



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Caracterizar e Predecir Artrosis
Rapidamente Progresiva**

**Caracterizar y Predecir Artrosis
Rápidamente Progresiva**

**Characterization of Rapid Knee OA
Progression Phenotypes**

Autor/a/es/as: de Andrés Ardá, Mar

Titor/a: Mera Varela, Antonio José

Cotitor/a: Blanco García, Francisco J.

Oreiro Villar, Natividad

Departamento: Psiquiatría, Radiología,
Salud Pública, Enfermería y Medicina

Junio 2021

AGRADECIMIENTOS

A mi cotutor, el Dr. Blanco García, Director Científico del INIBIC, Profesor Titular de Reumatología de la UDC y reumatólogo en el servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, por la sugerencia al escoger el tema y sus instrucciones a lo largo de su realización.

A mi tutor, el Dr. Mera Varela, Jefe de Servicio de Reumatología en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Profesor Titular de la Universidad de Santiago de Compostela, por aceptar el tema y por haber sido el primero en despertar mi interés en el mundo de la Reumatología.

A todo el servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y en especial al Dr. De Toro, Jefe de servicio del mismo, por su espectacular acogida a los estudiantes y su constante implicación en la docencia.

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
1. RESUMO	6
1. ABSTRACT	7
2. INTRODUCCIÓN	8
2.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	9
2.2 ETIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA.....	11
2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	13
2.4 CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO	13
2.5 TRATAMIENTO	16
2.6 ARTROSIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA	19
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. OBJETIVOS	21
5. MATERIAL Y MÉTODOS	22
5.1 COHORTE DE ESTUDIO.....	22
5.2 CRITERIOS DE PROGRESIÓN RÁPIDA	24
5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
6. RESULTADOS	25
6.1 IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON PROGRESIÓN RÁPIDA EN LA COHORTE DEL OAI.....	25
6.2 ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL FENOTIPO DE PROGRESIÓN RÁPIDA	26
6.2.1 ANÁLISIS UNIVARIADO	27
6.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	30
7. DISCUSIÓN	32
7.1 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	32
7.2 LIMITACIONES	33
8. CONCLUSIÓN	33
6. BIBLIOGRAFÍA	34

1. RESUMEN

Introducción: la artrosis (OA) es la enfermedad musculoesquelética más prevalente. Su curso es muy prevalente y muchos pacientes experimentan un rápido aumento de dolor, incapacidad y/o daño estructural en un periodo de tiempo relativamente corto.

Objetivo: el objetivo de este proyecto es la identificación de los fenotipos (radiográfico y sintomático) de artrosis de rodilla rápidamente progresiva (RPOA).

Metodología: se utilizará las bases de datos (clínicas y analíticas) de la cohorte americana OAI. Para definir el perfil radiológico, utilizaremos la información recogida con la escala Kellgren-Lawrence y con la anchura del espacio articular (JSW) en mm, además de diferentes criterios de clasificación. Para definir el perfil sintomático, utilizaremos las escalas WOMAC, KOOS y VAS. Estos criterios serán combinados con otros criterios demográficos y clínicos, disponibles en ambas cohortes, con el fin de poder crear diferentes perfiles que nos permitan una rápida identificación de estos pacientes (diagnóstico). La predicción de una progresión rápida es de interés porque puede ayudar a mejorar las posibilidades de encontrar opciones terapéuticas adecuadas para estos pacientes.

Resultados: los individuos con Artrosis Rápidamente Progresiva (RAPOA) son de mayor edad (OR=1,04; 95%IC=1,02-1,06), de género femenino (OR=1,59; 95%IC=1,14-2,22), IMC más alto (OR=1,09; 95%IC=1,05-1,13), presentan una afectación contralateral de rodilla (OR=2,27; 95%IC=1,64-3,15), una lesión de rodilla previa que los incapacita para andar al menos dos días (OR=2,42; 95%IC=1,74-3,37) y una puntuación WOMAC mayor (OR=1,01; 95%IC=1,01-1,02) más frecuentemente en comparación con individuos con artrosis de rodilla típica.

Conclusiones: los perfiles de personas que tienen artrosis rápidamente progresiva de rodilla son: los de mayor edad, género femenino, IMC más alto, afectación contralateral de rodilla, lesión previa de rodilla que incapacite para andar durante al menos dos días, y una puntuación WOMAC mayor.

1. RESUMO

Introdución: a artrose (OA) é a enfermidade musculoesquelética máis prevalente. O seu curso é moi frecuente e moitos pacientes experimentan un rápido aumento da dor, discapacidade e / ou danos estruturais nun período de tempo relativamente curto.

Obxectivo: o obxectivo deste proxecto é caracterizar os fenotipos (radiográficos e sintomáticos) de artrose rapidamente progresiva de xeonllo (RPOA).

Metodoloxía: utilizaráanse as bases de datos (clínicas e analíticas) da cohorte americana OAI. Para definir o perfil radiográfico, empregaremos os datos que se recollen mediante a escala de Kellgren-Lawrence e o ancho do espazo conxunto (JSW) en mm e mais diferentes criterios de clasificación para progresores rápidos. Para definir o perfil sintomático, usaremos as escalas WOMAC, KOOS e VAS. Estes criterios combinaranse con outros criterios demográficos e clínicos, dispoñibles en ambas cohortes, co fin de crear diferentes perfís que nos permitan identificar rapidamente estes pacientes (diagnóstico). A predición de progresión rápida é de interese porque pode axudar a mellorar as posibilidades de atopar opcións terapéuticas adecuadas para estes pacientes.

Resultados: os individuos con Artrose Rápidamente Progresiva (RAPOA) son máis vellos (OR = 1,04; IC 95% = 1,02-1,06), xénero feminino (OR = 1,59; IC 95% = 1, 14-2,22), maior IMC (OR = 1,09; IC do 95% = 1,05-1,13), presentan unha afectación contralateral do xeonllo (OR = 2,27; IC do 95% = 1, 64-3,15), unha lesión previa no xeonllo que os fixo incapaces de camiñar durante polo menos dous días (OR = 2,42 ; IC 95% = 1,74-3,37) e unha maior puntuación WOMAC (OR = 1, 01; IC 95% = 1,01-1,02) máis frecuentemente en comparación con individuos con artrose de xeonllo típica.

Conclusions: Os perfís das persoas que presentan unha artrose de xeonllo rapidamente progresiva son: persoas maiores, sexo feminino, maior IMC, afectación contralateral do xeonllo, lesión previa no xeonllo que fai que non poidan camiñar durante polo menos dous días e unha maior puntuación WOMAC.

1. ABSTRACT

Introduction: osteoarthritis (OA) is the most prevalent common musculoskeletal disorder. Its course is very heterogeneous, and some patients experience rapidly increasing pain, disability or structural damage in a relatively short timeframe (even 1 year). The underlying mechanisms and risk factors for rapid progression are still largely unknown and there are no available diagnostic biomarkers.

Aim: the goal of this project is to characterize the rapidly (radiographic and symptomatic) progressive knee osteoarthritis phenotypes.

Methodology: we will use (clinical and analytical) data from the american OAI cohort. To define the radiographic profile, we will use radiographic data (Kellgren and Lawrence scale and the joint space width (JSW), in mm) and different classification criteria for fast progressors. To define the symptomatic profile, we will use clinical data such as the WOMAC scores, the KOOS score and a VAS scale. These will be combined with other demographic, clinical data available in both cohorts to generate a profile of these patients that permits their early identification (diagnosis). The prediction of fast progression is of interest because may help to improve chances of finding adequate therapeutic options for these patients.

Results: individuals with rapidly progressive knee osteoarthritis are older (OR = 1.04; 95% CI = 1.02-1.06), female (OR = 1.59; 95% CI = 1, 14-2.22), higher BMI (OR = 1.09; 95% CI = 1.05-1.13), they present a contralateral knee involvement (OR = 2.27; 95% CI = 1, 64-3.15), a previous knee injury that made them unable to walk for at least two days (OR = 2.42; 95% CI = 1.74-3.37) and a higher WOMAC score (OR = 1, 01; 95% CI = 1.01-1.02) more frequently compared to individuals with typical knee osteoarthritis.

Conclusions: the profiles of people who have rapidly progressive knee osteoarthritis are: older people, female gender, higher BMI, contralateral knee involvement, previous knee injury that makes them unable to walk for at least two days, and a higher WOMAC score.

2. INTRODUCCIÓN

La artrosis, también denominada osteoartrosis u osteoartritis (OA), es una enfermedad crónica articular multifactorial. Clásicamente se creía que era una enfermedad con un componente exclusivamente degenerativo, sin embargo hoy en día se sabe que existe un marcado patrón inflamatorio. Los cambios patológicos que la describen característicamente son: la pérdida progresiva de cartílago articular, la hipertrofia ósea marginal y cambios en la membrana sinovial. Puede afectar a todas las articulaciones, incluyendo las vertebrales, pero sus localizaciones típicas se encuentran en mano, rodilla, cadera, columna y las articulaciones acromioclavicular, esternoclavicular y primera metatarsofalángica. (1)(2)

Su importancia recae por ser uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial, siendo una de las enfermedades reumáticas más prevalentes y con mayor impacto socioeconómico (derivados de costes médicos, costes de ayuda a domicilio y costes indirectos de pérdida de productividad). El estudio ArTRoCad, basado en una encuesta poblacional censal, estableció en casi 5000 millones de euros el coste total de la artrosis en España, de los cuales 2000 eran costes no asistenciales relacionados con artrosis de cadera y rodilla. (3)

El dolor que provoca esta patología es una de las causas más relevantes de discapacidad (ya sea temporal o permanente) en los países en los que ha sido estudiada. Esta repercusión social se debe a la pérdida de autonomía personal y al grado de dependencia que genera. Es responsable de hasta el 5,7% de las consultas de Atención Primaria. (4)

La mayoría de las complicaciones se derivan de la pérdida de funcionalidad del paciente, que será mayor a medida que el deterioro articular avance. El paciente con artrosis avanzada presenta una mala calidad de vida: incapacidad funcional, limitación para actividades cotidianas y mayor posibilidad de ansiedad y depresión. (4,5)

La característica que más define la artrosis es su heterogeneidad, tanto en su presentación como en su pronóstico. Por ello, últimamente se tiende a hablar de la OA más como un grupo de patologías en vez de una enfermedad en sí misma, con manifestaciones clínicas similares y cambios radiológicos y anatomopatológicos comunes. Todo ello dificulta mucho el establecimiento de recomendaciones generales para todas ellas. (6)

Dentro de este contexto se incluye el concepto de fenotipo de OA, que se define como la característica o conjunto de características de la enfermedad que consiguen describir diferencias entre pacientes, ya que se relacionan con distintos resultados (por ejemplo: gravedad de los síntomas, pronóstico y respuesta a tratamiento).

2.1 EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Muchos sujetos con artrosis y con alteraciones radiológicas con frecuencia no presentan síntomas, lo que se conoce como disociación o discordancia clínico-radiológica. Estudios epidemiológicos de diferentes países no tienen en cuenta esta discordancia clínico-radiológica e incluyen tan solo criterios radiológicos o clínicos, por separado, para la definición de artrosis. En consecuencia, el resultado de los estudios de prevalencia e incidencia de la artrosis reúnen resultados muy dispares, fruto de la falta de acuerdo para una correcta definición. (7,8)

A pesar de esto, podemos decir con seguridad que la artrosis es la patología articular más prevalente en la población. Más del 50% de la población mayor de 65 años presenta algún tipo de artrosis, siendo la articulación de la rodilla la más afectada. (2)

Más del 50% de la población mayor de 65 años padece algún tipo de OA, en el 70% del grupo de los mayores de 50 años se encuentran signos radiológicos y prácticamente el 100% de la población mayor de 70 años. A pesar de ello menos del 50% de las personas que padecen OA presentan síntomas. La rodilla es la articulación más afectada. (1,4)

El estudio Episer 2000 de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre prevalencia de las enfermedades reumáticas, basado en muestras aleatorias del registro censal en España, registró una prevalencia de artrosis sintomática (no confirmada radiológicamente) en mayores de 20 años del 10,2 % en rodilla y del 6,2% en manos. El pico es alcanzado entre los 70-79 años, llegando a un 33,7% para rodilla y un 23,9% para manos, respectivamente. La prevalencia de artrosis en su conjunto parece ser más frecuente y severa en mujeres, con algunas excepciones. (9)

El paso de los años vino acompañado de cambios sociodemográficos importantes, que se resumen en un incremento en la proporción de personas mayores de 64 años, un incremento en las cifras de sobrepeso y obesidad, y cambios en relación al consumo de tabaco por edades. Todos estos cambios poblacionales justificaron la creación en 2016 de un nuevo estudio Episer que en relación al aumento de estos factores de riesgo nos ha permitido constatar la tendencia al alza de la prevalencia de las enfermedades reumáticas. (10)

En cuanto a su incidencia, hay muy pocos datos recogidos por la dificultad que presenta su definición e identificación. La incidencia de cualquier tipo de artrosis aumenta con la edad, siendo la tasa mayor para las mujeres en rodilla y manos, y mayor para hombres en cadera y columna.

En términos generales podemos decir que los cambios radiológicos aumentan en proporción con la edad y con el peso corporal, lo que obliga a dar cifras estandarizadas para poder ser comparadas.

Podemos dividir los factores de riesgo según este esquema:

1. Factores de riesgo no modificables:

- a. Edad: es uno de los factores a los que más importancia se le atribuye. La edad es el predictor más importante para la aparición de artrosis. La relación entre el envejecimiento y la artrosis está ampliamente demostrada, aunque no se conocen exactamente sus mecanismos. Probablemente esté relacionado con la combinación de cambios en la capacidad de los tejidos articulares para adaptarse al daño mecánico. La gravedad de la enfermedad también aumenta con la edad. Es un factor de progresión de la enfermedad. (2,7,11-13)
- b. Sexo: los estudios Episer y Framingham corroboran que la prevalencia es mayor y más severa en mujeres, sobre todo pasados los 50 años, especialmente en rodilla y manos. (2,12,14,15)
- c. Genética: los factores genéticos están presentes en la mayoría de las formas de las artrosis y se estima que pueden contribuir en un 40-65% de los casos, especialmente en manos y cadera, Son más influyentes en mujeres en cualquiera de sus formas clínicas. Se han revelado hasta 37 mutaciones del gen que codifica parte del colágeno II que predisponen a padecer artrosis de forma prematura. (1,2,7,12)
- d. Raza: se han encontrado diferencias en poblaciones geográficamente similares pero de diferentes etnias. Las diferenciales raciales en el grado y la expresión del dolor son conocidas y dependen no solo de factores psicológicos, sino también de factores sociales, ambientales y culturales. Parte de estas diferencias pueden ser explicadas por factores entre razas como el índice de masa corporal, el estilo de vida o factores socioeconómicos, pero existen biomarcadores de síntesis y degradación de cartílago que sugieren que los factores biológicos y genéticos pueden también desempeñar un importante papel. (12)(7)

2. Factores de riesgo modificables:

- a. Sobrepeso y Obesidad: son factores tanto sistémicos como locales, y han sido ampliamente asociados con la artrosis, participando tanto en su inducción como en su progresión(7). La obesidad tiene un doble efecto negativo sobre la artrosis: biomecánico y metabólico. (16) El sobrepeso corporal aumenta la carga mecánica sobre las articulaciones de los miembros inferiores, llegando a alterar la biomecánica articular y provocando un mayor estrés y sufrimiento en la articulación. (2,12,15)
- b. Factores Hormonales: el déficit estrogénico de la mujer está relacionado con el aumento de la incidencia de la artrosis a partir de la menopausia. Sin embargo, el hecho de que los estrógenos protejan contra la artrosis todavía no es concluyente. (2,4,12,13)

- c. Debilidad Muscular: por ejemplo, en la OA de rodilla la debilidad del cuádriceps es un factor de riesgo de OA. El dolor en la articulación induce una falta de uso de la misma y en consecuencia se produce atrofia muscular. Sin embargo, existe debilidad muscular en sujetos con artrosis sin dolor y sin atrofia muscular. (7,12)
- d. Enfermedades Sistémicas: las artrosis secundarias son causadas por múltiples enfermedades y su forma de manifestación puede variar en cada una de ellas. (13)

3. Factores de riesgo locales:

- a. Anomalías articulares previas: las lesiones articulares previas se reconocen como capaces de condicionar el desarrollo del fenómeno degenerativo articular. Forman parte de este grupo las anomalías congénitas, displasias, defectos de alineación, traumatismos y laxitud articular. Las lesiones meniscales, de los ligamentos o los problemas de alineación, como el *genu varo* o *valgo*, pueden favorecer la artrosis de rodilla. También son factores asociados los traumatismos y las fracturas. (1,4,7,12,17)
- b. Sobrecarga articular, actividad física y laboral: la sobreestimulación por repetición o sobreuso, el impacto de repetición o el uso inadecuado de una articulación o grupo muscular pueden favorecer la aparición de artrosis en determinados ámbitos laborales. (4,7,12)

2.2 ETIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA

Es una enfermedad multifactorial generada y perpetuada en el tiempo presumiblemente por una o varias noxas de diferente índole. Son factores de tipo genético, mecánico, químico, inmunológico o ambiental. La hipótesis más establecida propone que la enfermedad se inicia por un daño en el cartílago articular, generando una posterior respuesta de la membrana sinovial y del hueso subcondral. (2)

El elemento celular del cartílago, los condrocitos, en un intento de compensar el deterioro, exhiben una respuesta proliferativa transitoria. Esta respuesta inflamatoria actúa sobre la membrana sinovial, cuyos fibroblastos responden estimulando a su vez la liberación de otros mediadores inflamatorios (la prostaglandina 2, IL-6 e IL-8, entre otros).

La respuesta insuficiente del hueso subcondral reemplaza el cartílago hialino por fibrocartílago, lo que le confiere una inferior capacidad mecánica. Todo este complejo es lo que conocemos como Esclerosis Subcondral, en cuya imagen histológica más característica nos encontraremos con: angiogénesis, apoptosis condral y mineralización de la MEC.

Clínicamente esto nos dará lugar a la formación de osteofitos, geodas y disminución del espacio articular. (18)

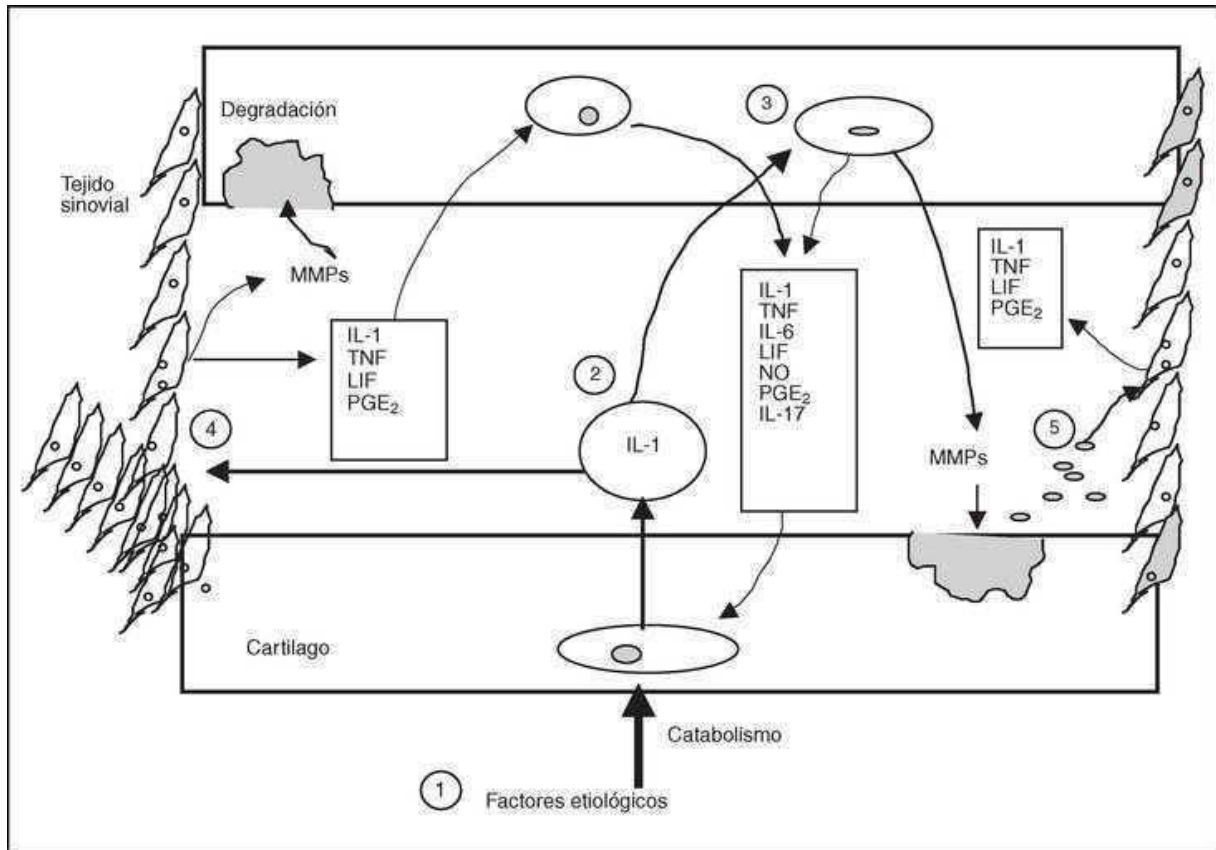


Figura 1. Mecanismos de regulación en el cartílago articular y en el tejido sinovial de la articulación artrósica(18)

Una revisión sobre la actualidad en la fisiopatología de la artrosis explica que los factores catabólicos prevalecen sobre los factores anabólicos, que se suceden simultáneamente. En la Figura 1 se representan los siguientes pasos: (18)

1. Los factores etiológicos, independientemente de cuáles son, desencadenan en el condrocito el programa catabólico.
2. Como resultado del programa catabólico existe un aumento de la síntesis de los mediadores proinflamatorios.
3. La IL-1 puede actuar sobre otros condrocitos del cartílago favoreciendo la síntesis de otros factores catabólicos como otras citocinas, el óxido nítrico, las prostaglandinas y las metaloproteasas que degradan el cartílago.
4. La IL-1 también puede actuar sobre el tejido sinovial, que es capaz de sintetizar metaloproteasas que contribuyen a la destrucción del cartílago articular y factores proinflamatorios como otras citocinas y prostaglaandina E2, que pueden actuar sobre el cartílago y perpetuar el programa catabólico en los condrocitos.

5. Los fragmentos de cartílago liberados al espacio articular como consecuencia de la degradación tienen capacidad para estimular la síntesis de factores inflamatorios por el tejido sinovial.

2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Es necesario tener en cuenta que para diagnosticar una OA es fundamental partir de una sospecha clínica. Existe un amplio rango de presentación en este cuadro, no siempre requiriéndose la totalidad de él para realizar el diagnóstico.

La presentación clásica de artrosis es un paciente de mediana edad con dolor articular crónico de características mecánicas y de mayor intensidad al inicio de los movimientos, pudiendo mejorar posteriormente. El dolor es el síntoma guía, generalmente empeora con el ejercicio y mejora en reposo. Es muy raro que aparezca por la noche, excepto que se trate de fases avanzadas de la enfermedad. (1,2,11)

Aunque generalmente su curso es lento y progresivo, los pacientes a menudo sufren exacerbaciones dolorosas y brotes inflamatorios. Las articulaciones afectadas pueden ser una o varias. Los signos que la acompañan son la crepitación, los chasquidos, la deformidad articular y, en ocasiones, el derrame articular. Cuando la articulación afectada es la cadera o la rodilla, podemos observar una cojera.

2.4 CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Existen diversas formas de clasificar la artrosis. Según su extensión se clasifica en localizada o generalizada, y según su origen en primaria o idiopática (su etiología es desconocida en un 70-85% de los casos, clasificándose así como primaria), o bien secundaria o asociada a diferentes enfermedades (susceptible de tratar específicamente). (1,2)

A partir del 1986, el Colegio Americano de Reumatología (ACR)(19) elaboró una clasificación de artrosis de rodilla, de manos y de cadera con el objetivo de unificar pacientes según unos criterios que se han empleado desde entonces en todos los ensayos clínicos y epidemiológicos. (Figura 2)

Kellgren and Lawrence publicaron hace más de 50 años unos criterios radiológicos para la graduación de las manifestaciones clínicas y radiológicas de la artrosis de rodilla. (20) (Figura 3)

Criterios Clínicos y Radiológicos de Artrosis de rodilla según la American College of Rheumatology:

1. Presencia de dolor la mayor parte de los días durante el último mes.
2. Presencia de Osteofitos.
3. Presencia de líquido sinovial de características mecánicas.
4. Edad >40 años.
5. Rigidez matinal <30 minutos en la articulación afectada.
6. Crepitación Rotuliana en la movilización activa de la articulación.

Es diagnóstico la presencia de los dos primeros puntos o el primero más una de las siguientes combinaciones: 3-5-6 ó 4-5-6.

Figura 2. Criterios Diagnóstico de OA rodilla según la ACR.

Grados de Artrosis Radiológica de rodilla según Kellgren and Lawrence

- Grado 0.** Normal, ausencia de osteofitos y pinzamiento.
- Grado 1.** Osteofitos dudosos.
- Grado 2.** Osteofitos mínimos, posiblemente con pinzamiento, quistes y esclerosis.
- Grado 3.** Osteofitos moderados, bien definidos, con pinzamiento moderado.
- Grado 4.** Artrosis severa con grandes osteofitos y claro pinzamiento de interlinea.

Figura 3. Grados Radiológicos de OA de rodilla según Kellgren and Lawrence

El diagnóstico de la artrosis es eminentemente clínico. Normalmente, una buena anamnesis exploración física y el apoyo radiológico son suficientes para llegar al diagnóstico, estadiaje y pronóstico de artrosis.

2.4.1 Anamnesis: dolor de características mecánicas que aumenta al inicio de la actividad y rigidez articular inferior a 1 hora tras un periodo de descanso (por ejemplo, al levantarse de la cama tras el reposo nocturno).

2.4.2 Exploración Física: un engrosamiento de las articulaciones periféricas, disminución del rango del movimiento articular, alteraciones de la alineación articular y una capacidad funcional disminuída son algunas de los datos que nos pueden llamar la atención durante la exploración de los pacientes con artrosis. Debemos también estar atentos a los chasquidos (que no siempre son audibles) durante la palpación de la articulación o articulaciones afectadas, pues son un signo diferenciador y característico de esta enfermedad. En ocasiones podremos poner de manifiesto derrames y aumento del calor local.

2.4.3 Datos de Laboratorio: no existe ningún dato de laboratorio específico de enfermedad primaria. Ocasionalmente pueden verse elevaciones de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR) en relación a brotes inflamatorios. No debemos dejar de pedir estos dos parámetros en el hemograma general rutinario ya que nos permitirán separar a los enfermos reumáticos de los enfermos artrósicos.

2.4.4 Artrocentesis: las características del líquido sinovial en la artrosis son de tipo mecánico en fases no inflamatorias. Es un líquido transparente, de viscosidad normal y con un recuento leucocitario bajo a no ser que se encuentre en una fase aguda.

2.4.5 Pruebas de Imagen:

1.4.5.1 Radiografía Simple: es la prueba complementaria que más información aporta para el diagnóstico de la artrosis, permitiendo valorar la progresión y la severidad de una articulación artrósica. Es importante destacar que no existe correlación entre los síntomas y la imagen radiológica en la artrosis, de manera que muchas veces hallaremos signos radiológicos de OA cuando el paciente se encuentra todavía asintomático y viceversa.

Radiográficamente, la rodilla se clasifica en 5 grados según la escala Kellgren-Lawrence, aunque hay otras muchas escalas y criterios de clasificación. Esta escala está formada por 3 variables que son la presencia de osteofitos, la disminución del espacio articular y la aparición de esclerosis subcondral.

Si nos encontramos ante la disyuntiva de un paciente con síntomas típicos de artrosis pero el estudio radiológico resulta negativo o inespecífico, podemos apoyarnos en estudios de imagen de segunda línea más sofisticados: la resonancia nuclear magnética y el artro-TC. Estos nos permiten un estudio más minucioso del cartílago articular y de las partes blandas periarticulares, ayudando de esta manera a descartar patologías articulares semejantes en su presentación a la OA. (2)

2.4.5.2 Ecografía: permite visualizar osteofitos antes que en la radiografía y erosiones e irregularidades corticales. Diagnostica sinovitis precozmente y derrames articulares en articulaciones poco accesibles. Es una técnica operador-dependiente. (4)

2.4.5.3 Gammagrafía Ósea: detecta zonas metabólicamente activas.

2.4.5.4 Tomografía Axial Computerizada (TAC): aporta una imagen tridimensional y la opción de utilizar contraste para una mejor observación del cartílago y del hueso, tejidos blandos e imágenes en movimiento. Como inconvenientes, provoca la exposición de dosis comprometedoras de radiación ionizante y es usuario-dependiente.

2.4.5.5 Resonancia Magnética: evaluación objetiva de la morfología e integridad del cartílago articular, del hueso y de los tejidos blandos periarticulares gracias a su amplia gama de secuencia y sus sistemas. Es de primera elección ante la sospecha de osteonecrosis ósea y de lesiones tumorales. Constituye un procedimiento valioso para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Su inconveniente es su alto coste. (11)

2.4.5.6 Escalas de valoración:

- *Escala Visual Analógica (EVA)*: permite describir la percepción de la intensidad del dolor según el paciente. Consiste en una línea horizontal de 10 cm en cuyos extremos se encuentran las expresiones más intensas del dolor (de 0 a 10).
- *Western Ontario and McMaster. Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)*: específica para artrosis de rodilla y de cadera. Es una escala multidimensional compuesta por 24 ítems, en tres dimensiones: dolor (5 ítems), rigidez (2 ítems) y capacidad funcional (17 ítems). (21)
- *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)*: fue desarrollada como una extensión de la WOMAC y diseñada para evaluar la sintomatología y la función articular en jóvenes y en sujetos de mediana edad con una variedad de lesiones de rodilla que posiblemente podrían producir osteoartritis. (22)

2.4.6 Artrocentesis: el estudio del líquido sinovial de los pacientes con artrosis puede servir para hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos como las enfermedades de depósito de cristales, artritis inflamatorias y artritis sépticas. (4)

2.5 TRATAMIENTO

Lo principal es comprender que hasta el día de hoy no existe un tratamiento conservador de OA que consiga detener o disminuir su avance. No obstante, existen intervenciones ambientales que mejoran tanto la sintomatología y el estado funcional del paciente. La prevención consiste en evitar los factores de riesgo modificables tales como la obesidad, los traumatismos o el estrés repetitivo sobre una misma articulación. (1,2)

Los objetivos del tratamiento son: la educación sanitaria del paciente, la prevención o retraso de su progresión, el alivio del dolor y la mejoría de la función articular. Para lograr estos

objetivos es necesaria la colaboración y el compromiso estricto del paciente debido a las características crónicas de la enfermedad.

El tratamiento de la artrosis depende de su localización y debe de ser individualizado y multidisciplinar. En cuanto a la artrosis de rodilla se comprende en una terapia no farmacológica, terapia farmacológica e intervenciones invasivas basadas en recomendaciones de la EULAR (*European League Against Rheumatism*), de la SER (*Sociedad Española de Reumatología*) y de la OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*). (23–26)

El **tratamiento no farmacológico** de rodilla en combinación con la terapia farmacológica añade beneficio global y consta de los siguientes: (4)

1. **Educación Sanitaria:** el paciente debe reconocer los factores de riesgo de progresión de artrosis y estos deben ser estimulados a participar en programas de autotratamiento.
2. **Ejercicio:** produce efecto analgésico por mecanismos central y periférico. Aumenta la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, la resistencia y la pérdida de peso. Se debe estimular al paciente a incorporar a su rutina programas de ejercicio de bajo impacto.
3. **Dispositivos de soporte y ortopédicos:** como plantillas o bastones con el asesoramiento adecuado para un correcto y eficiente uso.
4. **Reducción de peso:** es importante incidir en la reducción de peso mediante dieta y ejercicio como medida de prevención de desarrollo de la enfermedad articular. Datos en el estudio de Framingham avalan que la teoría de que la pérdida de peso en pacientes obesos disminuye el riesgo de artrosis. (15)

El **tratamiento farmacológico** podemos dividirlo en dos tipos según su finalidad. Actualmente no existe ningún fármaco al que se le haya reconocido la capacidad para frenar la enfermedad artrósica.

1. **Analgésicos:**

- a. **Paracetamol:** tratamiento de primera línea por su eficacia y su seguridad. Tratamiento indicado de primera elección para dolor leve-moderado y preferido a largo plazo dada su mayor seguridad gastrointestinal y renal. Vigilar el tratamiento en ancianos con hepatopatía.
- b. **AINES (antinflamatorios no esteroideos):** están indicados principalmente en pacientes que no responden al Paracetamol, en cuyo caso deben añadirse a este con la dosis más baja efectiva. Si riesgo gastrointestinal, tomar con protectores gástricos o utilizar en su defecto AINE tipo COXIB. Limitar su tiempo de administración en caso de riesgo cardiovascular o renal, o bien administrar las formas tópicas, que son recomendadas en pacientes no aptos para la administración de AINE vía oral para artrosis de rodilla y mano.
- c. **Opioides:** alternativa útil cuando los AINE/COX-2 están contraindicados, son ineficaces o son intolerados. Pueden ser utilizados unidos o no al Paracetamol, pero no deben usarse de manera prolongada.

- d. Corticoides Intraarticulares (CIA): de acuerdo con la EULAR, los pacientes con derrame refractarios a AINE y otros analgésicos, deben recibir inyecciones intraarticulares con corticosteroides de acción prolongada(11). No se recomiendan más de tres infiltraciones por año.
2. **Condroprotectores o Moduladores de la Enfermedad** (SYSADOA, *Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis*): útiles en el tratamiento de la artrosis sintomática. Acción similar a los AINEs, pero con menores efectos secundarios. Sus efectos se prolongan en el tiempo incluso después de la suspensión del tratamiento. Son posibles modificadores de la progresión del daño estructural del cartílago.
- a. Glucosamina (GA): monosacárido aminado precursor básico de la estructura de los glucosaminoglucanos que forman la matriz del tejido conectivo del organismo, principal responsable de la función mecánica del cartílago debido a su elasticidad y compresibilidad. Se administra vía oral. Son raros los efectos secundarios graves.
- b. Condroitín Sulfato (CS): polisacárido lineal formado por repeticiones de disacáridos, es decir, es un componente de la familia de los glucosaminoglucanos. La presentación es en forma de cápsulas.
- c. Ácido Hialurónico (HA): glucosaminoglucano no sulfatado que se encuentra en grandes cantidades en la MEC y en el líquido sinovial, a los que les confiere sus propiedades viscoelásticas. Se ha demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, sus efectos lubricante, analgésico, antiinflamatorio y condroprotector. Pueden reducir el uso de AINE y el número de infiltraciones de corticoides, mejorar la calidad de vida y disminuyen el deterioro de las alteraciones artroscópicas. Todos estos efectos beneficiosos inducen a pensar que potencialmente pueda modificar la estructura. Hay diversos preparados de distinto peso molecular, sin diferencias entre ellos. Se aceptan infiltraciones cada aproximadamente 6 meses, pero su principal hándicap es su alto coste. (1,2)
- d. Plasma Rico en Plaquetas: fuente natural de citoquinas obtenidas a través de las plaquetas, cuyos gránulos alojan más de 60 factores de crecimiento. Su alto coste dificulta su empleo en la práctica clínica. (1)

En muchas ocasiones, las personas consideran el dolor artrósico como un dolor “normal” de envejecimiento y que debido a esto no se acuda a los profesionales. Este lapso de tiempo entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico (con una media de 7,7 años) suele ser suficiente para que el padecimiento se haya tornado severo y que no deje otra opción terapéutica que la quirúrgica(11). El **tratamiento invasivo** está indicado ante artrosis unicompartimentales con alteraciones del eje o por un fracaso del tratamiento conservador.

No obstante, como todo abordaje invasivo, no está exento de riesgos. Es conveniente resistir a la posibilidad de intervención quirúrgica siempre que los síntomas puedan tratarse de otro modo.

Lo podemos dividir en dos tipos según el tipo de técnica aplicado:

1. Técnica quirúrgica no protésica:

- a. Artroscopia: en caso de lesiones intraarticulares, como lesiones meniscales o inestabilidad ligamentosa.
- b. Osteotomía: parecen retrasar la progresión de la artrosis de rodilla en casos bien seleccionados.

2. Reemplazo Total o Parcial Articular: la severidad del dolor y la discapacidad son la clave para la indicación de la intervención quirúrgica. Es actualmente la solución más aceptada en la literatura internacional para la artrosis de rodilla. Nos encontramos ante un aumento considerable en las prótesis de rodilla en consecuencia de los cambios epidemiológicos en la última década. La incidencia en la mujer para esta indicación es mayor (1,5:1). El tipo específico a escoger debe ser valorado de forma individual según el paciente para obtener el mejor resultado funcional con la mayor duración posible. La tasa de complicaciones de esta cirugía es muy baja: menos del 1% para las más frecuentes, las infecciones y el aflojamiento aséptico del implante. La artrosis es la primera causa de crugías de reemplazo articular. (1,7)

2.6 ARTROSIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

La artrosis es conocida por su evolución lenta y progresiva, pero existe un subgrupo de individuos que desarrolla una forma acelerada de esta enfermedad y que se define por una rápida aparición y progresión de la artrosis en 4 años, algunos incluso en 12 meses. (17,27)

El impacto personal y económico de estas formas es mayor en comparación con las formas típicas. Estos individuos son más propensos al dolor, presentan mayor disfuncionalidad física y reciben más frecuentemente tratamiento médico o quirúrgico (17). Driban et al. asociaron este fenotipo a lesiones de rodilla previas, a un mayor dolor de rodilla, al IMC y en definitiva, a una mayor tasa de cirugía por reemplazo de rodilla. (27–32)

Algunos autores han sugerido que la inclusión de individuos con formas aceleradas de artrosis en los ensayos clínicos podría suponer un avance en el desarrollo y ensayo de nuevas y más individualizadas intervenciones terapéuticas en la artrosis. Sin embargo, no todos comparten la misma opinión y también se ha sugerido que debido al posible carácter único de este perfil, sus resultados no pueden ser comparados con el resto de la población.

Desafortunadamente, a estos inconvenientes hay que sumarle la falta de acuerdo que existe en torno a una definición común de artrosis acelerada de rodilla. Son numerosos los estudios cuyos resultados están influenciados por los criterios de definición incluidos. (33)

Por ello, el desarrollo de herramientas pronósticas con las que podamos distinguir individuos en riesgo de desarrollar estas formas rápidamente progresivas son necesarias para aliviar las grandes consecuencias económicas y personales que acarrearán estos pacientes, así

como un requisito excepcional si queremos incluirlos en ensayos clínicos que nos permitan la creación de estrategias preventivas de rigor y terapias de tratamiento más dirigidas.

En resumen, tenemos razones importantes para querer caracterizar y predecir estos fenotipos.

1. Desde un punto epidemiológico nos parece ventajoso conocer las diferentes entidades que contribuyen al desarrollo de diferentes subtipos de OA.
2. Desde un punto de vista terapéutico, la caracterización de fenotipos de OA permitiría la puesta en marcha de tratamientos más dirigidos hacia subgrupos más específicos, así como una mayor eficacia del mismo. Además, esto permitiría una mejor adherencia de los pacientes a las recomendaciones por ser más actuales y más directas.
3. En la actualidad, hay falta de claridad en la definición de los fenotipos de OA de rodilla, que en numerosas ocasiones han sido agrupados en diferentes estudios según hallazgos encontrados en imágenes, perfiles bioquímicos y características clínicas, entre muchos otros.

La diversidad de estos estudios subraya la necesidad de una síntesis de la evidencia para aclarar qué factores son más importantes a considerar en delimitar los fenotipos de artrosis de rodilla. Un mejor entendimiento de las características alrededor de esta enfermedad tan heterogénea es necesario y puede ser utilizado para la mejorar la caracterización de los fenotipos de OA de cara al futuro de la investigación en este ámbito.

3. JUSTIFICACIÓN

Aunque por el momento el número de estudios centrados en el fenotipo de artrosis rápidamente progresiva continúa siendo pequeño, es de gran importancia obtener la máxima información posible sobre ella.

Ser capaces de identificar este fenotipo podría ayudar no solo a mejorarles la vida a esos pacientes, sino también a prevenir su aparición en sujetos de alto riesgo. Asimismo, las personas que padecen de una artrosis sin progresión rápida se verían beneficiadas. Este beneficio vendría de incluir en ensayos clínicos a aquellos que padecen una progresión rápida de la enfermedad. Incorporando el fenotipo rápido a ensayos clínicos se ganaría tiempo y dinero. Se gana tiempo porque permiten estudiar la evolución de la artrosis hasta etapas avanzadas en menos años. De esta manera, al tener el estudio una duración más corta, su coste económico también será menor.

Es conveniente impulsar la búsqueda de un diagnóstico precoz con herramientas clínicas predictivas para que cuanto menos dañadas se encuentren las estructuras, más tejido se pueda salvar.

Por último, un propósito a alcanzar es el de desarrollar intervenciones y terapias eficaces. Un tratamiento individualizado correspondiente a los signos y síntomas que presente el paciente. Por ejemplo: si tiene más inflamación pautarle un fármaco antiinflamatorio, si la resorción ósea es alta, prescribir bifosfonatos contra la acción de los osteoclastos, etc. Sin olvidar que además de tratar los síntomas del paciente también hay que intentar mejorar su calidad de vida.

4. OBJETIVOS

1. Identificar un subgrupo de pacientes en la cohorte OAI (*Osteoarthritis Initiative*) que experimentasen una progresión rápida de artrosis de rodilla, en términos de grado KL, durante un periodo no superior a 48 meses.
2. Caracterizar clínicamente este subgrupo de pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 COHORTE DE ESTUDIO

Los datos se recogen del estudio de cohortes del OAI (*Osteoarthritis Initiative*) de Estados Unidos. La rodilla es la articulación que sufre una mayor pérdida de función y discapacidad con la artrosis, por eso su investigación es relevante. Este estudio es multicéntrico, longitudinal y prospectivo en el tiempo y observacional.

Colaboran cuatro centros clínicos y un centro coordinador:

- *The Ohio State University, Columbus.*
- *University of Maryland School of Medicine, Baltimore; y Johns Hopkins University School of Medicine.*
- *University of Pittsburgh School of Medicine.*
- *Brown University School of Medicine and Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket.*
- *University of California, San Francisco School of Medicine* (centro coordinador).

Participan casi 4.800 individuos con edades comprendidas entre 45 y 79 años. La inclusión de participantes va desde febrero del 2004 hasta mayo del 2006. Se realizan visitas cada año durante diez años. Al inicio y en cada una de estas visitas se utilizan técnicas de imagen y análisis de sangre y orina. La evaluación es clínica y radiológica a partir de la radiografía simple en proyección posteroanterior y de la resonancia magnética nuclear. Se cubren cuestionarios sobre el dolor de rodilla y su funcionalidad (WOMAC) y se estudian factores de riesgo como la nutrición, la obesidad, la medicación habitual, una alineación inadecuada, una lesión de rodilla o una cirugía previa, entre otros aspectos.

Según las características presentadas se clasifican los participantes en dos subcohortes:

- **Individuos con artrosis sintomática de rodilla al inicio (subcohorte de progresión):** Comienzan el estudio con frecuentes síntomas en la rodilla de al menos un mes de duración en los últimos 12 meses. En sus radiografías ya se pueden observar osteofitos por lo que su grado KL será ≥ 2 .
- **Individuos con alto riesgo de desarrollo de artrosis (subcohorte de incidencia):** Parten de un grado KL 0 o 1 sin artrosis definida al inicio del estudio, pero sí tienen factores de riesgo que hacen pensar que desarrollarán artrosis en un futuro.

Además, hay una subcohorte de referencia formada por 200 individuos no expuestos que no tienen dolor, ni signos radiológicos de artrosis con un grado KL de 0, ni factores de riesgo, a excepción de aquellos que tengan una edad ≥ 70 años.

El propósito es alcanzar 5.000 participantes de entre 45-79 años con 4.000 de ellos pertenecientes al subcohorte de incidencia y 800 en el subcohorte de progresión junto a ese máximo de 200 personas no expuestas de referencia. El 59% de las personas de la muestra son mujeres y solo un 19% de la muestra corresponden a razas minoritarias. Cerca de 2/3 de los participantes tienen una edad entre 50 y 69 años. Para conocer si el paciente ha sufrido un traumatismo en la rodilla se le pregunta si ha recibido una lesión en la rodilla en el último año que le haya dificultado la marcha durante al menos una semana. Si la respuesta es afirmativa, ha tenido una lesión en ella. Se tiene que hacer la pregunta tanto para la rodilla izquierda como la derecha. Otras cuestiones que averiguar son las cirugías de rodilla, la historia familiar o ver si tiene nódulos de Heberden que se relacionan con un riesgo mayor de artrosis en otras articulaciones, por ejemplo, en la rodilla.

El primer interrogatorio se realiza por vía telefónica con el consentimiento oral del participante preguntando datos demográficos, si padecen síntomas frecuentes de rodilla o toman medicación para paliar los síntomas, factores de riesgo o posibles condiciones de exclusión del individuo en el estudio como una comorbilidad grave que pueda interferir con su participación. Las siguientes entrevistas ya se hacen mediante visitas clínicas incluyendo el consentimiento informado escrito del participante, una historia familiar completa, historia clínica de enfermedades reumatológicas, síntomas en la rodilla en los últimos 12 meses y al menos de 30 días de duración. La gravedad del dolor de rodilla en el último mes, la limitación de la actividad de la rodilla debida a esos síntomas, cirugías y lesiones previas en la rodilla o presencia de síntomas de otras articulaciones. En las mujeres también se les pregunta por embarazos y el estado de su menopausia. La altura y el peso para calcular el IMC (índice de masa corporal). Una serie de cuestionarios como el del dolor, rigidez y discapacidad que incluye el WOMAC (*The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*), o el CES-D (*Center for Epidemiological Studies–depression*) para síntomas depresivos; el KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) respecto al padecimiento de lesiones previas, y el ICOAP (*The intermittent and constant pain score*) que valora el dolor constante e intermitente de la articulación, son cubiertos por los participantes. Las visitas se producen de forma anual. En cada visita se explora al paciente de forma clínica y se le pregunta sobre sus síntomas en el último año. Se hace una medición de la presión arterial y se le realizan analíticas de sangre y orina, además de las pruebas radiológicas que serán la radiografía simple en proyección posteroanterior y la resonancia magnética nuclear.

5.2 CRITERIOS DE PROGRESIÓN RÁPIDA

Para identificar al subgrupo de pacientes en la cohorte OAI que experimentasen una progresión rápida de artrosis de rodilla, se hace un seguimiento radiológico a partir de los términos de grado KL en cada visita anual durante cuatro años. Dependiendo de los criterios que cumpla se dividen a los pacientes en dos grupos:

1. **Progresores rápidos:** Comprende el paso de un grado inicial KL 0-1 al menos en una rodilla a un grado KL 3-4 en menos de 48 meses.
2. **No-rápidos:** Este grupo está formado a su vez por dos subgrupos:
 - a. No-progresores: Comienzan el estudio con un grado KL 0-1 y se mantiene invariable de forma bilateral durante los 48 meses de seguimiento.
 - b. Progresores no-rápidos: Tienen un grado inicial KL 0-1 al menos en una rodilla y cambian a poseer un grado KL 2 en un periodo menor de 48 meses.

Para considerar que una persona tiene artrosis rápidamente progresiva de rodilla su grado radiológico KL inicial debe ser 0 o 1 y en menos de 48 meses desarrollar un grado KL 3 o 4. Es decir, pasar de no tener signos radiológicos a poder percibir osteofitos, estrechamiento del espacio articular y esclerosis subcondral en las técnicas de imagen.

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el programa SPSS v25. Para ello se han seleccionado dos categorías: el fenotipo de progresión rápida y el fenotipo de progresión no rápida. Esta clasificación en distintas categorías se establece a partir de ver el cambio de grado radiológico KL de rodilla desde el inicio del estudio hasta 48 meses después. Aquellos participantes que cumplan el criterio de pasar de un grado KL 0-1 a un grado KL 3-4 en ese periodo de tiempo o menor, son clasificados como progresores rápidos. En cambio, los participantes que se mantienen estables bilateralmente o que alcanzan un grado KL de 2 al transcurrir los cuatro años pertenecen al fenotipo de progresores no rápidos.

Los análisis realizados fueron los siguientes:

- **Tabla de contingencia y chi-cuadrados** para variables cualitativas
- **Comparación de medias y la prueba de U de Mann-Whitney** para las variables cuantitativas.
- **Modelo de regresión logística binaria y curva ROC** para la obtención de un modelo predictivo de artrosis rápidamente progresiva.

6. RESULTADOS

6.1 IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LOS PACIENTES CON PROGRESIÓN RÁPIDA EN LA COHORTE DEL OAI

Para la obtención de resultados se clasificaron a los participantes en dos grupos:

- **Progresores no-rápidos:** Constituido por 1.934 participantes que incluye a dos subgrupos:
 - Pacientes que progresan pero no de forma rápida: Formado por 326 participantes que comienzan el estudio con un grado base KL 0-1 al menos en una rodilla y progresan hasta un grado KL 2 durante un seguimiento de 48 meses.
 - No progresores: 1.608 de los participantes no progresan. Parten de un grado KL 0-1 al menos en una rodilla y se mantienen estables bilateralmente en ese grado inicial.
- **Progresores rápidos:** Conforman el estudio 185 participantes que no presentan signos de artrosis al inicio del estudio con un grado KL 0-1 al menos en una rodilla y en un máximo de tiempo de 48 meses pasan a tener un grado $KL \geq 3$.

El estudio tiene un tiempo de seguimiento de 96 meses, por lo que un seguimiento de 48 meses de pacientes puede abarcar: bien desde el inicio del seguimiento en el mes 0 hasta el mes 48, desde el mes 24 hasta el mes 72, o bien desde el mes 48 hasta el mes 96. Todas las opciones muestran un seguimiento de los participantes del estudio de 48 meses (Figura 4).

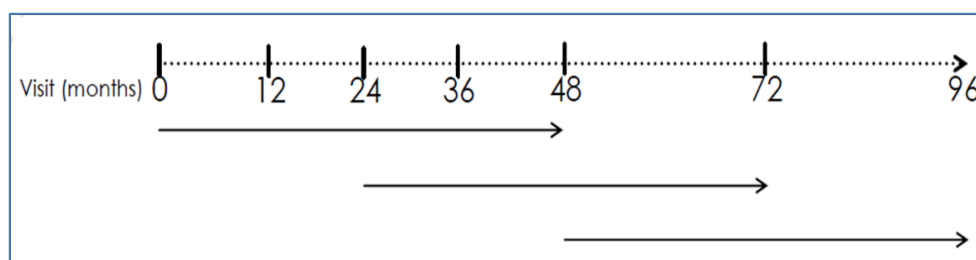


Figura 4. Intervalos de 48 meses para el seguimiento.

Tabla 1. Número y porcentaje de los distintos grupos de progresión.

Grupos de progresión	Progresores rápidos	Progresores no rápidos	No progresores	Total
Número (%)	185 (8,7%)	326 (15,4%)	1.608 (75,9%)	2.119

6.2 ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON EL FENOTIPO DE PROGRESIÓN RÁPIDA

Las variables basales que hemos utilizado en el trabajo para la caracterización de los participantes son: género, afectación contralateral de rodilla, lesión previa de rodilla, edad, IMC y la puntuación del cuestionario WOMAC. La puntuación final del WOMAC consiste en la suma de puntos de tres cuestionarios: uno referido al dolor que ha sufrido el paciente en los últimos siete días, otro respecto a la rigidez o dificultad inicial para mover las articulaciones, y una tercera valorando la capacidad funcional de realizar actividades tales como subir o bajar escaleras, o levantarse tras la sedestación. A mayor dolor, rigidez y discapacidad funcional en los últimos siete días, mayor puntuación WOMAC. El cuestionario original se refiere a los dos últimos días. En este estudio se utiliza una modificación a siete días en la que se basa la cohorte OAI.

Tabla 2. Recuento de casos válidos y perdidos de la cohorte OAI. Variables cualitativas.

Variables Cualitativas	Válido	Casos perdidos	Total
Género	2119 (55,9%)	1671 (44,1%)	3790
Contralateralidad	2118 (55,9%)	1672 (44,1%)	3790
Lesión previa de rodilla	2119 (55,9%)	1671 (44,1%)	3790

La muestra a estudiar en este trabajo es de 2.119 casos después de una pérdida de 1.671 casos tras el establecimiento de criterios (Tabla 2). Las variables cualitativas empleadas para su estudio son: género, contralateralidad y lesión previa de rodilla.

6.2.1 ANÁLISIS UNIVARIADO

El número de participantes con progresión rápida de rodilla es pequeño: 185 casos, mientras que los progresores no-rápidos son la mayoría: 1.934 casos que, de 2.119 (Tabla 4), corresponden aproximadamente al 91,27% de la muestra. Dentro de este grupo 1.608 son no progresores y 326 progresores no rápidos. A partir del estudio de distintas variables se procede a intentar caracterizar los factores de riesgo de los pacientes con artrosis rápidamente progresiva de rodilla

Tabla 3. Análisis univariado de la subcohorte con fenotipo rápidamente progresivo. Variables cualitativas.

Variables cualitativas	No rápidos progresores (n=1.934)	Progresores rápidos (n=185)	Total	OR	95% IC	p-valor
Sexo (Femenino)	1.049 (54,2%)	115 (62,2%)	1164 (54,9%)	1,386	1,016-1,890	0,039
Contralateralidad	597 (30,9%)	100 (54,3%)	697 (32,9%)	2,666	1,964-3,619	<0,001
Lesión previa de rodilla	516 (26,7%)	84 (45,4%)	600 (28,3%)	2,286	1,682-3,105	<0,001

N: número de individuos (%); OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

La participación es algo mayor en las mujeres (54,9%) respecto a los hombres (45,1%). En ambos grupos hay mayor porcentaje de mujeres que de hombres, pero esta diferencia de frecuencia aumenta significativamente en el fenotipo de progresión rápida, siendo en mujeres un 62,2%, y en hombres un 37,8% (Tabla 3 y Figura 5).

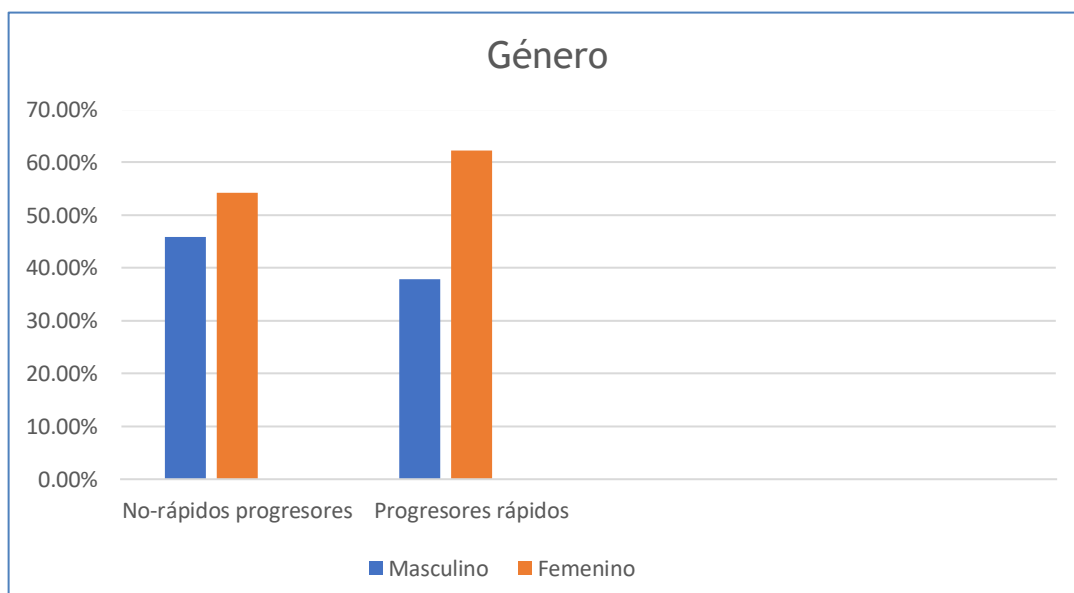


Figura 5. Frecuencia (%) de la progresión de artrosis de rodilla en cuanto al género

La afectación contralateral de la rodilla en participantes con artrosis rápidamente progresiva es del 54,3% frente a un 30,9% de los no-rápidos que tienen artrosis en ambas rodillas. Para el fenotipo no-rápido casi el 70% padecerá solamente de forma unilateral de rodilla. Sin embargo, más de la mitad de los pacientes con artrosis de progresión rápida tendrán afectación de las dos rodillas. Los resultados obtenidos tienen un p-valor estadísticamente significativo. Por lo tanto, sí se encuentra asociación entre la artrosis rápidamente progresiva y la afectación contralateral de rodilla (Tabla 3 y Figura 6).

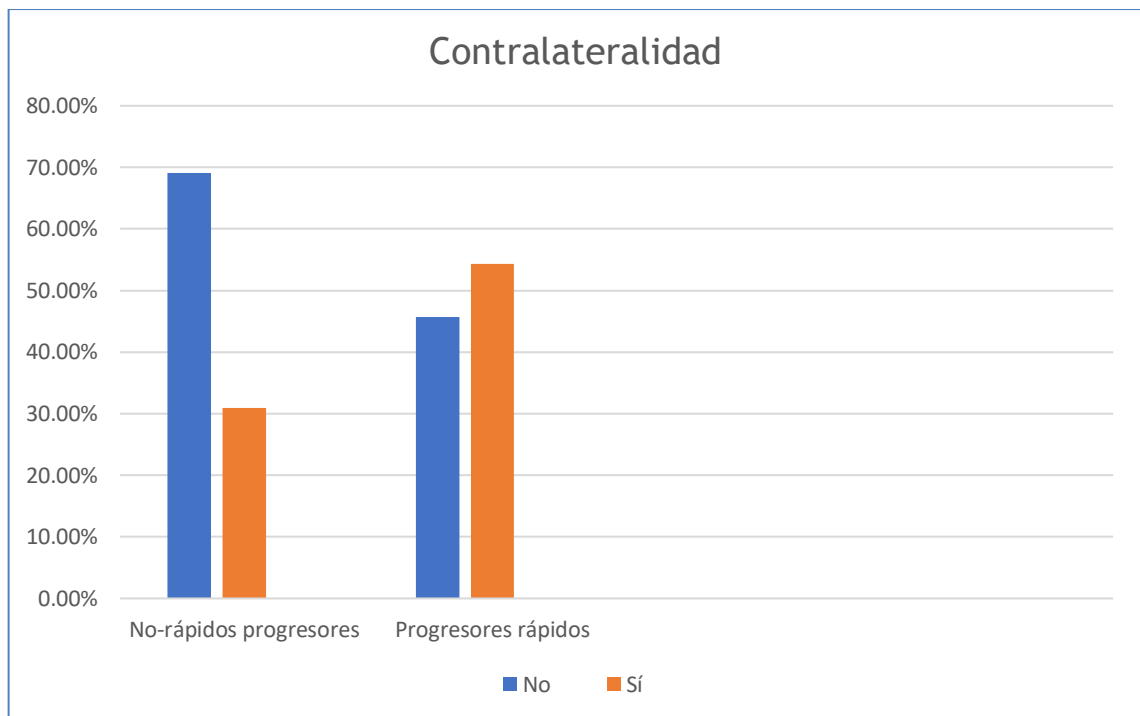


Figura 6. Frecuencia (%) de la progresión de artrosis de rodilla en cuanto a la contralateralidad.

Cerca de la mitad de los participantes que sobrellevan una progresión rápida han tenido una lesión previa desde la última visita en la rodilla (45,4%) que les ha impedido caminar durante al menos dos días. En comparación, casi $\frac{3}{4}$ partes del grupo que no presenta la progresión rápida (73,3%), no ha sufrido ninguna lesión con grandes síntomas en la rodilla. Por lo tanto, hay una asociación significativa entre sufrir una lesión previa en la rodilla y tener una artrosis rápidamente progresiva (Tabla 3 y Figura 7).

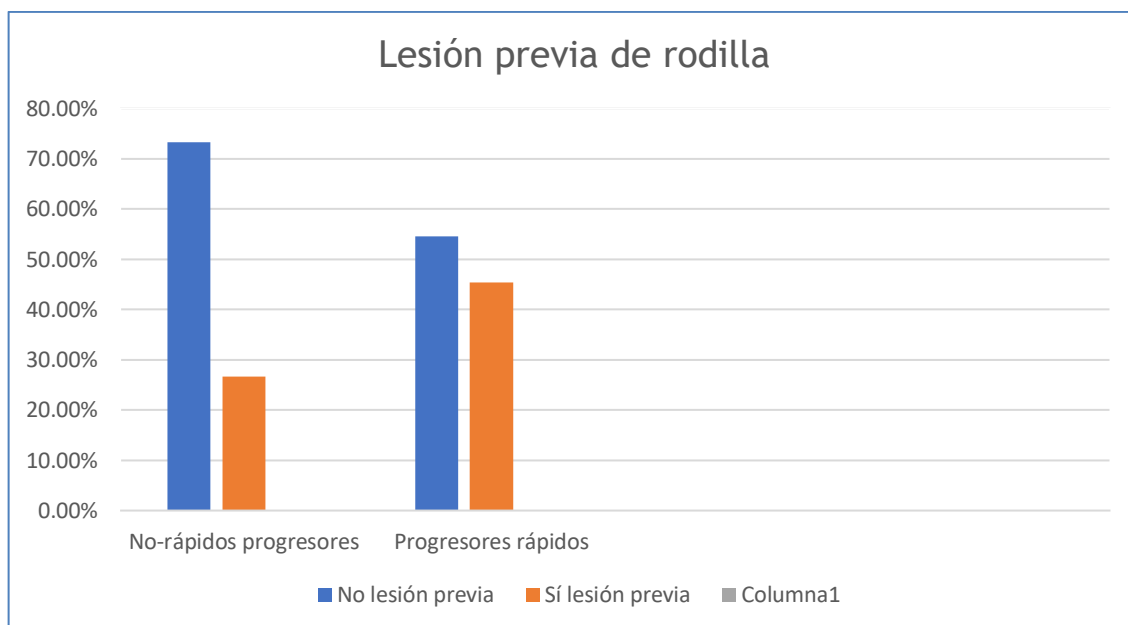


Figura 7. Frecuencia (%) de la progresión de artrosis de rodilla en cuanto a una lesión previa de rodilla.

A continuación, se realiza el estudio de las variables cuantitativas seleccionadas para este estudio, que son: edad, IMC y la puntuación del cuestionario WOMAC. Los datos son correspondientes a la media y su desviación estándar en cada subcohorte.

Tabla 4. Análisis univariado de la subcohorte con fenotipo rápido progresivo. Variables cuantitativas.

Variables cuantitativas	No-rápidos progresores (n=1.934)	Progresores rápidos (n=185)	p-valor
Edad (media ± DE) (años)	62,30 ± 9,161	64,83 ± 8,390	<0,001
IMC (media ± DE) (kg/m ²)	27,2672 ± 4,39009	29,4205 ± 4,55038	<0,001
WOMAC (media ± DE) (puntos)	13,655 ± 17,8948	22,919 ± 24,7172	<0,001

DE: derivación estándar; IMC: índice de masa corporal; WOMAC: *The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

Los participantes tienen una edad comprendida entre los 45 y los 83 años. Al analizar la edad, se aprecia que aquellos que tienen una artrosis rápidamente progresiva de rodilla poseen una edad media dos años y medio superior: 64,83 años, respecto a la edad media de 62,30 años del fenotipo no-rápido, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

El peso conlleva una gran sobrecarga en la rodilla. De esta manera, en el estudio se ve un IMC medio mayor en los pacientes con artrosis de progresión rápida (29,42 kg/m²) frente a los que no tienen progresión rápida de rodilla (27,27 kg/m²), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

Otra variable cuantitativa que se ha analizado es el cuestionario WOMAC. En el estudio se ha utilizado el WOMAC total. Se obtiene mediante la suma de puntos de tres subescalas que valoran: el dolor, la rigidez y la disfunción de la rodilla. Además, la puntuación mostrada es la suma del WOMAC total de las dos rodillas de cada paciente. Entre los participantes del estudio el valor mínimo del WOMAC osciló entre 0 puntos y un máximo de 115.

Los progresores rápidos tienen una media de 22,919 puntos, cerca de 10 puntos más que el fenotipo no-rápido, que tiene 13,655 puntos WOMAC de media, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

6.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Para comprobar las relaciones causales en las que las variables independientes intentan predecir la probabilidad de que ocurra algo sobre la probabilidad de que no ocurra, se procede a realizar un modelo de regresión logística binaria.

Tabla 5. Modelo de regresión que describe el fenotipo de artrosis rápidamente progresiva de rodilla.

Variable clínica	B	OR	95% IC	p-valor
Género (femenino)	0,465	1,592	1,143-2,218	0,006
IMC	0,086	1,090	1,052-1,129	<0,001
Edad	0,043	1,044	1,025-1,063	<0,001
Lesión previa de rodilla	0,884	2,422	1,741-3,368	<0,001
Contralateralidad	0,819	2,269	1,636-3,149	<0,001
WOMAC	0,013	1,013	1,006-1,020	<0,001

El fenotipo de progresores rápidos es el utilizado para el modelo de regresión; B: coeficiente de regresión; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; WOMAC: *The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*

En base a los datos analizados y con un p-valor <0,05 que indica que el modelo de regresión es estadísticamente significativo, las 6 variables independientes explican el evento de la artrosis rápidamente progresiva de rodilla, con un valor positivo de B. Ser mujer proporciona una probabilidad mayor de padecer la progresión rápida. Lo mismo ocurre con la afectación de la rodilla contralateral y una lesión previa de la rodilla diana, que se asocian con una frecuencia mayor de este tipo de artrosis de destrucción de la articulación de manera precoz. A más edad, IMC y puntuación WOMAC, más probabilidad de sufrir el fenotipo de artrosis de progresión rápida de rodilla.

La variable que tiene más fuerza a la hora de explicar el evento de tener una artrosis de progresión rápida de rodilla, con un OR más alejado de 1, es padecer una lesión previa en la rodilla afectada (OR= 2,422). Le sigue con un OR de 2,269 tener artrosis en la rodilla contralateral. La variable más débil con un OR de 1,013 son los síntomas de dolor, rigidez y disfunción de la articulación que puntúa el participante a partir del cuestionario WOMAC (Tabla 5).

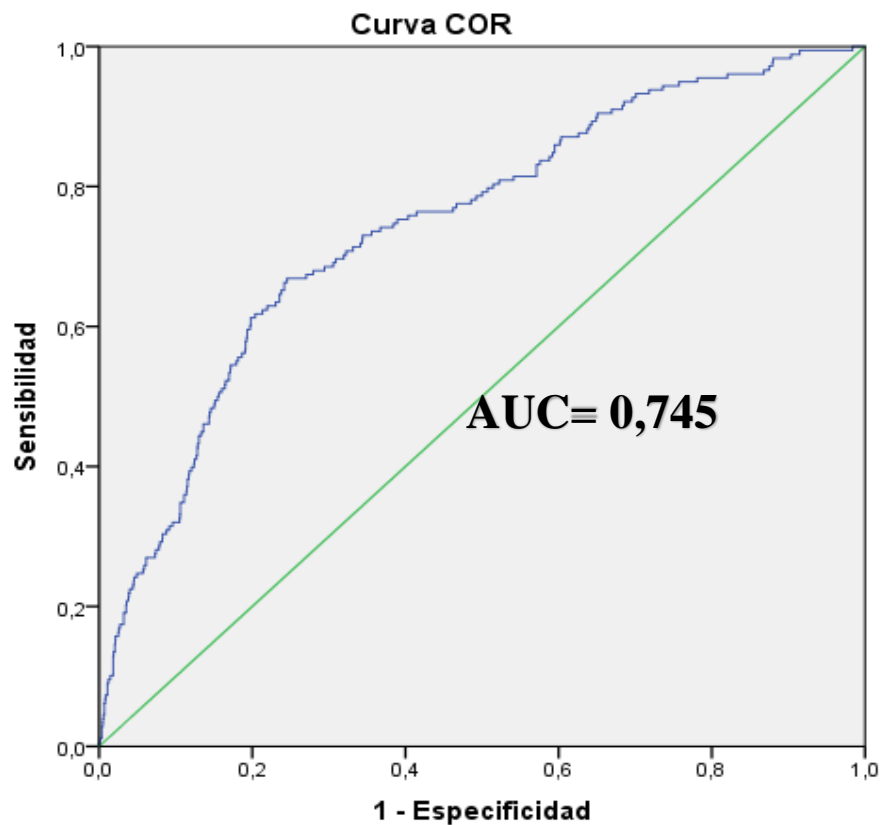


Figura 8. Curva ROC del modelo de regresión que describe el fenotipo de artrosis rápidamente progresiva de rodilla.

La curva ROC para conocer el rendimiento global de la prueba da un área bajo la curva de 0,745. Este dato indica que existe un 74,5% de probabilidad de que el diagnóstico realizado a un paciente de fenotipo de progresión rápida sea más correcto que el de un paciente sin progresión rápida escogido al azar.

7. DISCUSIÓN

7.1 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Del total de la muestra, el grupo minoritario fue el grupo de los Progresores Rápidos (8,7%).

El papel del género femenino en la artrosis es influyente tanto en el grupo de los Progresores Rápidos como en el grupo de los Progresores No Rápidos. Sin embargo, la representación de las mujeres en el fenotipo rápido es muy significativa (62,2%). Más de la mitad de los sujetos del grupo de los Progresores Rápidos (54,3%) es más propenso a la afectación de la rodilla contralateral en comparación con el otro grupo, que por lo contrario presenta comúnmente una afectación unilateral. El 45,4% de los sujetos representantes del fenotipo rápido tuvieron una lesión sintomática de rodilla que les impidió la deambulación por lo menos 2 días, en contraste con las $\frac{3}{4}$ partes del grupo opuesto que no recuerdan haber sufrido lesiones previas desde la última visita. La media de edad entre los dos grupos comparados es 2 puntos y medio superior a favor de los Progresores Rápidos. El IMC comparado entre los dos grupos estudiados presenta una diferencia similar a la edad, con una diferencia media de 2 puntos y medio aproximadamente. Por último, los Progresores Rápidos registran una media de 10 puntos más en la escala WOMAC que los fenotipos No Rápidos.

La variable que más fuertemente predice la probabilidad de desarrollo de Artrosis Rápidamente Progresiva es padecer una lesión anterior de rodilla (OR=2,422). La variable con menor predicción fue la escala de valoración WOMAC (OR=1,013).

A partir de los datos analizados se puede decir que los perfiles de personas que tienen artrosis rápidamente progresiva de rodilla son: los de mayor edad, género femenino, IMC más alto, afectación contralateral de rodilla, lesión previa de rodilla que incapacite para andar durante al menos dos días, y una puntuación WOMAC mayor.

Nuestro estudio forma las bases para la identificación de los fenotipos de Artrosis de Rodilla Rápidamente Progresiva. Hay una necesidad urgente de investigar para reconocer las características que la describen con el objetivo de elaborar estrategias de prevención con respecto a los factores de riesgo modificables.

7.2 LIMITACIONES

Mientras este estudio sienta las bases para caracterizar y predecir el fenotipo de la Artrosis de Rodilla Rápidamente Progresiva (RAPOA), existen algunas limitaciones.

La OAI no es una cohorte basada en la población, sino que está enriquecida de individuos con factores de riesgo de desarrollo de artrosis, lo que puede suponer una limitación si queremos extrapolar nuestros resultados en la población general. Sin embargo, la OAI brinda una oportunidad única para estudiar nuestros objetivos y aclara aún más la importancia clínica de las formas aceleradas de la artrosis de rodilla.

Un tamaño de muestra mayor habría ayudado a revelar más eficientemente relaciones e interacciones entre los factores explorados. A pesar de esto, los resultados obtenidos son concluyentes y contrastan con estudios previos que analizaron las mismas características. (28,30,32)

Como se ha comentado previamente, existe una falta de consenso en la creación de una definición estricta de RPOA. Así, son numerosos los estudios que basan sus resultados a raíz de definiciones distintas, lo que da lugar a estudios incomparables. Sería vital llegar a un acuerdo que nos permitiera unificar criterios, lo que supondría un gran avance en el estudio epidemiológico de la enfermedad y un salto hacia estrategias de prevención comunes e individualizadas.

En relación con la idea anteriormente desarrollada, es lógico pensar que una de nuestras limitaciones es nuestra propia definición de RPOA. Con los criterios utilizados para definir la enfermedad el número de pacientes en la cohorte OAI es pequeño, sería deseable aumentar el tamaño muestral para lo que es necesario incluir mas cohortes en el estudio.

8. CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos afirmar que los individuos en riesgo de desarrollar Artrosis Rápidamente Progresiva son en mayor parte mujeres, de mayor edad, con mayor IMC, que presentan lesión previa de rodilla que impide la deambulaci3n por lo menos 2 d3as, mayor frecuencia de afectaci3n contralateral de la rodilla y mayor puntuaci3n WOMAC en comparaci3n con las formas comunes de artrosis de rodilla.

Estos resultados pueden ayudar a la identificaci3n de individuos con riesgo de desarrollar formas aceleradas de artrosis de rodilla y justificar3an la puesta en marcha del intervencionismo de una manera anticipada al progreso de la enfermedad y cont3nua, a fin de monitorizar el estado cl3nico, radiol3gico y funcional del paciente.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Figueroa R, Martínez Figueroa C, Calvo Rodríguez R, Figueroa Poblete D. Osteoartritis (artrosis) de rodilla. *Rev Chil Ortop y Traumatol*. 2015 Sep;56(3):45–51.
2. Serrano MAB, Fabregat JB, Garrido JL. Artrosis. *Soc Valencia Reumatol*. 2013;(4):705–28.
3. Batlle-Gualda E, Carmona L, Gavrilá D, García Criado EI, Ruiz Miravalles R, Carbonell Abelló J, et al. Implementación y características de la población del estudio ArthRoCad, una aproximación al consumo de recursos y repercusión socioeconómica de la artrosis de rodilla y cadera en atención primaria. *Reumatol Clin*. 2006 Sep 1;2(5):224–34.
4. Basallote Giménez S, Martínez García F. Manejo práctico del paciente con artrosis [Internet]. 2017. Available from: www.manejopractico-paciente.com
5. Jacobs CA, Vranceanu AM, Thompson KL, Lattermann C. Rapid Progression of Knee Pain and Osteoarthritis Biomarkers Greatest for Patients with Combined Obesity and Depression: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Cartilage*. 2020 Jan 1;11(1):38–46.
6. Benito-Ruiz P. Guías y recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la artrosis: En busca del consenso. *Semin la Fund Esp Reumatol*. 2012 Dec;13(SUPPL. 1):3–8.
7. Peña Ayala AH, Carlos Fernández-López J. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. Vol. 3, *Reumatol Clin*. 2007.
8. Fernandez-Lopez JC, Laffon A, Blanco FJ, Carmona L, Group S, Carlos Fernandez-Lopez J, et al. Prevalence, risk factors, and impact of knee pain suggesting osteoarthritis in Spain. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008;26: 324-332.
9. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A. Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28(1):18–25.
10. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). Objetivos y metodología. *Reumatol Clínica*. 2019;15(2):90–6.
11. Meza-Reyes G, Aldrete-Velasco J, Espinosa-Morales R, Torres-Roldán F, Díaz-Borjón A, Robles-San Román M. Osteoarthrosis: implementation of current diagnostic and therapeutic algorithms. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2017;55(1):67–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28092250>
12. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2013;39(1):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2012.10.004>
13. Díaz-Borjón A, las Deses H, Espinosa-Morales R, Galleli L, García-Cué B, Erick Gómez-Miranda J, et al. Consenso multidisciplinario de diagnóstico, manejo farmacológico y no farmacológico de la osteoartritis y el papel del sulfato de glucosamina cristalino de prescripción como una nueva opción terapéutica. *Med Int Méx* [Internet]. 2020;36(3):365-389. Available from: www.medicinainterna.org.mx
14. Reumatología SE de. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Estudio EPISER. 2001.

15. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Study. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):728–33.
16. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis [Internet].* 2010 Apr 1;69(4):761 LP – 765. Available from: <http://ard.bmj.com/content/69/4/761.abstract>
17. Harkey MS, Davis JE, Lu B, Price LL, Ward RJ, MacKay JW, et al. Early pre-radiographic structural pathology precedes the onset of accelerated knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 May 22;20(1).
18. López-Armada MJ, B. Carames BC-P y FJBG. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? *Rev Esp Reum.* 2004;31(6):379-93.
19. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039–49.
20. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Rheum Res Centre, Univ Manchester, Emp Rheum Counc F Unit.* 1956;(4):494–502.
21. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* 1988 Dec;15(12):1833–40.
22. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther.* 1998 Aug;28(2):88–96.
23. Blanco FJ. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clin.* 2005;1(1):38–48.
24. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: An evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145–55.
25. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartil.* 2008;16(2):137–62.
26. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartil [Internet].* 2010;18(4):476–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.01.013>
27. Davis JE, Liu SH, Lapane K, Harkey MS, Price LL, Lu B, et al. Adults with incident accelerated knee osteoarthritis are more likely to receive a knee replacement: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol.* 2018 Apr 1;37(4):1115–8.
28. Jeffrey B. Driban¹, Charles B. Eaton², Grace H. Lo^{3,4}, Lori Lyn Price^{5,6}, Bing Lu⁷, Mary F. Barbe⁸ and TEM. Overweight Older Adults, Particularly After an Injury, are at High Risk for Accelerated Knee Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol.* 2017;176(5):139–48.
29. Jeffrey B. Driban, PhD^{1,*}, Robert J. Ward, MD², Charles B. Eaton, MD, MS³, Grace

- H. Lo, MD, MSc^{4,5}, Lori Lyn Price, MAS^{6,7}, Bing Lu, MD, DrPH⁸, and Timothy E. McAlindon, MD M. Meniscal Extrusion or Subchondral Damage Characterize Incident Accelerated Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016;176(1):100–106.
30. Davis J, Eaton CB, Lo GH, Lu B, Price LL, McAlindon TE, et al. Knee symptoms among adults at risk for accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2017 May 1;36(5):1083–9.
 31. Driban JB, Price LL, Eaton CB, Lu B, Lo GH, Lapane KL, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1565–71.
 32. Jonathan Posner and Bradley S. Peterson JAR. Knee Injuries Are Associated with Accelerated Knee Osteoarthritis Progression: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Bone* [Internet]. 2008;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 33. Driban JB, Stout AC, Lo GH, Eaton CB, Price LL, Lu B, et al. Best performing definition of accelerated knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016 Oct 1;8(5):165–71.