



Revista Chilena de Ortopedia y Traumatología

www.elsevier.es/rchot



REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE TEMA

Osteoartritis (artrosis) de rodilla

Rafael Martínez Figueroa^{a,*}, Catalina Martínez Figueroa^b, Rafael Calvo Rodríguez^b
y David Figueroa Poblete^b

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

^b Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile

Recibido el 9 de agosto de 2015; aceptado el 15 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 22 de noviembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Osteoartritis;
Rodilla;
Tratamiento

KEYWORDS

Osteoarthritis;
Knee;
Treatment

Resumen La artrosis de rodilla (OA) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial debido a su alta prevalencia y costos asociados. Los conocimientos disponibles demuestran que el componente inflamatorio es fundamental en el desarrollo de esta condición, abandonándose el concepto de que la OA es una enfermedad puramente degenerativa. En el presente escrito revisaremos, basándonos en la literatura disponible, la epidemiología y los factores de riesgo involucrados, los nuevos conocimientos fisiopatológicos, el enfrentamiento clínico y los tratamientos disponibles tanto médicos como quirúrgicos de esta condición.

© 2015 Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Knee Osteoarthritis (osteoarthrosis)

Abstract Knee osteoarthritis (OA) is one of the major public health problems worldwide, due to its high prevalence and associated costs. The available knowledge shows that the inflammatory component is critical in the development of this condition, abandoning the concept that OA is only a degenerative disease. A review is presented in this article, based on the available literature, on the epidemiology and risk factors involved, recent knowledge about the pathophysiological and clinical management, and the medical and surgical treatments available for this condition.

© 2015 Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: doctormartinez@gmail.com (R. Martínez Figueroa).

Introducción

La osteoartritis (artrosis [OA]) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial debido a su alta prevalencia, siendo considerada la causa más común de incapacidad permanente en mayores de 65 años en los países en que se ha estudiado, presentándose la mayor frecuencia de esta enfermedad al nivel de las rodillas¹⁻³. La OA fue definida clásicamente como una condición degenerativa articular caracterizada por pérdida progresiva del cartilago articular, hipertrofia ósea marginal (osteofitos) y cambios en la membrana sinovial^{2,4,5}, sin embargo hoy se reconoce que en esta enfermedad existe un patrón génico y proteómico de características inflamatorias similar a lo encontrado en enfermedades tan diversas como la artritis reumatoide o el síndrome metabólico⁶⁻¹⁰, por lo que actualmente se reconoce el componente inflamatorio como parte fundamental. En este escrito revisaremos el enfrentamiento actual de la OA de rodilla basándonos en los reportes disponibles en la literatura.

Epidemiología y factores de riesgo

Para determinar la prevalencia exacta de la OA de rodilla es fundamental la definición de enfermedad utilizada, el método de diagnóstico (clínico y/o por imagen) y la articulación afectada, por lo cual los datos disponibles son diversos. Pese a esto se describe que más del 50% de la población mayor de 65 años presenta algún tipo de OA, siendo la articulación más afectada la rodilla, con una incidencia de 240/100.000 personas/año¹¹.

Dado que la OA se desarrolla progresivamente en el transcurso del tiempo, y que en el 50% de los pacientes los síntomas no se correlacionan con las alteraciones radiológicas, es fundamental conocer cuáles son factores de riesgo asociados a esta condición y cuáles no. Dentro de los factores de riesgo reconocidos se encuentran la edad y el sexo femenino, mientras que el componente genético tiene una baja asociación con la OA de rodilla, a diferencia de lo que ocurre en otras articulaciones, como la cadera o las manos¹². Las alteraciones del peso han sido consistentemente relacionadas con la OA de rodilla, describiéndose un riesgo relativo de 2 para personas con sobrepeso y 2,96 para obesos¹³. Nuevos factores de riesgo sistémicos se han reconocido en los últimos años destacando el síndrome metabólico; la presencia de 2 de sus componentes condiciona un riesgo de OA de rodilla de 2,3 veces, mientras que con 3 o más componentes el riesgo se eleva a 9,8 veces⁶.

Mientras que la actividad física no ha logrado ser identificada como un factor de riesgo para el inicio o la progresión de la OA de rodilla¹⁴, las lesiones articulares previas se reconocen como capaces de condicionar el desarrollo del fenómeno degenerativo articular¹⁴. Especial énfasis debe darse a la menisectomía mayor al 30% y a la rotura del ligamento cruzado anterior (LCA), las cuales condicionan un riesgo relativo del orden de 7¹⁴ y 5 veces¹⁵ respectivamente, produciendo una OA postraumática precoz (entre 10-15 años de la lesión original); esto es especialmente relevante en las lesiones del LCA, ya que la reconstrucción quirúrgica de este no reduce el riesgo de OA.

Fisiopatología de la osteoartritis

Sin lugar a dudas este es uno de los temas que ha generado un alto número de investigaciones en los últimos años, debido a que la comprensión final de los fenómenos involucrados permitirían generar estrategias de prevención para el desarrollo de la OA.

Clásicamente la OA de rodilla ha sido considerada como una condición netamente mecánica, dándosele importancia capital a las sobrecargas articulares asociadas a alteraciones de eje (rodillas varas principalmente), a las lesiones traumáticas y a las inestabilidades multiligamentarias. Sin embargo, actualmente se reconoce a la OA como una enfermedad multifactorial donde diversas noxas son capaces de generar y perpetuar el daño sobre el cartilago articular, con la posterior respuesta de la membrana sinovial y del hueso subcondral¹¹. De esta forma, cuando se compromete la matriz extracelular condral (MEC) se genera una disminución en la capacidad de retención de agua perdiendo el tejido resistencia, resiliencia y elasticidad frente a la compresión^{16,17}, aumentando el daño del tejido circundante. Debido a la baja tasa de recambio celular y a la pobre capacidad reparativa el cartilago, no logra compensar el daño sufrido, generándose finalmente el fenómeno de la OA.

Independientemente de cuál sea la causa original del daño, los fibroblastos de la membrana sinovial responden secretando diversas citoquinas y factores inflamatorios (IL-1, TNF- α , TGF- β , IL-8, GRO- α , entre otras). Estos factores inflamatorios se mantienen presentes en la articulación, independiente del tratamiento corrector de la causa originaria del daño condral (estabilizaciones ligamentarias, reducción de fracturas, corrección de ejes, etc.) pudiendo mantener la progresión del daño articular^{9,18-21}. La respuesta insuficiente del hueso subcondral reemplaza el cartilago hialino por fibrocartilago constituido principalmente por colágeno tipo I, lo que le confiere una inferior capacidad mecánica^{4,22,23} a la vez que se produce un proceso de hipertrofia del hueso subcondral, caracterizado por angiogénesis con penetración de los neovasos en la capa profunda del cartilago articular y apoptosis condral seguido por la mineralización de la MEC^{18,24}, lo que se aprecia clínicamente con la formación de osteofitos, geodas y disminución del espacio articular.

Enfrentamiento clínico, diagnóstico y clasificación

La OA de rodilla es una condición cuyo diagnóstico es eminentemente clínico en función de los signos y síntomas del paciente, los factores de riesgo y las alteraciones presentes en el examen físico. La presentación clásica de esta condición es en pacientes sobre los 50 años de edad con dolor crónico de características mecánicas, que es mayor al iniciar los movimientos, pudiendo disminuir posteriormente asociado a rigidez articular mayor a 30 min y a deformidad articular con pérdida de rangos articulares, crepitación y derrame. Sin embargo, existe un amplio rango de presentación de este cuadro, no requiriéndose la totalidad de él para realizar el diagnóstico, por lo que es fundamental la sospecha clínica, en especial en pacientes que presentan

Tabla 1 Criterios diagnósticos de osteoartritis de rodilla

Historia clínica	Gonalgia, > 50 años, rigidez < 50 min, crépitos, sensibilidad ósea, sin aumento de temperatura, aumento de volumen óseo ^a
Exámenes de laboratorio	VHS < 40 mm/h, factor reumatoideo < 1:40 ^b
Estudio radiológico	Osteofitos

Fuente: Altman et al.²⁵.^a Al menos 3 criterios positivos.^b No son indispensables, solo recomendaciones.

los factores de riesgo ya descritos. Para el diagnóstico de precisión se han descrito criterios específicos destacando los del *American College of Rheumatology*²⁵ (tabla 1). Sin embargo, desde el punto de vista práctico estos criterios son principalmente utilizados en el desarrollo de estudios de investigación.

Una vez diagnosticada, la OA debe ser clasificada como primaria o idiopática (en globo corresponden al 70% de las OA de rodilla) o secundaria¹¹, lo cual es fundamental para el enfoque terapéutico en relación con la presencia de otras condiciones susceptibles de tratar específicamente. Es

importante recordar que no existe una correlación directa entre el grado de deterioro articular radiológico y la presentación clínica de los pacientes²⁶, pese a lo cual es recomendable tener un estudio básico de rayos en todos los pacientes. Es fundamental conseguir radiografías de buena calidad técnica, recomendándose un estudio básico en proyección anteroposterior, lateral, axial de rótula y Rosenberg (fig. 1). Nos parece fundamental recalcar la importancia de esta última proyección, ya que es la que tiene mejor correlación con la disminución del grosor del cartílago articular, en especial en el compartimento medial²⁷. Radiológicamente la OA de rodilla se clasifica en 5 grados según lo descrito por Kellgren-Lawrence (tabla 2)²⁸, existiendo además otras clasificaciones descritas, como la de Ahlback. Actualmente, en pacientes con dolor articular de características artrósicas y con un estudio radiológico negativo o inespecífico, nuestro enfrentamiento es asociar un estudio de segunda línea como la resonancia nuclear magnética o la artro-TAC para evaluar adecuadamente las características del cartílago articular, las estructuras blandas periarticulares y descartar otros diagnósticos diferenciales (necrosis avasculares). Las técnicas y secuencias actualmente utilizadas en la resonancia nuclear magnética, como el T2 mapping, dGEMRIC o T1rho permiten obtener información cuantitativa del daño condral presente y poder diferenciar adecuadamente trastornos generalizados de la articulación (OA) con lesiones condrales u osteocondrales focales, las cuales



Figura 1 Estudio radiológico de la OA de rodilla. A. Telerradiografía de la extremidad afectada. B. Proyección AP demostrando una OA de predominio en el compartimento medial, lo cual se logra apreciar de mejor forma en la proyección de Rosenberg (D). Tanto en la proyección lateral (C) como en la axial de rótula (E) se aprecian cambios precoces. (E) Proyección axial de rótula donde se aprecian osteofitos mediales y esclerosis subcondral.

Tabla 2 Clasificación radiológica de OA según Kellgren y Lawrence

Grado	Característica radiográfica
0	Normal
1 (OA dudosa)	Dudoso estrechamiento del espacio articular Posibles osteofitos
2 (OA leve)	Posible estrechamiento del espacio articular Osteofitos
3 (OA moderada)	Estrechamiento del espacio articular Osteofitos moderados múltiples Leve esclerosis Posible deformidad de los extremos de los huesos
4 (OA grave)	Marcado estrechamiento del espacio articular Abundantes osteofitos Esclerosis grave Deformidad de los extremos de los huesos

Fuente: Kellgren y Lawrence²⁸.

pueden ser enfrentadas de una manera específica con resultados altamente satisfactorios²⁹.

Alternativas de tratamiento conservadoras

Es fundamental entender que hasta el conocimiento actual no existe un tratamiento conservador de la OA demostrado como capaz de detener o disminuir el avance de su progresión. Existen una serie de intervenciones que se han postulado como efectivas para la disminución de la sintomatología y la mejora funcional, presentando evidencia sólida de su utilidad la disminución de peso³⁰ y la actividad física

aeróbica de bajo impacto en agua y piso asociada a fisioterapia articular ([TENS] ejercicios de rangos articulares, fortalecimientos en cadena abierta)³¹.

En relación con los tratamientos farmacológicos disponibles es fundamental diferenciar entre los que poseen un fin netamente analgésico de los que se proponen como condroprotectores o moduladores de la enfermedad (fig. 2). Dentro del primer grupo de medicamentos encontramos:

- Paracetamol (acetaminofén): analgésico sin efectos antiinflamatorios potentes, es considerado como el fármaco de 1.ª línea en el tratamiento de la OA de rodilla, estando su seguridad comprobada en el uso a largo plazo³².
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): fármacos que mediante la inhibición de enzimas COX controlan el proceso inflamatorio y la cascada del dolor. Han demostrado ser más efectivos que placebo y que el paracetamol en el tratamiento del dolor, funcionalidad y rigidez. Las recomendaciones actuales son su utilización en pacientes que no responden al paracetamol, ya que presentan potenciales efectos deletéreos en su uso a largo plazo³³.
- Corticoides intraarticulares (CIA): agentes antiinflamatorios utilizados históricamente para la OA por su capacidad de disminuir el fenómeno inflamatorio, y a través de esto disminuir la sintomatología. Estudios en animales han demostrado que bajas dosis de CIA normalizan la síntesis de proteoglicanos y reducen el daño condral. Sin embargo, al evaluar el uso clínico los CIA solo han demostrado un efecto beneficioso en el corto plazo para el alivio del dolor (una semana postratamiento), en comparación con placebo, pero en el largo plazo no demuestra efectos beneficiosos y pudieran incluso inducir un aumento del daño condral e incrementar el riesgo de infección articular^{34,35}. Nuestro enfrentamiento actual no recomienda la utilización de estos compuestos en la práctica clínica, excepto en los casos de sinovitis transitorias asociadas a derrame articular en pacientes con diagnóstico de OA previo.

Tratamientos demostrados como efectivos en la OA de rodilla



Figura 2 Tratamientos con demostración científica de su utilidad en la OA de rodilla.

Dentro del segundo grupo de medicamentos (postulados como condroprotectores o modificadores de enfermedad) destacan:

- Glucosamina (GA) y condroitín sulfato (CS): compuestos que participan en la formación de la síntesis de proteoglicanos de MEC. Ambos medicamentos son administrados por vía oral. Según la evidencia disponible pudieran tener un rol limitado en el tratamiento sintomático de la OA, pero no hay estudios que demuestren consistentemente la modificación de la progresión de la enfermedad^{36,37}. Nuestro enfrentamiento actual no recomienda la utilización de estos compuestos en la práctica clínica.
- Medicamentos de residuos insaponificables: estos fármacos han demostrado *in vitro* la capacidad de inhibir la interleuquina-1 y de estimular la actividad sintética de los condrocitos articulares. Sin embargo, existen reportes contradictorios en relación con su utilidad en la disminución o detención de la progresión del fenómeno artrósico³⁸. Debido a la lógica biológica y a los estudios de ciencias básicas nuestro enfoque actual incluye su utilización con precaución³⁹.
- Nutracéuticos: Dentro de las alternativas terapéuticas «naturales» con eventuales efectos antiartrósicos destacan numerosos compuestos nutracéuticos los cuales comparten entre sus efectos capacidades antioxidantes. Se han reportado estudios *in vitro* en los que se demuestran interesantes efectos en relación con mejorar el ambiente del cartilago articular, principalmente por la estimulación de vías metabólicas anabólicas. Dentro de los que cuentan con mayor evidencia científica está el resveratrol y el té verde, los cuales se han evaluado en modelos de OA. Estos polifenoles inhiben vías de señalización intracelular que estimulan efectos proinflamatorios capaces de inducir daño condral, mecanismo por el cual pudieran ser útiles⁴⁰. No han entrado en nuestro esquema terapéutico actual debido a la falta de estudios de mejor calidad.
- Ácido hialurónico (HA): glucosaminoglucano no sulfatado encontrado en grandes cantidades en la MEC y el líquido articular. Es producido principalmente por condrocitos, sinoviocitos y fibroblastos. Su función es captar moléculas de agua, otorgándole elasticidad y contribuyendo así a la función de distribución de la carga propia de las articulaciones. Posee efectos lubricantes, de barrera mecánica, antiinflamatorio, analgésico y condroprotector demostrados por estudios *in vitro* e *in vivo*, promoviendo la proliferación condral y la síntesis de componentes de la MEC. La evidencia disponible señala que el HA por vía intraarticular es efectivo en aproximadamente el 60% de los pacientes con OA de rodilla en generar una mejoría sintomática^{41,42}. Existen diversos esquemas de tratamiento (inyección única versus ciclos de menor dosis repetidos), pero se acepta que puede ser repetido el tratamiento cada 6 meses. Es una buena alternativa terapéutica, siendo su alto costo un factor limitante para su uso masivo.
- Plasma rico en plaquetas: fuente natural de citoquinas obtenidas a partir de las plaquetas, las cuales almacenan más de 60 factores de crecimiento en sus gránulos- α , los que posteriormente son liberados al medio extracelular regulando diferentes procesos biológicos. En relación con la OA de rodilla existe evidencia de que

sintomáticamente tiene mejores resultados que el HA en los pacientes con OA^{43,44}, sin embargo su alto costo hace compleja su utilización en la práctica clínica actual.

Alternativas de tratamientos quirúrgicos

Los tratamientos quirúrgicos para la OA de rodilla se recomiendan principalmente en 2 contextos clínicos: en aquellos pacientes con OA unicompartmental y alteración de eje en los cuales una intervención quirúrgica (osteotomía o prótesis unicompartmental) logran mejorar la sintomatología y la alteración anatómica, pudiendo disminuir la progresión a un fenómeno degenerativo articular generalizado; el otro grupo de pacientes con indicación quirúrgica lo constituyen aquellos con fracaso del tratamiento conservador, ya sea por progresión del dolor o la disminución de la funcionalidad articular, principalmente la pérdida de rangos de movimiento (fig. 2).

En relación con las técnicas quirúrgicas no protésicas disponibles para la OA de rodilla se describen el aseo artroscópico (asociado a técnicas de regularización meniscal y/o condral) y las osteotomías. En los estudios en que se ha evaluado la artroscopia en OA se ha demostrado una mejoría sintomática limitada y tasas similares de artroplastia en los seguimientos a mediano plazo⁴⁵, motivo por el cual en pacientes sobre los 50 años nosotros desaconsejamos esta alternativa y recomendamos el tratamiento protésico. Las osteotomías, cuyo objetivo reside en la corrección de ejes y en la descarga del compartimento afectado, fueron ampliamente utilizadas entre los años 1970 a 1990 como tratamiento para la OA, siendo los pacientes más beneficiados aquellos con compromiso unicompartmental y considerándose una alternativa a las prótesis parciales, con resultados funcionales similares según la evidencia disponible y recomendándose para aquellos pacientes que deseen mantenerse activos desde el punto de vista deportivo, y con aviso de la eventualidad de progresión del fenómeno artrósico a los otros compartimentos⁴⁶.

Las alternativas protésicas son actualmente la solución más aceptada en la literatura internacional para la OA de rodilla. A nivel internacional se registra un aumento del 170% en las prótesis de rodilla en la última década, siendo la tasa de prótesis total de rodilla de 8,7 por cada 1.000 habitantes, con una incidencia mayor en las pacientes de sexo femenino (1,5:1). Por otro lado, la duración de las prótesis ha mejorado considerablemente en el transcurso de la historia, llegando a tasas de revisión menores al 10% en seguimientos a 15 años, plazo con excelentes resultados funcionales⁴⁷. Estos cambios epidemiológicos han comenzado a apreciarse en nuestro país con un aumento progresivo de las tasas de artroplastias de rodilla en los últimos años. Las principales complicaciones reportadas de estas intervenciones quirúrgicas corresponden a infección (<1%) y aflojamiento aséptico del implante (<1%). Existen diferentes avances en los últimos años en los diseños protésicos entre los que es conveniente señalar las fijaciones de los componentes (cementados/no cementados), la mejora de la interfase entre estos componentes protésicos (polietileno de alta densidad), diseños específicos por sexo e incluso paciente-específico, variaciones desde técnicas quirúrgicas con referencias óseas a referencias ligamentarias, etc., todo

lo cual ha generado mejores resultados en los seguimientos a mediano plazo, faltando por registrar los resultados a largo plazo. El tipo específico de prótesis a utilizar debe ser evaluado paciente a paciente para obtener el mejor resultado funcional con la mayor duración posible de la artroplastia *in situ*.

Conclusión

La OA de rodilla es una enfermedad altamente prevalente, con grandes costos sociales y económicos asociados. Los conocimientos actuales indican que esta condición es multifactorial, abandonándose el concepto de enfermedad degenerativa pura y reconociéndose la importancia del componente inflamatorio. El enfrentamiento es fundamentalmente clínico, con un estudio de imagen básico. Los tratamientos conservadores actualmente disponibles no han demostrado utilidad en la disminución de la progresión de la enfermedad. Las alternativas quirúrgicas son el tratamiento de elección para la OA en etapas definitivas, siendo procedimientos seguros, con bajas tasas de complicaciones y una durabilidad cercana al 90% en seguimientos a largo plazo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Magne D, Vinatier C, Julien M, Weiss P, Guicheux J. Mesenchymal stem cell therapy to rebuild cartilage. *Trends Mol Med*. 2005;11:519–26.
- Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: Implications for research. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 427 Suppl:S6–15.
- van den Berg WB. Osteoarthritis year 2010 in review: Pathomechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:338–41.
- Buckwalter JA. Articular cartilage injuries. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;402:21–37.
- Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005;365:965–73.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:1217–26.
- Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. Getting to the heart of the matter: Osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:512–9.
- Velasquez MT, Katz JD. Osteoarthritis: Another component of metabolic syndrome? *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8:295–305.
- Mishra R, Singh A, Chandra V, Negi MP, Tripathy BC, Prakash J, et al. A comparative analysis of serological parameters and oxidative stress in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;32:2377–82.
- Güler-Yüksel M, Allaart CF, Watt I, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Schaardenburg D, et al. Treatment with TNF-alpha inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:1256–62.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377:2115–26.
- Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, Hannan MT, Zhang Y, McAlindon TE, et al. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: The Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1064–71.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:24–33.
- Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, Schneider K, Schneider G, Emery CA. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43:515. B19.
- Friel NA, Chu CR. The role of ACL injury in the development of posttraumatic knee osteoarthritis. *Clin Sports Med*. 2013;32:1–12.
- Poole AR, et al. Composition and structure of articular cartilage: A template for tissue repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2001; 391 Suppl:S26–33.
- Borrelli J Jr, Ricci WM. Acute effects of cartilage impact. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;423:33–9.
- Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:7–16.
- Palmer G, Zhao J, Bonjour J, Hofstetter W, Caverzasio J. In vivo expression of transcripts encoding the Glvr-1 phosphate transporter/retrovirus receptor during bone development. *Bone*. 1999;24:1–7.
- Narukawa M, Suzuki N, Takayama T, Shoji T, Otsuka K, Ito K. Enamel matrix derivative stimulates chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *J Periodontol Res*. 2007;42:131–7.
- Coley HM, Shotton CF, Kokkinos MI, Thomas H. The effects of the CDK inhibitor seliciclib alone or in combination with cisplatin in human uterine sarcoma cell lines. *Gynecol Oncol*. 2007;105:462–9.
- Donohue JM, Buss D, Oegema TR Jr, Thompson RC Jr. The effects of indirect blunt trauma on adult canine articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am*. 1983;65:948–57.
- Raghuath J, Salacinski HJ, Sales KM, Butler PE, Seifalian AM. Advancing cartilage tissue engineering: The application of stem cell technology. *Curr Opin Biotechnol*. 2005;16:503–9.
- Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: The developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:216.
- 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. Diagnostic and therapeutic criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986;29:1039–49.
- Adams SB Jr, Setton LA, Kensicki E, Bolognesi MP, Toth AP, Nettles DL. Global metabolic profiling of human osteoarthritic synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20:64–7.
- Rosenberg TD, Paulos LE, Parker RD, Coward DB, Scott SM. The forty-five-degree posteroanterior flexion weight-bearing radiograph of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70:1479–83.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494–502.
- Mosher TJ, Walker EA, Petscavage-Thomas J, Guermazi A. Osteoarthritis year 2013 in review: Imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1425–35.
- Richette P, Poitou C, Garnerio P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:139–44.
- Golightly YM, Allen KD, Caine DJ. A comprehensive review of the effectiveness of different exercise programs for patients with osteoarthritis. *Phys Sportsmed*. 2012;40:52–65.
- Hochberg MC, Perlmuter DL, Hudson JI, Altman RD. Preferences in the management of osteoarthritis of the hip and knee: results of a survey of community-based rheumatologists in the United States. *Arthritis Care Res*. 1996;9:170–6.

33. Lizan Tudela L, Magaz Marqués S, Varela Moreno C, Riesgo Bucher Y. [Analysis of cost-minimization treatment with paracetamol or COX-2 inhibitors (rofecoxib) for pain from arthrosis of the knee or hip]. *Aten Primaria*. 2004;34:534–40.
34. Hollander JL. Intra-articular hydrocortisone in arthritis and allied conditions; a summary of two years' clinical experience. *J Bone Joint Surg Am*. 1953;35-A:983–90.
35. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003;79:449–53.
36. Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfates in the treatment of degenerative joint disease. *Altern Med Rev*. 1998;3:27–39.
37. Hall HA. Effectiveness of glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2012;86:994–8.
38. Maheu E, Cadet C, Marthy M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: The ERADIAS study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:376–84.
39. Henrotin YE, Labasse AH, Jaspar JM, De Groote DD, Zheng SX, Guillou GB, et al. Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E2 production by human articular chondrocytes. *Clin Rheumatol*. 1998;17:31–9.
40. Jin H, Liang Q, Chen T, Wang X. Resveratrol protects chondrocytes from apoptosis via altering the ultrastructural and biomechanical properties: An AFM study. *PLoS One*. 2014;9:pe91611.
41. Clegg TE, Caborn D, Mauffrey C. Viscosupplementation with hyaluronic acid in the treatment for cartilage lesions: A review of current evidence and future directions. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23:119–24.
42. Henrotin Y, Chevalier X, Deberg M, Balblanc JC, Richette P, Mullerman D, et al. Early decrease of serum biomarkers of type II collagen degradation (Coll2-1) and joint inflammation (Coll2-1 NO2) by hyaluronic acid intra-articular injections in patients with knee osteoarthritis: A research study part of the Biovisco study. *J Orthop Res*. 2013;31:901–7.
43. Serra CI, Soler C, Carrillo JM, Sopena JJ, Redondo JI, Cugat R. Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2013;21:1730–6.
44. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:p229.
45. Holmes R, Moschetti W, Martin B, Tomek I, Finlayson S. Effect of evidence and changes in reimbursement on the rate of arthroscopy for osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2013;41:1039–43.
46. Fu D, Li G, Chen K, Zhao Y, Hua Y, Cai Z. Comparison of high tibial osteotomy and unicompartmental knee arthroplasty in the treatment of unicompartmental osteoarthritis: A meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2013;28:759–65.
47. Singh JA. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: A systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:80–5.