



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA VALORACIÓN CLÍNICA DE
PACIENTES CON GONARTROSIS CENTRO MÉDICO NAVAL**

2016-2017

**PRESENTADO POR
JOHANN DELMY MENDIETA CONDOR**

**ASESOR
FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ORTOPEDIA
Y TRAUMATOLOGÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



**Reconocimiento
CC BY**

El autor permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre que sea reconocida la autoría de la creación original.

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCION DE POSGRADO**

**ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA VALORACIÓN CLÍNICA DE
PACIENTES CON GONARTROSIS
CENTRO MÉDICO NAVAL 2016-2017**

**PROYECTO DE INVESTIGACION
PARA OPTAR
EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA**

**PRESENTADO POR
JOHANN DELMY MENDIETA CONDOR**

**ASESOR
DR. FRANCISCO GABRIEL NIEZEN MATOS**

LIMA, PERU

2018

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción de la situación problemática	3
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos de la investigación	4
1.3.1 Objetivo general	6
1.3.2 Objetivos específicos	10
1.4 Justificación de la investigación	14
1.4.1. Viabilidad del estudio	17
1.4.2. Limitaciones del estudio	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	18
2.1 Antecedentes de la investigación	18
2.2 Bases teóricas	20
2.3 Definición de términos	26
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	27
3.1 Formulación de la hipótesis	28
3.2 Variables y su operacionalización	28
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	29
4.1 Diseño metodológico: Tipo y diseño del estudio	30
4.2 Diseño maestral (población de universo, población de estudio, tamaño de muestra, muestreo o selección de la muestra)	30
4.3 Procedimientos de recolección de datos	32
4.4 Procesamiento y análisis de los datos	33
4.5 Aspectos éticos	33
CRONOGRAMA	34
FUENTES DE INFORMACIÓN	35
ANEXOS	35

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La gonartrosis es una entidad patológica muy frecuente con una amplia distribución en la población adulta. Generando en los pacientes distintos grados de dolor y limitación funcional desde leve a severa. Existen distintas alternativas terapéuticas desde la administración de analgésicos no esteroideos, aplicación de infiltraciones articulares con corticoides de depósito, así como la viscosuplementación con ácido hialurónico los cuales producen alivio del dolor y mejora de la capacidad funcional.¹²

Debido a que la gonartrosis es una patología frecuente en la población adulta además de dolor provoca impacto socioeconómico sobre la persona y su entorno, debido al gasto económico del tratamiento, desde lo conservador hasta medidas más complejas como el reemplazo articular, también afecta la calidad de vida del paciente dentro de la familia y sociedad. En el sistema sanitario del Perú constituye una entidad frecuente, ocasionando intensas demandas de servicio, en ocasiones suponiendo un colapso en su atención por los servicios de salud.⁶

Respecto al tratamiento, a lo largo de la historia se han introducido distintas modalidades terapéuticas para el manejo del dolor y la discapacidad funcional. La implementación de guías terapéuticas ha permitido aplicar protocolos normatizados en el área médica para su manejo, no solo desde un punto de vista farmacológico, sino también en cambios en los estilos de vida, hasta posibilidad de cirugías de reemplazo articular. Una de las modalidades terapéuticas puestas a prueba, son las infiltraciones de ácido hialurónico intraarticular.⁵ Aunque su uso se ha convertido bastante popular aún existen aspectos que deben ser estudiados en profundidad respecto a la eficacia terapéutica con la aplicación de este compuesto y su repercusión funcional.

En Norte América se ha visto un claro efecto beneficioso de la viscosuplementación. A pesar de las limitaciones y errores que conlleva desarrollar un estudio clínico, se trató de extrapolar sus resultados a la población en general. Los datos obtenidos fueron superiores a los encontrados con el placebo, no solo en la duración del efecto, sumado a la disminución del dolor. Los parámetros demostraron una mejoría sobre los resultados basales ($p = 0,0001$), los que se obtuvieron una semana después.¹³ Por lo que una administración de cinco inyecciones intraarticulares fue superior al placebo en la mejoría del dolor y funcional de la articulación afectada.

Compararon la aplicación de un analgésico por vía oral (con efecto a nivel sistémico) y el ácido hialurónico de administración intraarticular (de preferencia sobre una sola rodilla), este último demostró mayores efectos analgésicos que se mantenían en el tiempo.¹⁸

Otros estudios como los de Henderson no demostraron un efecto mayor o superior al placebo con las mismas vías de administración. El estudio que realizó durante 6 meses tiene una alta tasa de abandonos lo que probablemente causó un sesgo respecto a la recolección de información.

Otro estudio el de Huskinsson.¹⁸ comparó el efecto de la administración del ácido hialurónico frente al placebo y obtuvo resultados similares con la administración de 5 inyecciones intraarticulares, muy similar al de otros estudios. El porcentaje de pacientes obtuvieron una puntuación $> 40\%$, así como una respuesta a largo plazo mayor, se manifestaron por otros estudios como el de Namikil¹⁹, describió una excelente respuesta en aproximadamente un 58% de pacientes. Por lo que se admitió de la administración de 6 inyecciones intraarticulares con un periodo de aplicación semanal es sumamente eficaz por encima del 64%, con una duración mínima de 6 meses posteriores al término del tratamiento.¹⁴ Se llegó a la conclusión de que los efectos terapéuticos van más allá de actuar sobre la biomecánica de la articulación. Llegó a plantear la hipótesis de efectos reguladores bioquímicos, físicos y regeneradores sobre el cartílago articular.

Se demostró un excelente perfil de bioseguridad, evitando cualquier efecto adverso con este medicamento obtenido de la forma animal. Los efectos

adversos relacionados en su mayoría de deben a hipersensibilidad y de causa desconocida en 2,8%.

Se realizaron varios estudios en Europa respecto al visco suplementación considerando que es un tratamiento efectivo para la artrosis de rodilla que presenta muchos efectos beneficiosos: la limitación funcional, el dolor y sobre todo la calidad de vida del paciente; lo cual se logró después de 13 semanas posteriores a la aplicación de ácido hialurónico en 6 ocasiones. Sin embargo, existen pocas comparaciones de forma aleatoria entre los diferentes ensayos, por lo que se debe ser cauteloso a la hora de elegir dicho tratamiento.¹⁵ Pero en líneas generales los diferentes ácidos hialurónicos obtenidos muestran efectos positivos sobre determinadas variables, tales como el dolor al levantar peso después de 5 aplicaciones de ácido hialurónico en un periodo de 13 semanas. Los resultados del análisis del visco suplementación presentaron una eficacia similar a la aplicación sistémica de otros compuestos, con pequeñas reacciones locales, y mínimas reacciones adversa sistémica. También se comprobó que la administración repetida de este biofarmaco tiene un efecto acumulativo denominado (carry over) que prolonga los efectos beneficiosos que se obtienen.¹⁷

Otros análisis compararon el efecto de los corticoides versus el ácido hialurónico obteniendo mejores respuestas con este último. En general se aprueba el uso de diferentes tipos de ácido hialurónico en el manejo de la osteoartritis de rodilla. Sin embargo, aún no está claro que tipo de pacientes (edad, peso, enfermedades concurrentes, obesidad, etc.) se beneficiaran de la viscosuplementación y cuál es el protocolo que debe seguir.

Sumado a la presencia de diferentes presentaciones del medicamento con características físico-químicas relativamente diferentes por lo cual cabe la posibilidad de no obtener los mismos resultados

La gonartrosis es una patología frecuente en sudamerica con una incidencia de 198,6 casos por 100.000 personas por año, que va en incremento.¹² El síntoma cardinal es el dolor alterando la calidad de vida de los pacientes, constituyendo en sexto lugar como causa de discapacidad laboral útil.¹⁶ Además tiene una intensa repercusión económica, en Sudamérica se estima una tasa de 2018 artroplastias totales de rodilla (ATR) anuales , que representa una inversión de 28.5 millones de dólares.⁴

En adultos mayores constituye la primera causa de discapacidad funcional ocasionado diferentes grados de dolor y limitación funcional que afecta su rendimiento personal.

Actualmente se acepta que el gold estándar en etapas avanzadas de gonartrosis es la artroplastia de rodilla, sin embargo, en etapas precoces se acepta distintos medios terapéuticos como (bajar de peso, medicina física y rehabilitación, antiinflamatorios) infiltraciones con corticoides y viscosuplementación son las más ampliamente difundidas para el manejo del dolor y la limitación funcional.⁵

La gran variabilidad de estudios y ensayos realizados cuestionan su real efectividad dado que existen grupos heterogéneos y cuyos resultados no son ampliamente aplicables a la luz de la evidencia reciente. Al inicio la guía y protocolos tales como EULAR y Cochrane.⁸, las recomendaban, sin embargo, guías como las AAOS.¹¹, cuestionan sus efectos clínicos, aludiendo solo efecto placebo.¹⁰

Actualmente las últimas evidencias clínicas manifiestan un resultado positivo en el manejo del dolor y la limitación funcional; superando en creces al placebo y los corticoides, a 6 meses de su aplicación⁷. Incluso se planteó que ampliaría el tiempo de vida de la rodilla hasta el momento del reemplazo articular moderada a severa en 2 a 3 años.⁷

A nivel regional la evidencia clínica a favor de su huso es limitada, y no se dispone de estudios que manifiesten un efecto beneficioso en la ampliación del tiempo, desde la instauración del tratamiento hasta la cirugía.

Situación en Perú y Centro Medico Naval

La artrosis se considera una de las patologías con mayor incidencia en el Perú, que constituye un 9% de la consulta externa dentro población peruana, además de ser una de las principales causas de discapacidad en población mayor de 60 años. Es una enfermedad que no presenta una cura específica, es progresiva, pero en una proporción de pacientes puede limitarse la extensión del daño, hasta revertirla en un pequeño número de casos; cuyo tratamiento va encaminado hacia la disminución del dolor, mejoría de los rangos articulares, disminución del daño condral , hasta la mejora de la calidad de vida del paciente. Cada tratamiento debe individualizarse en función del grado de artrosis, sus factores de riesgo, dolor, discapacidad funcional generada, y grado de lesión estructural.²⁰

Los estudios indicaron en conjunto que el ácido hialuronico se asocia con disminución significativa del dolor y de la impotencia funcional. Su efecto no es inmediato como lo es con los corticoides pero su efecto es más duradero, después de la tercera aplicación. Sus efectos se mantienen en el tiempo hasta 6 meses en la mayoría de los casos según la Asociación Americana de Reumatología, los estudios realizados demostraron que no solo tienen efecto lubricante, sino también efecto analgésico y antiinflamatorio. También permite la regularización del líquido sinovial y promueve la recuperación del cartílago articular por lo cual la articulación retoma sus funciones anteriores.¹⁶

La efusión articular y la rigidez matutina en los pacientes tratados con ácido hialuronico disminuyo de forma considerable. Se apreció que el dolor articular nocturno disminuyo mejorando la calidad de sueño y el estado de ánimo de los pacientes.

En el Centro Medico Naval de Lima-Perú, la utilización del ácido hialuronico se ha convertido bastante familiar sin embargo no existe un protocolo plenamente desarrollado; se ha objetivado clínicamente con la recolección de datos de las historias clínicas sobre todo la disminución de dolor, pero que, se requiere valorar la magnitud de efectividad del ácido hialuronico en la mejoría clínica de la gonartrosis en sus distintas etapas.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la efectividad del ácido hialurónico en la valoración clínica de pacientes con gonartrosis del Centro Medico Naval 2016-2017?

1.3 Objetivos generales

Conocer la efectividad del ácido hialurónico en la valoración clínica de pacientes con gonartrosis del Centro Medico Naval 2016-2017

1.4 Objetivos específicos

- Identificar la edad y sexo de la población de estudio.
- Medir la relación entre la aplicación y el tiempo de mejoría clínica.
- Comparar los resultados de mejora entre el tratamiento convencional con el ácido hialurónico
- Determinar la durabilidad del efecto del medicamento.

1.5 Justificación

Los pacientes afectados con gonartrosis en nuestro país son aproximadamente 15 millones según estadísticas nacionales. Los beneficios de un tratamiento oportuno radican en disminuir el dolor y aminorar los efectos del daño articular que más tarde se manifestaran como rigidez, las reacciones adversas medicamentosas posibles, los riesgos de un tratamiento quirúrgico y aumentar el periodo funcional de las rodillas antes de un remplazo articular, el porcentaje de riesgo de infección con este procedimiento invasivo como la infiltración oscila entre 0.01% y 0.006% incluso si no realiza con todas las medidas de bioseguridad. Los beneficios en el sistema de salud se aprecian en los menores gastos económicos derivados de la gonartrosis, así como una disminución en el ausentismo laboral. Su mayor beneficio se aprecia en la disminución del dolor y de la degeneración articular al menos en sus fases iniciales.

1.6 Limitaciones

Pacientes con edad superior a los 50 años que posean diagnóstico radiográfico y clínico de gonartrosis, que acudan por emergencia o consultorios externos del Centro Médico Naval de Lima, entre enero de 2016–diciembre de 2017. De los 1540 pacientes participantes de este estudio, solo fueron 177 pacientes fueron escogidos y aleatoriamente distribuidos.

1.7 Viabilidad

El hospital ha autorizado la realización de este proyecto de investigación con el apoyo de especialistas colegas, así como de los recursos económicos para su realización. Se accederá a los archivos de historias clínicas del Centro Médico Naval y a través de los programas de SYNAPSIS y CIE-10.

CAPÍTULO II : MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

En el año de 1994 la asociación americana de cirujanos ortopédicos así como la sociedad nacional de salud determinaron que la artrosis es el resultado de alteraciones mecánicas y biológicas que suceden a nivel del cartílago articular, las cuales finalmente ocasionan daño a nivel morfológico y a nivel ultra estructural , en las cuales se puede ver cambios de origen bioquímico, en la transcripción celular , que finalmente alteran la matriz extracelular , y se parecía en las fisuras , reblandecimiento , y finalmente perdida del espesor del cartílago articular, al mismo tiempo que aparecen cambios grosos en la estructura anatómica como osteofitos, esclerosis subcondral, quistes subcondrales, ocasionando intenso dolor por los cambios biomecánicos sobre la marcha”¹.

Bajo la misma premisa la En O.M.S. (Organización Mundial de la Salud) en 1995 señala como el origen de la artrosis como una alteración mecánica y biológica, cuyo resultado es la alteración en la síntesis y degradación de cartílago articular en conjunción con el tejido óseo subcondral, y posterior desarrollo de alteraciones morfológicas³

La artrosis es una enfermedad ancestral cuyo manejo ha variado de cultura en cultura, se encontró información que los egipcios trataban los dolores articulares a base de ungüentos, pomadas, grasa de origen animal y vegetal, miel, a los cuales se les podía agregar otros ingredientes como extracto de plantas, harina, inciensos, medula ósea animal, etc. El medico griego Dioscórides, que habitaba en Roma en el primer ciclo de nuestra era, autor de del libro "De Materia Medica". Se le consideraba un erudito sobre la aplicación de la fitoterapia en distintas áreas de la medicina, y aunque contenía varios errores, fue uno de los primeros en comunicar sobre el huso de la hiedra en el tratamiento de la osteoartrosis de la cadera. En la cultura china se cuenta con el libro de "Neiching", que se considera como el "Clásico de Medicina Interna del Emperador Amarillo", el cual es una recopilación del conocimiento chino de varias enfermedades entre ella la artrosis, desde 2.500 y 1.000 a. JC. Entre sus

páginas se redacta los primeros indicios acerca del uso de la acupuntura en males artrosicos.⁵ Las técnicas descritas en este libro han permanecido con muy pocas variaciones hasta nuestros días respecto a la utilización de la aguja en patología articular. En la edad media en Europa, aun permanecía el desconocimiento acerca del origen de los males articulares y su posible tratamiento, por lo que se usaron varios métodos, algunos de ellos de origen místico, utilización de piedras y metales preciosos, extracto de la raíz del sauce, grasa animal, muchos de los cuales tenían muy pocos resultados favorables, incluso algunos de ellos permanecen vigentes en algunas regiones de nuestro Perú.

El renacimiento supuso la apertura del conocimiento científico con la apertura del primer anfiteatro de anatomía en 1490 – Padua . En 1543, el anatomista Andreas Vesalius (1514-1564), publico su obra “De humani corporis fabrica”, el cual es considerado como el texto de anatomía más importante de su época, en esta obra Vesalio describe de forma fenomenal las relaciones estructurales y funcionales de los cartílagos articulares "la función del cartílago articular es mantener la relación de estructuras contiguas permitiendo desplazarse una sobre la otra, manteniendo un índice fricción pequeño”.

Actualmente gracias a la biología molecular se ha obtenido el ácido , como uno de los tratamientos líderes en el manejo de la osteoartrosis , sin embargo El ácido hialurónico como tratamiento sintomatológico de esta patología requiere incluso la aplicación de 10 inyecciones por articulación involucrada por paciente, (John Richmond, JAAOS, 2010). Sin embargo el ácido hialurónico no es el único obtenido por biología molecular existen otros como el Colágeno Polivinilpirrolidona (PVP), denominados actualmente biofarmacos cuya aplicaciones se han extendido a diversas áreas de la anatomía y procesos fisiológicos como fenómenos inflamatorios , uso en cicatrices hipertróficas, en la reparación celular de tejidos corporales, quemaduras, proliferación celular incluso en la consolidación de fracturas, así como fenómenos de destrucción articular entre otros. El ácido hialurónico es un líquido de aspecto gelatinoso obtenido a través del procesamiento de la piel de porcino, este polímero de naturaleza soluble, se denomina Polivinilpirrolidona, sintetizado a partir del

monómero N-vinilpirrolidona, que inicialmente fue utilizado como coadyuvante de expansor plasmático, en la actualidad se utiliza como vehículo de otros medicamentos por sus mínimos efectos colaterales.⁵ no se aprecia ningún efecto nocivo con este polímero sobre el ADN , ni a nivel sistémico. Este colágeno no induce la linfoproliferación, no ocasiona daño al DNA; in vitro no ocasiona respuesta autoinmune , no origina anticuerpos anti colágeno incluso se encontró que en pacientes que habían sido sometido a la aplicación de colágeno intramuscular no se apreció ningún efecto nocivo local, ningún daño hepático o renal, al igual que la aplicación intradérmica, no obtuvo efectos nocivos.

El interés sobre el estudio de este colágeno en el tratamiento de la artrosis de rodilla surge de estudios in vitro sobre el tejido sinovial, donde ha demostrado efectos sobre la arquitectura del cartílago y la sinovial, disminuyendo el proceso inflamatorio, regulando la diferenciación entre cartílago I Y III, modulando la expresión de citoquinas inflamatorias como interleucina I y factor de necrosis tumoral alfa, lo cual influye sobre el proceso de cicatrización del cartílago articular favorablemente, recuperando los niveles normales de colágeno tipo III (Carballeda, 2006).⁶

Ampliando este evento celular, cualquiera se ha el daño original sobre el cartílago, los fibroblastos presentes en la superficie de la membrana sinovial actúan secretando diversas citoquinas entre ellas (IL-1,IL2, TNF- α , TGF- β , IL-12, , entre las más involucradas)⁷. Estos elementos inflamatorios se encuentran siempre presentes independiente del daño condral ocasionado (inducidas por rupturas ligamentarias, osteosíntesis de fracturas, corrección mal alineación, etc.) manteniéndose la progresión del daño articular, dando origen a una respuesta insuficiente del cartílago subcondral en la reparación del cartílago hialino por un fibrocartílago constituido por colágeno tipo I , con características biomecánicas diferentes que no le permiten una adecuada distribución del peso que se le aplica , al mismo tiempo que el hueso subcondral también es afectado presentando un proceso de neoangiogenesis vascular, con invasión de estos vasos en la capa profunda del cartílago , lo que condiciona apoptosis de las células condrales , con la posterior mineralización de la matriz extracelular, que

radiológicamente se aprecia con la presencia de osteofitos (picos de loro), geodas sub condrales, y la clásica disminución del espacio articular .

En el Perú la información sobre artrosis es extensa, sin embargo, representan más a pacientes sintomáticos por patología de rodilla que acuden a múltiples controles por lo que refleja cifras de atención por consultorio externo y no de la real prevalencia en la población peruana. En los hospitales de la seguridad social constituye uno de los problemas que más demanda presenta; incluso en décadas pasadas represento más de la mitad de los pacientes que se atendían por traumatología por consultorio externo⁴.sin embargo en la práctica privada solo corresponde a un 15% % de la consulta traumatológica.⁵

Los estudios que se realizaron han sido en pequeños grupos poblacionales por lo que sus datos no se pueden aplicar a la población en general, solo representan una estimación de la tendencia general, pero son de gran valor para realizar este tipo de estudios. El estudio realizado por Aguilar solo encontró una prevalencia de un 20% en la población general⁶, mientras que otro estudio realizado en una población más amplia, Calvo reporto un mayor porcentaje de prevalencia de osteoartritis de 46 %.⁷

Se reconoce que a medida que se incrementa la edad la prevalencia de la osteoartrosis también lo hace, por lo que se aprecia en un 80 % de las personas mayores de 75 años, con grandes implicancias sobre la salud pública⁸.

Desde el año 1992, se prestó interés sobre los llamados condroprotectores, y los diferentes estudios demostraron su eficacia, con un mecanismo de acción parecido al AINE, un inicio de acción más lento, pero con un efecto mucho mas prolongado y minimas respuestas adversas.

2.2 Bases teóricas

La articulación sinovial de la rodilla es una, diartrosis ampliamente móvil la cual permite realizar diferentes rangos de movimiento que se caracteriza por la presencia de una cubierta articular. Este manto cartilaginoso tapiza la articulación permite el contacto de los huesos, pero no los mantiene unidos por lo cual están rodeados de una capsula articular que los mantiene unidos y en equilibrio, esta cápsula articular presenta dos componentes: la capa más externa se denomina capsula fibrosa cuyo contenido es tejido conectivo denso y una capa interna denominada membrana sinovial, compuesta principalmente de tejido conectivo laxo y una cantidad variable de fibras elásticas⁵. Esta membrana sinovial sintetiza líquido sinovial que proporciona la nutrición de las superficies articulares, así mismo mismo se encuentran unas estructuras internas, unos fibrocartílagos denominados meniscos que absorben y distribuyen la carga corporal. Estas articulaciones se clasifican por su estructura en:

- Fibrosas, en las cuales los extremos óseos en contactos están recubiertos por tejido fibroso (cuyo componente son abundantes fibras colágena) pero en las cuales no está rodeada de capsula articular.⁶
- Cartilaginosas, en la que la unión se realiza a través de un cartílago entre los extremos óseos, sin embargo, tampoco existe cavidad articular.
- Sinoviales. En la cual los extremos óseos se mantienen unidos por un tejido conjuntivo denso asociado a fuertes ligamentos.

Respecto a la estructura de la articulación sinovial se compone por:

- Cavidad articular rodeada por una cápsula articular
- Superficies articulares tapizadas por Cartílago articular
- Membrana y líquido sinovial
- Ligamentos
- Accesorios: Bolsas serosas.

Por su función se pueden clasificar en:

- Sinartrosis, inmóviles.

- Anfiartrosis, con movimientos limitados.
- Diartrosis, con amplios rangos de movimiento. Por lo tanto, la rodilla se puede clasificar como una articulación sinovial y diartrosis.

Estructura cartílago hialino

La morfología del cartílago articular de esta articulación sinovial presenta los siguientes componentes: Agua. Constituye un 68-78 %, distribuida en su mayor cantidad en la superficie del cartílago.¹¹ Su contenido disminuye a medida que se incrementa la edad y procesos traumáticos. Colágeno (12-22 %). el colágeno que se encuentra en mayor proporción es el colágeno tipo II, distribuido en la matriz extracelular que le confiere sostén resistiendo las fuerzas de tensión que se le aplican donde el colágeno es el principal constituyente del cartílago deshidratado. Proteoglicanos (12-16 %) sintetizados por los condrocitos, formados por cadenas de glicosaminoglicanos los cuales otorgan resistencia a fuerzas compresivas y confiere suficiente resistencia elástica. Condrocitos (6 %). Elemento importante del cartílago articular capaces de producir colágeno proteoglicanos, las proteínas y variable cantidad de enzimas.¹⁰

El cartílago hialino bien diferenciado se compone de 5 zonas:

- Zona superficial, que se proyecta a la luz de la cavidad articular. denominada también zona tangencial. Estructura que le permite un nivel de fricción bajo.
- Zona de transición.
- Zona radial, determina el 90 % del volumen del cartílago hialino.
- Zona de cartílago hipertrófico o maduración.
- Zona calcificada.

Las diferentes fibras de colágeno tienen una distribución especial para soportar las cargas, estas presentan una orientación horizontal paralela a la capa más superficial; y también una orientación vertical en la capa radial. Los condrocitos también presentan una distribución especial según la zona involucrada. En la zona superficial los condrocitos se disponen en filas paralelas a la superficie, pero en la zona radial los condrocitos están agrupados en tres a cuatro grupos dispuestos en columnas. Sin embargo la unidad funcional del cartílago no es el condrocito, pero si lo es el condron.¹¹ Estos condrocitos están recubiertos de

una matriz extracelular diferente al resto del cartílago articular. En esta capa se encuentra la mayor cantidad del famoso ácido hialurónico, abundantes cantidades de proteoglicanos y variables cantidades de colágeno de distintos tipos. El condrón está constituido del condrocito y la matriz extracelular que lo rodea responsable de la función y del mantenimiento de la homeostasis del cartílago articular.

Extracelular

El porcentaje de hidratación del cartílago hialino es del 75-80 % agua, por lo que es capaz de soportar carga y resistir las fuerzas de fricción de la articulación. La responsable de esta enorme capacidad es la matriz extracelular sintetizada por el condrocito. La matriz extracelular además de contener este abundante contenido de agua presente otras macromoléculas entre las cuales tenemos:

El Colágeno principalmente formado por colágeno tipo II, otorgando el andamiaje para la matriz extracelular, por lo cual es capaz de soportar las fuerzas de tensión a las cuales es sometido.³

Los Proteoglicanos que son enlaces de carbohidratos (glicosaminoglicanos) unidos por un núcleo proteico de forma covalente. Dentro de los cuales el más importante es el agrecano a este núcleo proteico se enlazados de forma covalente las moléculas de condroitín sulfato y queratán sulfato.¹⁴

Reparación del cartílago hialino

Además, no se debe de olvidar que existe un tejido conjuntivo por debajo del cartílago hialino este tejido es conocido como pericondrio. Este tejido conjuntivo este compuesto por fibroblastos que no difieren de los maduros. sin embargo, el cartílago hialino de las superficies articular de esta diartrosis sinovial no posee pericondrio, por lo cual el molde inicial de células que componen esta capa tiene una escasa capacidad de regeneración. Por lo tanto, el cartílago hialino presenta una capacidad limitada de regeneración, sumada a la mínima respuesta a las lesiones por su pobre vascularidad y una casi nula proliferación de condrocitos maduros. solo es posible una reparación integral de la estructura

cartilaginosa en tejidos con pericondrio por lo tanto la reparación en las gonartrosis se produce por la producción de un tejido denso. Los logros de la medicina moderna se basan en la reparación de este tejido, su recubrimiento o en el remplazo articular completo.⁷

Alteraciones bioquímicas en la degeneración articular

La proporción de agua se incrementa notablemente en el cartílago de las articulaciones artrosis y los proteoglicanos se encuentran disminuidos inversamente proporcional a la cantidad de líquido presente en articulaciones afectadas.¹⁹ Todo ello altera la estructura tridimensional de la matriz extracelular y expone a que las fibras de colágeno estén vulnerables a los ataques de enzimas tales como las metaloproteinasas . Por lo que la fisiopatología todavía desconocida en ciertos aspectos, existe una degradación de la matriz extracelular con un aumento de la síntesis en exceso de enzimas proteolíticas, fundamentalmente metaloproteinasas. Aunque la gonartrosis no es una patología inflamatoria, existe una citocina proinflamatoria denominada interleucina 1 que es un gran responsable en la fisiopatología de esta enfermedad. Los condrocitos cuando son expuestos a interleucina 1 sintetizan óxido nítrico y prostaglandina E2 dos potentes agentes proinflamatorios⁸.

Estos cambios bioquímicos se producen años atrás aun todavía cuando no hay evidencia clínica ni radiológica de esta enfermedad. Por lo que medición de estos mediadores bioquímicos puede conferir un aspecto esencial en su detección temprana, así como en instaurar tratamientos oportunos en delimitar su progreso. De la misma manera el ataque inicial a los condrocitos por las enzimas proteolíticas determina la producción de interleucina 1 manteniendo un ciclo vicioso de producción de daño al cartílago y síntesis de esta interleucina, la cual puede ser diana del tratamiento actual.¹⁷

El ácido hialurónico, modula en gran parte este proceso pro inflamatorio de la fibrosis reactiva determinado una disminución en la síntesis de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de necrosis tumoral alfa, (TNF- α) y la interleucina 1 beta (IL-1b), lo que decrece al activad

inflamatoria y la irritación de las terminales nerviosas presentes en el periostio lo que clínicamente se evidencia por la disminución en la efusión articular y aún más significativa en el dolor. Tiene acción sobre la expresión de moléculas de adhesión involucradas en la quimiotaxis de leucocitos, tales como la molécula de adhesión leucocitaria al endotelio (ELAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1), hasta retomar a niveles presentes en un cartílago normal lo cual favorece el recambio del tejido conjuntivo y eliminación de enzimas proteolíticas.⁹ Protege de la fibrosis pos quirúrgica de reparación del cartílago y estimula la génesis ósea, a través de la restauración del equilibrio de interleucinas pro-inflamatorias y fibrogénicas como la interleucina 1, el TNF- α , el TGF- β 1 y el PDGF y moléculas de adhesión celular como ELAM-1 y VCAM-1, las cuales al ser tratadas con el ácido hialurónico retoman valores similares a la sinovial normal.¹¹ Los efectos principales del ácido hialurónico se deben a la disminución de la actividad procolagenolítica, principalmente a través de la disminución de las enzimas dependientes de calcio (catepsinas) aumentan los niveles del colágeno tipo III, así como inhibidores de la síntesis de enzimas proteolíticas tales como la TIMP-1 (inhibidor de la síntesis de metaloproteinasas).⁸ El proceso inflamatorio crónico se detiene como consecuencia de la aplicación del ácido hialurónico, disminuyendo la expresión de interleucina 1 así como del factor de necrosis tumoral alfa, ambos mediadores en la activación de enzimas procolagenolíticas, principalmente MMP-13 y MMP-1 involucradas en la destrucción y erosión del cartílago hialino. Así mismo se aprecia una retroalimentación negativa de interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa que inducen a la apoptosis de células sinoviales hiperplásicas que eventualmente formarían el pannus, la cual constituye la principal causa de dolor de las articulaciones afectadas por artrosis. Estas características bioregeneradoras en el tejido conjuntivo, el equilibrio de los elementos pro inflamatorios determina un efecto adecuado sobre el cartílago hialino y la sinovial, y se establece una cascada antiinflamatoria que disminuye la apoptosis. El efecto del ácido hialurónico va más allá de la lubricación de las articulaciones y la estabilización de la matriz de colágeno extracelular del cartílago articular, promueve la proliferación de células condrales y con ello la síntesis de colágeno tipo III, estimula la síntesis de proteoglicano por acción de

colágeno tipo II, induce la síntesis de interleucinas IL 8 y la disminución de la síntesis de Citoquinas inflamatorias TNF α e interleucina IL-1.²⁰

2.3 Definiciones de términos básicos

Pannus: Tejido conjuntivo con abundante vascularización, responsable de los cambios degenerativos de la articulación.

Limitación funcional: Restricción de las capacidades físicas y mentales para efectuar las tareas de forma independiente

EVA: Escala análoga visual de valorar el dolor

Ácido hialurónico: Biofarmaco de cadenas de glucosaminoglucanos unidos con enlaces β , además de presentar grupos como los sulfatos de condroitina.

Interleucina: sustancia química que actúa como segundo mensajero, mediadores de la respuesta inflamatoria, que es sintetizado principalmente por los leucocitos.

CAPÍTULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El ácido hialurónico es efectivo en la evolución clínica de pacientes con gonartrosis del Centro Médico Naval 2015-2016.

3.2 Variables

Las variables que se evaluarán son el dolor (mediante la escala visual analógica), la situación funcional (mediante la escala WOMAC), escalas utilizadas para valorar la situación funcional que tiene el paciente. Se evaluará al inicio del tratamiento y a los 12 meses, se observará la evolución y si existen mejoría clínica, ningún efecto o incremento de la repercusión clínica.

Operacionalización de variables

Operacionalización	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escalade medición	Categorías	Medio de verificación
Dolor	Sensación desagradable	cualitativa	Escala EVA	ordinal	1 al 10	Historia clínica
Situación funcional	Capacidad de realizar actividades	cualitativa	Escala WOMAC	ordinal	0 al 100	Historia clínica
Sexo	Condición sexual	cualitativa	Masculino femenino	nominal	Masculino Femenino	Historia clínica
Peso	Masa de una persona	cuantitativa	En kg	intervalo	50 a 80 kg	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida persona	cuantitativa	En metros	intervalo	50 a 70 años	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico: Tipo y diseño del estudio

Según el enfoque: Cuantitativo

Según la intervención del investigador: Descriptivo

Según el número de mediciones: Transversal

Según la planificación: prospectivo

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes con gonartrosis del centro médico naval marina de guerra del Perú.

En total 3404

Población de estudio

Pacientes con gonartrosis que acuden por consultorio externo de traumatología en el periodo 2015-2016. En total 1540

Tamaño de la población de estudio

N = Total de la población de estudio

$Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%)

p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)

$q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0.05 = 0.95$)

d = precisión (en este caso deseamos un 3%).

$$\frac{1540 \times 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.03^2}$$

$$= \frac{1540 \times 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.03^2} + 1.96^2 \times 0.05 \times 0.95$$

$$= 177$$

Muestreo o selección de la muestra

Muestreo aleatorio simple

Criterios de inclusión:

- Pacientes que fueron diagnosticados radiográficamente con gonartrosis grados II y III, con controles por consulta externa del Centro Médico Naval.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con infiltración previa de algún compuesto intraarticular o a los que se les hubiera efectuado algún procedimiento quirúrgico, por pequeño que sea (artroscopia diagnóstica y terapéutica).
- Pacientes con alguna enfermedad sistémica o local que pueda generar complicaciones secundarias, como infección o hemartrosis.

4.3 Procedimientos de recolección de datos

Estudio cuantitativo

Instrumento: este estudio se realizara con entrevista personal y evaluación de los pacientes según las escalas WOMAC Y EVA, llevando un registro de todos los pacientes evaluados

4.4 Procesamiento y análisis de la información

La recolección de datos se realizó bajo un protocolo que sirvió para tabular los datos obtenidos confeccionando una plantilla de Excel, en dicha plantilla se representó las variables cuantitativas y cualitativas de todos los pacientes que forman parte del estudio.

El estudio se realizó gracias al análisis estadístico de los datos de los pacientes en el paquete informático SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

4.5 Aspectos éticos

El proyecto de investigación se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las normas de buena práctica clínica. El consentimiento informado fue descrito al paciente, y al comité de ética del hospital, siendo aprobado.

CRONOGRAMA

MES 2017	ENERO	MARZO	MAYO	JULIO	SETIEMBRE	NOVIEMBRE
	FEBRERO	ABRIL	JUNIO	AGOSTO	OTUBRE	DICIEMBRE
Presentación proyecto investigación	X					
Investigación bibliográfica	X					
Solicitud de historias clínicas		X				
Recolección de información en historias		X				
Procedimiento			X			
Registro de información en ficha			X			
Análisis de la información				X		
Revisión de resultados				X		

Elaboración del informe fina					X	
Presentación de Trabajo de investigación						X

Recursos

1. Humanos - Asesor de la investigación - Metodólogo - Especialista en estilo - Estadístico - Mecanógrafo ó digitador - Revisor del informe final
2. Económicos - Peculio personal , movilidad, combustible
3. Físicos - Archivo de historias clínicas - Escritorio - Computadora - Internet - Impresora - Utilería - Software SPSS, jeringas , kit de infiltración intraarticular.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Brandt KD, Smith GN, Simos LS. Intra-articular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? *Arthritis Rheum.* 2000;43:1192-1203
2. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality. Systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-1170.
3. Kirwan J. Is there a place for intra-articular hyaluronate in osteoarthritis of the knee? *Knee.* 2001;8:93-101.
4. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. 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 Dec; 62(12):1.145-55.
5. No authors listed. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of the arthritis of the knee and the hip: 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9):1.905-15.
6. Blanco García FJ, Carreira Delgado P, Martín Mola E, Mulero Mendoza J, Navarro Sarabia F, Olivé Marqués A, Tornero Molina J. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. Madrid: Editorial Panamericana; 2004.
7. Roberge R. Chronic acetaminophen toxicity. *J Emerg Med* 2003 Nov; 25(4):474.
8. Wilson SL, Poulter NR. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J Hypertens* 2006 Aug; 24(8):1.457-69.
9. Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; 22(3):185-200.

10. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006 Oct 4; 296(13):1633-44. Epub 2006 Sep 12.
11. Eberhardt R, Zwingers T, Hofmann R. DMSO in patients with active gonarthrosis. A double-blind placebo controlled phase III study. *Forsch Med* 1995; 113:446-50.
12. Rosenstein ED. Topical agents in the treatment of rheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25(8):899-918.
13. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skow O, Madsen F, Andersen HM, Kroner K, et al. Codeine plus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip: a randomised, double-blind, multicentre study. *Pain* 1990; 43:309-18.
14. Emkey R, Rosenthal N, Shu-Chen W, Jordan D, Kamin M, for the nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:150-6.
15. Brown WE, Potter HG, Marx RG, et al: Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee. *Clin Orthop* 2004; 422: 214-23.
16. Mithoefer K, Williams RJ, Warren RF, et al: The microfracture technique for treatment of articular cartilage lesions in the knee: 2005; 87A: 1911-20.
17. Figueroa D, Calvo R, Vaisman A, et al: Knee chondral lesions: incidence and correlation between arthroscopic and magnetic resonance findings. *Arthroscopy* 2007; 23: 312-5.
18. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, et al: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2005; 13: 213-21.
19. Jones G, Bennell K, Cicuttini FM: Effect of physical activity on cartilage development in healthy kids. *Br J Sports Med* 2003; 37: 382-3.
20. Roos EM, Dahlberg L: Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage. *Arthrit Rheum* 2005; 52: 3507-1

ANEXOS

Anexo 01: Matriz de consistencia

Titulo	Preguntas De investigación	objetivos	hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Ácido hialuronico en la valoración clínica de pacientes con gonartrosis	¿Cuál es la efectividad del ácido hialurónico en la valoración clínica de pacientes con gonartrosis?	Conocer la efectividad del ácido hialuronico Edad y sexo afectados Durabilidad Comparar con método convencional Tiempo de mejoría clínica	El ácido hialuronico es efectivo en la evolución clínica de pacientes con gonartrosis	Cuantitativo Descriptivo Transversal prospectivo	Pacientes con gonartrosis que acuden por consultorio externo de traumatología 1540 Programa informático SPSS	Historia clínica

Anexo 02: Instrumentos

Ficha de recolección de datos

Datos identificativos	Sexo	Peso	edad	IMC			
			DOLOR	RIGIDEZ	FUNCION ONAL	GLO BAL	EVA
CLINICA	FECHA 1	WOMAC					
	FECHA 2	WOMAC					

ESCALA VISUAL ANALOGICA PARA EVALUACION DEL DOLOR

Se evalúa en una escala:

0(ningún dolor) hasta 10(máximo dolor inimaginable)

EVALUACION WOMAC

Parte A

INSTRUCCIONES

Presencia de dolor en los 2 últimos días.

¿Cuándo presenta dolor?

1. Al andar por un terreno llano.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

2. Al subir o bajar escaleras.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

3. Por la noche en la cama.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

4. Al estar sentado o tumbado.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

5. Al estar de pie.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

Parte B

Instrucciones

Presencia de rigidez en los 2 últimos días

1. ¿Cuánta **rigidez** nota **después de despertarse** por la mañana?

Ninguno leve moderado severo incapacitante

2. ¿Cuánta **rigidez** nota durante **el resto del día** después de estar sentado, tumbado o descansando?

Ninguno leve moderado severo incapacitante

Parte C

Capacidad funcional en 2 últimos días:

1. Bajar las escaleras

Ninguno leve moderado severo incapacitante

2. Subir las escaleras

Ninguno leve moderado severo incapacitante

3. Levantarse después de estar sentado.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

4. Estar de pie.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

5. Agacharse para coger algo del suelo.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

6. Andar por un terreno llano.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

7. Entrar y salir de un coche.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

8. Ir de compras.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

9. Ponerse las medias o los calcetines.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

10. Levantarse de la cama.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

11. Quitarse las medias o los calcetines.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

12. Estar tumbado en la cama.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

13. Entrar y salir de la ducha/bañera.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

14. Estar sentado.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

15. Sentarse y levantarse del retrete.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

16. Hacer tareas domésticas pesadas.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

17.Hacer tareas domésticas ligeras.

Ninguno leve moderado severo incapacitante

Anexo 03: Consentimiento informado

Consentimiento informado

TECNICA. Aplicación de ácido hialuronico intraarticular.

APLICACIÓN. La infiltración se realizará bajo todas las normas protocolizadas y guías sanitarias vigentes.

EFFECTOS. El ácido hialuronico según los estudios experimentales y clínicos ha mostrado efectos benéficos en la articulación. En manos expertas es un método seguro. Con su aplicación no existe riesgo de reacciones adversas inmunológicas. La infiltración se realiza bajo normas de asepsia, con el mínimo riesgo de contaminación, así como de la mínima de la infección local. Se puede producir cierta lesión al momento de la aplicación en el cartílago y/o partes blandas, como lo es la sinovial y el menisco intraarticular.

UTILIZACIÓN DE DATOS Y RESULTADOS. Los pacientes sometidos a la infiltración se harán siguiendo protocolos estandarizados cuya información e imágenes serán evaluados manteniendo la confidencialidad del paciente, los cuales quedarán a su disposición complementaria. El medico quedara supeditado a cualquier disposición complementaria del uso de la información.

DECLARACIONES Y FIRMAS. Que ha explicado en forma consistente en que consiste el procedimiento, donde se aplica y cuál es la finalidad de la infiltración del ácido hialuronico intraarticular. También se me ha explicado los posibles riesgos, molestias o complicaciones del procedimiento, y por el momento comprende el adecuado tratamiento por la gonartrosis que presenta. He entendido perfectamente el procedimiento de los riesgos y beneficios y doy mi autorización en pleno uso de mis facultades mentales, de forma libre y voluntaria, para que se me realice la infiltración intraarticular del ácido hialuronico por patología de gonartrosis. Puedo retirar mi consentimiento del procedimiento en cualquier momento antes del procedimiento. Adjunto mi firma correspondiente como resultado que he comprendido dicho procedimiento.

LIMA de del 20.....