comparación entre grupos.

IMC: índice de masa corporal; KYL: clasificación Kellgren y Lawrence.

de síntomas la mediana para los dos grupos fue de 22,5 meses. En el análisis de la línea de base no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los dos grupos para las variables edad, sexo, IMC, clasificación de KYL ni el tiempo de evolución de síntomas (Tabla 2). En la comparación pre y postratamiento dentro de cada grupo, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$), evidenciándose disminución del dolor (EVA), disminución del componente rigidez del WOMAC, mejoría en el componente funcionalidad del WOMAC y una mejoría en la puntuación global de esta escala (Tabla 3).

En la comparación entre los dos grupos postratamientos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para las variables de dolor, rigidez, funcionalidad y puntuación global del WOMAC antes y después del tratamiento (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo manuscrito se analizó la eficacia de dos tratamientos utilizados para el control sintomático de la gonartrosis: la tradicional infiltración de ácido hialurónico y, una novedosa técnica en el área de medicina física y rehabilitación, la inyección intraarticular de dextrosa hipertónica, también conocida como proloterapia.

Se evidenció que, al cabo de tres meses, ambas técnicas resultaron ser beneficiosas para el control del

dolor, rigidez y funcionalidad ($p < 0,001$), resultados objetivamente cuantificados a través de las escalas WOMAC y EVA.

Aunque los pacientes intervenidos con ácido hialurónico presentaron muy buen resultado clínico, no hubo mejoría significativa comparada con la proloterapia al cabo de 3 meses de seguimiento ($p > 0,05$), lo cual es concordante con publicaciones previamente reportadas.

Hosseini y colaboradores¹⁹ documentaron una considerable mejoría del dolor y funcionalidad de todos los pacientes tratados tanto con hialuronato como con dextrosa hipertónica ($p < 0,001$).

La mejoría de la puntuación global para los pacientes tratados con proloterapia se correlaciona con otras investigaciones. Shan Sit et al.¹ documentaron una mejoría de 10,34 puntos en la puntuación global de WOMAC ($p = 0,022$) a las 52 semanas de seguimiento. Bayat¹¹ concluyó que, en comparación con los corticosteroides, el método de proloterapia se asoció con una mayor reducción del dolor a mediano plazo (3 meses) y Sallam et al.¹², confirmó que la infiltración con dextrosa tanto intra como periarticular, resultó en una mejoría significativa de forma inmediata y a los 6 meses en las puntuaciones EVA y WOMAC.

En otro ECA con 104 participantes, no solo se encontró mejoría significativa en el dolor, sino también en el tiempo de subir escaleras y la función física al cabo de 6 meses¹³.

Tabla 3. Comparación dentro y entre los grupos de tratamiento

Variable	Grupo ácido hialurónico		p*	Grupo proloterapia		p†	p‡
	Media Pretratamiento	Media Postratamiento		Media Pretratamiento	Media Postratamiento		
EVA	7,64 ± 1,35	4,98 ± 1,81	< 0,001*	8,1 ± 1,05	5,5 ± 2,06	< 0,001†	0,21‡
WOMAC dolor	15,9 ± 2,53	10,34 ± 3,48	< 0,001*	15,4 ± 3,18	11,04 ± 3,33	< 0,001†	0,31‡
WOMAC rigidez	6,18 ± 1,15	3,76 ± 1,61	< 0,001*	5,98 ± 1,49	4,18 ± 1,78	< 0,001†	0,22‡
WOMAC funcionalidad	50,92 ± 1,28	35,26 ± 1,69	< 0,001*	47,92 ± 9,61	35,4 ± 11,52	< 0,001†	0,82‡
WOMAC Total	73 ± 11,35	49,36 ± 15,68	< 0,001*	69,3 ± 12,64	50,62 ± 15,39	< 0,001†	0,63‡

*Valor de p en la comparación pre y post del grupo ácido hialurónico.

†Valor p en la comparación pre y post del grupo proloterapia.

‡Valor p en la comparación entre grupos.

EVA: escala analógica visual; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index.

Como se puede evidenciar, cada vez hay un mayor número de estudios clínicos y revisiones sistemáticas que documentan la potencial efectividad de la proloterapia en cuanto a la reducción del dolor y la mejoría funcional, incluso superior a las infiltraciones con anestésicos locales y tan eficaz como las infiltraciones con ácido hialurónico, ozono o plasma rico en plaquetas a corto, mediano y largo plazo¹⁴.

Dicha mejoría clínica se podría explicar por la mayor actividad metabólica de los condrocitos y el alto depósito de colágeno inducido por la dextrosa hipertónica^{15,16}, así como por la reducción del telopéptido C-terminal, que frena el proceso de resorción ósea¹⁷.

El concepto general es que los proliferantes inyectados inician una respuesta inflamatoria local que finalmente desencadena una cascada de curación, favoreciendo así la liberación de citocinas y factores de crecimiento (FC) como el FC derivado de plaquetas, el FC transformante β , el FC epidérmico, el FC similar a la insulina y el FC del tejido conjuntivo, los cuales promueven la proliferación de fibroblastos y el depósito de colágeno, fortaleciendo la articulación y reduciendo finalmente el dolor¹⁸.

No obstante, faltan estudios in vitro y ensayos clínicos que soporten el potencial efecto regenerativo de esta terapia.

Otro factor para considerar durante la elección del tratamiento es la posible aparición de eventos adversos. En la literatura se ha reportado una mayor asociación de dolor, edema y rubor con duración hasta las 3 sema-

nas, en infiltraciones realizadas con hialuronato, aspecto poco reportado en el manejo con proliferantes^{12,13}.

No obstante, para la asociación de dichos eventos es importante analizar las características de manipulación, técnica aséptica y experticia del médico que ejecute el procedimiento y no solo la molécula como tal.

De otro lado, y no menos importante, se debe evaluar el costo de las terapias a realizar. En este punto, la proloterapia ofrece una ventaja importante ya que el precio de los insumos utilizados (dextrosa en agua destilada, solución salina y lidocaína) no superan los 20 USD, mientras que el tratamiento con ácido hialurónico (3 sesiones) oscila entre los 200 y 250 USD.

Cabe destacar que en la actualidad se dispone de nuevas intervenciones como la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP)¹⁴⁻¹⁶, la ozonoterapia¹⁷, el manejo con células madre mesenquimales (MSC)¹⁸ y la aplicación de toxina botulínica intraarticular¹⁹ que muestran resultados prometedores.

Como se ha documentado en el presente manuscrito, hay múltiples opciones intervencionistas para el control sintomático de la gonartrosis. Sin embargo, queremos destacar el beneficio terapéutico que la proloterapia ha demostrado en diversos estudios, hecho que respalda su potencial uso y se correlaciona con los resultados de la presente investigación.

Finalmente, no se debe olvidar que la implementación de medidas no invasivas como la terapia física y el manejo analgésico oral y tópico, pueden potenciar los efectos de las infiltraciones²⁰.

CONCLUSIONES

La proloterapia y la aplicación intraarticular de ácido hialurónico han demostrado ser intervenciones eficaces para el control del dolor y la mejoría funcional de los pacientes con gonartrosis. En la actualidad, estos tratamientos están ganando mayor atención como alternativa terapéutica debido a su alto perfil de eficacia y seguridad, con un menor riesgo de progresión a manejo quirúrgico.

En el presente manuscrito se destaca el potencial beneficio de la proloterapia, un tratamiento más económico y con efectividad similar a la intervención con ácido hialurónico, que podría estar al alcance de un mayor número de pacientes con limitación al acceso de terapias de alto costo.

FINANCIAMIENTO

Ninguno.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Sit RWS, Wu RWK, Rabago D, Reeves KD, Chan DCC, Yip BHK, et al. Efficacy of Intra-Articular Hypertonic Dextrose (Prolotherapy) for Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. mayo de 2020;18(3):235-42.
2. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. *TPJ*. diciembre de 2017;21(4):16-183.
3. Sukerker PA, Doyle Z. Imaging of Osteoarthritis of the Knee. *Radio-logic Clinics of North America*. julio de 2022;60(4):605-16.
4. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clinics in Geriatric Medicine*. agosto de 2010;26(3):355-69.
5. Díaz-Borjón A. Multidisciplinary consensus on diagnosis, pharmacological and non-pharmacological management of osteoarthritis and the role of crystalline glucosamine sulfate of prescription as a new therapeutic option. *Med Int Mex*. 36(3).
6. Rezasoltani Z, Azizi S, Najafi S, Sanati E, Dadarkhah A, Abdorrazaghi F. Physical therapy, intra-articular dextrose prolotherapy, botulinum neurotoxin, and hyaluronic acid for knee osteoarthritis: randomized clinical trial. *International Journal of Rehabilitation Research*. septiembre de 2020;43(3):219-27.
7. Sert AT, Sen EI, Esmaeilzadeh S, Ozcan E. The Effects of Dextrose Prolotherapy in Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1 de mayo de 2020;26(5):409-17.
8. Reeves KD, Sit RWS, Rabago DP. Dextrose Prolotherapy. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. noviembre de 2016;27(4):783-823.
9. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. noviembre de 2019;27(11):1578-89.
10. Rabago D, Nourani B. Prolotherapy for Osteoarthritis and Tendinopathy: a Descriptive Review. *Curr Rheumatol Rep*. junio de 2017;19(6):34.
11. Bayat M, Hojjati F, Boland Nazar NS, Modabberi M, Rahimi MS. Comparison of Dextrose Prolotherapy and Triamcinolone Intraarticular Injection on Pain and Function in Patients with Knee Osteoarthritis - A Randomized Clinical Trial. *Anesth Pain Med [Internet]*. 8 de abril de 2023 [citado 13 de julio de 2023];13(2). Disponible en: <https://brieflands.com/articles/aapm-134415.html>
12. Sallam RA, Abdelkhabir AA, Shabana AA. Comparative study between the effect of neural versus intra-articular dextrose prolotherapy on pain and disability in patients with knee osteoarthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil*. diciembre de 2021;48(1):30.
13. Hsieh RL, Lee WC. Effects of Intra-articular Coinjections of Hyaluronic Acid and Hypertonic Dextrose on Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. agosto de 2022;103(8):1505-14.
14. Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Legorreta-Ramírez BG, Burad Fonz W, Magaña-Ricardéz D, González-Castro TB, et al. Prolotherapy for knee osteoarthritis using hypertonic dextrose vs other interventional treatments: systematic review of clinical trials. *Adv Rheumatol*. diciembre de 2019;59(1):39.
15. Johnston E, Kou Y, Junge J, Chen L, Kochan A, Johnston M, et al. Hypertonic Dextrose Stimulates Chondrogenic Cells to Deposit Collagen and Proliferate. *CARTILAGE*. diciembre de 2021;13(2_suppl):213S-224S.
16. Topol GA, Podesta LA, Reeves KD, Giraldo MM, Johnson LL, Grasso R, et al. Chondrogenic Effect of Intra-articular Hypertonic-Dextrose (Prolotherapy) in Severe Knee Osteoarthritis. *PM&R*. noviembre de 2016;8(11):1072-82.
17. Waluyo Y, Budu, Bukhari A, Adnan E, Darjanti Haryadi R, Idris I, et al. Changes in levels of cartilage oligomeric proteinase and urinary C-terminal telopeptide of type II collagen in subjects with knee osteoarthritis after dextrose prolotherapy: A randomized controlled trial. *JRM*. 24 de mayo de 2021;53(5):1-7.
18. Zhao AT, Caballero CJ, Nguyen LT, Vienne HC, Lee C, Kaye AD. A Comprehensive Update of Prolotherapy in the Management of Osteoarthritis of the Knee. *Orthopedic Reviews [Internet]*. 31 de mayo de 2022 [citado 7 de agosto de 2023];14(3). Disponible en: <https://orthopedicreviews.openmedicalpublishing.org/article/33921-a-comprehensive-update-of-prolotherapy-in-the-management-of-osteoarthritis-of-the-knee>
19. Hosseini B, Taheri M, Pourroustaei Ardekani R, Moradi S, Kazempour Mofrad M. Periarticular hypertonic dextrose vs intraarticular hyaluronic acid injections: a comparison of two minimally invasive techniques in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *OARRR*. noviembre de 2019;Volume 11:269-74.
20. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. octubre de 2018;48(2):168-75.