



Original

Efecto del ultrasonido terapéutico pulsátil de baja intensidad sobre la regeneración del cartílago articular en pacientes con gonartrosis de segundo y tercer grado

Adalberto Loyola Sánchez^{a,*}, María Antonieta Ramírez Wakamatzu^a, Judith Vazquez Zamudio^b, Julio Casasola^c, Claudia Hernández Cuevas^c, Amador Ramírez González^d y Jorge Galicia Tapia^e

^a Servicio de Medicina de Rehabilitación, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, D.F., México

^b Servicio de Resonancia Magnética, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, D.F., México

^c Servicio de Reumatología, Hospital General de México, SSA, D.F., México

^d Servicio de Radiología e Imagen, Departamento de Resonancia Magnética, CMN 20 de Noviembre ISSSTE, México

^e Departamento de Investigación, Subdirección General Médica del ISSSTE, D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de mayo de 2008

Aceptado el 9 de septiembre de 2008

Palabras clave:

Ultrasonido terapéutico pulsátil de baja intensidad
Gonartrosis
Reparación de cartilago

RESUMEN

Objetivo: Indagar si la aplicación del ultrasonido terapéutico pulsátil de baja intensidad (USTPBI) produce cambios favorables en la regeneración del cartílago articular, así como beneficios clínicos en pacientes que tienen gonartrosis grado 2 o 3 según la clasificación de Kellgren y Lawrence.

Diseño: Éste es un estudio observacional, tipo antes y después, sin grupo control, en el que se estudiaron 10 pacientes (11 rodillas) con gonartrosis grados 2 y 3 (según la clasificación de Kellgren y Lawrence), a los que se les aplicó ultrasonido terapéutico a una intensidad de 0,3 W/cm² pulsátil al 50%, que otorgó un total de energía de 36 J/cm² por sesión durante 36 sesiones. Las mediciones se realizaron previas al inicio del tratamiento y posteriores al término de éste (3 meses después), y consistieron en: grosor del cartílago articular mediante el análisis de imágenes tomadas por resonancia magnética (RM) por 2 reumatólogos y un experto radiólogo; dolor mediante escala visual analógica (de uno a 10 cm), y el índice de gravedad de Lequesne. Se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas de Wilcoxon y pruebas de correlación de Spearman, y se definió un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados: Se observó una disminución en la intensidad de dolor (basal media de $7,09 \pm 2,54$; final media de $4,18 \pm 2,22$; $p = 0,005$) y una mejoría en cuanto a la funcionalidad (basal media de $10,55 \pm 5,42$; final media de $5 \pm 4,45$; $p = 0,008$) después del tratamiento con USTPBI. Con respecto al grosor medido en la RM, no se obtuvieron mediciones consistentes entre los observadores, por lo que se concluyó que el método de medición no fue reproducible, lo que hizo difícil definir si hubo un incremento o no en el grosor del cartílago articular.

Conclusiones: El USTPBI tiene un efecto benéfico sobre la disminución del dolor y la mejoría de la funcionalidad. Desafortunadamente, en este estudio no se cuenta con un método de medición reproducible para arrojar una conclusión válida en cuanto al efecto del USTPBI sobre el grosor del cartílago articular.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of low-intensity pulsed ultrasound on regeneration of joint cartilage in patients with second and third degree osteoarthritis of the knee

A B S T R A C T

Objective: To determine if the application of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) therapy has a positive effect over the cartilage repair, functional status and reduction of pain in patients with grade 2 or 3 osteoarthritis of the knee.

Design: This trial was an observational, before and after study without a control group, in which 10 patients (eleven knees) were studied. We applied LIPUS therapy with an intensity of 0.3 W/cm², duty cycle of 50%, giving a total of 36 J/cm² per session during 36 sessions (three months). The clinical measures were obtained before the first session and at the end of the 36th session, and were: cartilage thickness by the analysis of magnetic resonance images (MRI) measured by two rheumatologists and a radiology specialist, pain by a visual analog scale (1–10 cm) and function/severity by the Lequesne index. We used the non parametric tests of Wilcoxon for comparing medians and the Spearman's rho for the correlation of the inter observer cartilage thickness measurements defining a p value of < 0.05 as significant.

Keywords:

Low intensity pulsed ultrasound
Knee osteoarthritis
Cartilage repair

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: betolum54@hotmail.com (A. Loyola Sánchez).

Results: We observed an effect on pain (VAS mean before 7.09+/-2.54 mean after 4.18+/-2.22 p 0.005) and on the function/severity index (Lequesne mean before 10.55+/-5.42 mean after 5+/-4.45 p 0.008). There was poor consistency regarding the cartilage thickness measures by resonance imaging between the three observers (2 rheumatologists and 1 radiologist) so we were not able to define the presence or absence of effect on cartilage thickness augmentation.

Conclusions: LIPUS has a benefic effect over pain and functionality/severity in patients with Kellgren and Lawrence grade 2 and 3 osteoarthritis of the knee. Unfortunately in this study we did not count with a reliable measure method to conclude on its effect over cartilage thickness measured by MRI.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La enfermedad articular degenerativa (EAD) es una afección crónica y degenerativa de todas las estructuras de una articulación, que inicia con un daño al cartílago articular, continúa con una respuesta dinámica de adaptación y termina con un cambio estructural irreversible¹.

De acuerdo con datos tomados del estudio Framingham, la osteoartritis de rodilla ocurre en al menos el 33% de las personas de 60 años o mayores¹ y es la primera causa de inflamación articular en los Estados Unidos, con una prevalencia del 12%²⁻⁴.

Con respecto al tratamiento no farmacológico de esta afección, se ha demostrado que el ultrasonido terapéutico (UST) puede ser una herramienta importante para favorecer la regeneración del cartílago articular⁵.

El UST se basa en la emisión de ondas mecánicas con frecuencias superiores a los 16.000 Hz, que al interactuar con los tejidos del cuerpo provocan vibraciones de elevada frecuencia, lo que da como resultado o un efecto térmico o un efecto mecánico⁵. Para obtener un efecto mecánico se debe mandar la energía sonora de una forma pulsada y con baja intensidad.

En la literatura médica está bien demostrado el efecto mecánico del ultrasonido de baja intensidad y de tipo pulsátil a favor del metabolismo celular y la capacidad de regeneración tisular⁶⁻⁹.

Estudios en humanos ponen en evidencia un efecto benéfico sobre la regeneración del callo óseo en fracturas al utilizar este tipo de modalidad terapéutica^{6,7}, por lo que es factible pensar que la aplicación del ultrasonido terapéutico pulsátil de baja intensidad (USTPBI) en tejidos como el cartílago articular producirá un efecto regenerador.

Por otra parte, es importante mencionar que el UST tiene en general una mejor difusión en ambientes líquidos (con alto contenido de agua), como es el caso de la articulación de la rodilla¹⁰.

Diversos estudios de células demuestran un efecto positivo del USTPBI sobre la proliferación de células estrómicadas y condrocitos, así como en la diferenciación de células madre mesenquimatosas¹¹⁻¹³; también se ha encontrado un efecto sobre la estimulación del metabolismo y la formación de matriz extracelular en tejidos condrales y una mejora de la apariencia histológica del daño total osteocondral en animales¹³⁻¹⁵.

Cook et al demostraron un efecto positivo del tratamiento con USTPBI sobre la reparación de defectos osteocondrales inducidos en rodillas de conejos: aplicaron una dosis de entre 36 y 72 J/cm² por día durante 3 meses y reportaron beneficios tanto macroscópica como histológicamente¹⁴.

Hasta el momento no se han reportado estudios sobre el efecto del USTBI sobre el cartílago articular en pacientes con gonartrosis, por lo que el objetivo de este estudio es investigar el efecto de esta modalidad terapéutica sobre el grosor del cartílago articular, el dolor y la funcionalidad de los pacientes con gonartrosis grados 2 y 3 según la clasificación de Kellgren y Lawrence¹⁶.

Material y métodos

Diseño

Éste fue un estudio observacional, del tipo antes y después, sin grupo control.

Sujetos

El grupo de estudio se conformó de 10 pacientes derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE): 9 mujeres y un varón, con una media de edad de 67,18 años y un intervalo de edad de 56 a 81 años, con diagnóstico de gonartrosis (según criterios del Colegio Americano de Reumatología)¹⁷ de grados 2 y 3 (según la clasificación de Kellgren y Lawrence)¹⁶, captados en el período comprendido entre el 1 de marzo de 2007 y el 30 de mayo de 2007, referidos por los servicios de Reumatología, Geriátrica, Ortopedia y Rehabilitación del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre.

Los criterios de exclusión fueron el hecho de ser portadores de alguna enfermedad reumática inflamatoria, que se les hubiera realizado infiltración en la articulación de la rodilla en las 12 semanas previas y tener una contraindicación formal para la realización del estudio de imagen de resonancia magnética (RM).

El estudio fue aprobado por el comité de ética del CMN 20 de Noviembre.

Mediciones

Dolor

Se midió mediante el uso de una escala visual analógica (EVA) de 10 cm en 2 ocasiones: un día antes del inicio del tratamiento y un día después de la aplicación de la sesión número 36 de USTPBI.

Funcionalidad

Se utilizó el índice de gravedad de Lequesne¹⁸ un día antes de iniciar el tratamiento y un día después de la sesión número 36 de USTPBI. Se tomó una disminución de 3 puntos en esta escala como un efecto clínico importante, según lo reportado en la literatura médica¹⁹.

Grosor del cartílago articular

Se realizaron 2 tomas de imagen (pretratamiento y postratamiento) mediante RM con un equipo Intera de 1.5 Tesla, secuencia 3D/WATSc en orientación coronal, técnica T1 FFE TR 20 TE 10 y Flip de 25, y se obtuvieron 30 cortes coronales de 3 mm de grosor por rodilla explorada. Se tuvo muy en cuenta la posición (angulación en flexión y rotación) de las rodillas con el objetivo de obtener imágenes postratamiento comparables con las iniciales (esto mediante comparación en tiempo real).

Una vez obtenidas las imágenes, se imprimieron en papel fotográfico sin rotular y se llevaron ante 2 observadores independientes en el Hospital General de México (J.C. y C.H.C), que desconocían el origen y el estado pretratamiento o postratamiento de las imágenes, y a una experta en interpretación de RM de tejidos blandos (Judith Vázquez Zamudio) en el CMN 20 de Noviembre.

Estos observadores realizaron la medición de los grosores de cartílago articular en puntos marcados al azar pero simétricos en cuanto a las imágenes correspondientes a un mismo paciente y sobre el papel mediante un escalímetro (escala 1:20). En cuanto a las observaciones de los reumatólogos (J.C. y C.H.C.),

se sometieron a una prueba de concordancia con un resultado menor del 35%, por lo que se decidió realizar una nueva medición en conjunto; se llegó a las mediciones finales por consenso. En el caso de las mediciones que realizó el experto, se llevaron a cabo en una sola sesión.

Posteriormente se sometieron las mediciones de los reumatólogos y la del experto a un análisis estadístico de correlación.

Intervención terapéutica

Se utilizó un aparato de ultrasonido terapéutico marca Chatanooga, modelo Intellect Mobile, con los siguientes parámetros: modalidad pulsátil al 50%, intensidad de 0,3 W/cm² y frecuencia de 1 MHz, que otorgó una dosis de energía de 36 J/cm² sobre la base de la dosis utilizada por Cook en un estudio con conejos¹⁴.

Para calcular el tiempo de aplicación, se utilizó la medición del área de los platillos tibiales obtenida en la RM inicial, se multiplicó por un factor 2 para obtener un valor aproximado del área total por tratar y poder obtener el tiempo necesario para depositar la energía mencionada mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Tiempo (s)} = \frac{\text{energía (36 J/cm}^2\text{)} \times \text{área por tratar (cm}^2\text{)}}{\text{Potencia (0,3 W/cm}^2 \times 7 \text{ cm} \times 0,5)}$$

La aplicación del USTPBI corrió a cargo del cuerpo de terapeutas físicos del servicio de Rehabilitación del CMN (8 en total) y se llevó a cabo del siguiente modo (fig. 1):

- rodilla en flexión de 30° (mediante rollo de tela en el hueco poplíteo)
- abordaje de aplicación del USTPBI anterolateral en 2 tiempos (compartimentos medial y lateral)
- técnica de acoplamiento del cabezal semifija (en herradura)

La duración del tratamiento fue de 3 meses con una frecuencia de 3 sesiones por semana y un total de 36 sesiones; el costo total aproximado de éstas fue de 7.200 pesos mexicanos (200 pesos por sesión).



Figura 1. Técnica de aplicación de ultrasonido terapéutico pulsátil de baja intensidad.

Los posibles efectos secundarios de la aplicación del UST se deben a un fenómeno conocido como cavitación y consiste en la creación de un vacío entre los tejidos que provoca una reacción inflamatoria que se manifiesta como dolor y edema.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Wilcoxon para variables relacionadas a fin de comparar las variables previas de dolor, gravedad y grosores en milímetros con las variables posteriores al tratamiento. Asimismo, se utilizó la prueba de correlación de Spearman para las observaciones que realizaron los reumatólogos (J.C.) y la que realizó la experta radióloga (J.V.Z.). Para lo anterior, se utilizó el programa SPSS versión 12.

Resultados

Se estudió un grupo de 10 pacientes (11 rodillas), que estuvo formado por 9 mujeres y un varón, con una media de edad de 68 años (desviación estándar [DE] de 8,7), una media de peso de 72 kg (DE de 9,86), una media de talla de 153 cm (DE de 6,14) y un índice de masa corporal de 30 (DE de 5,8).

Dentro del grupo de estudio se observó una gravedad (según la clasificación de Kellgren y Lawrence)¹⁶ de grado 2 en 5 pacientes (50%) y de grado 3 en 5 pacientes (50%).

Con respecto al grosor del cartílago articular medido en milímetros, las pruebas de correlación de Spearman muestran una ausencia de ésta con excepción de la medición del cartílago en el compartimento medial femoral en la imagen inicial. ($r = 0,73$; $p = 0,011$) (tabla 1)

No se observaron diferencias significativas entre los grosores de cartílago previos y los posteriores al tratamiento, con excepción del compartimento lateral tibial en donde se observó un decremento de éste en las observaciones de los reumatólogos. ($p = 0,028$) (tabla 2)

El dolor articular (medido por EVA) mostró una disminución significativa (media inicial de 7,09; media final de 4,18) con una p significativa de 0,005.

El índice de gravedad de Lequesne mostró una disminución significativa (media inicial de 10,55; media final de 5) con una p significativa de 0,008, lo que se traduce como mejoría clínica¹⁹ (tabla 2).

Discusión

La gonartrosis tiene un impacto importante sobre la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes que la tienen, y hay una tendencia hacia el aumento en la prevalencia de esta enfermedad explicado por el aumento en la esperanza de vida de la población en general.

Hasta la fecha no hay intervenciones terapéuticas efectivas probadas para detener la progresión o regresar la pérdida del cartílago articular en pacientes con gonartrosis. Por lo anterior, el

Tabla 1

Correlaciones entre las mediciones de grosor de cartílago realizadas por los reumatólogos en consenso y las mediciones realizadas por el experto

	Gmbf	Gmcf	Glbff	Glcff	Gmbt	Gmct	Glbtt	Glct
Rho de Spearman	0,731	0,229	0,248	0,243	0,407	-0,170	-0,086	0,012
p	0,011	0,498	0,462	0,472	0,214	0,617	0,802	0,973

Glbff: grosor lateral basal femoral; Glbtt: grosor lateral basal tibial; Glcff: grosor lateral control femoral; Glctt: grosor lateral control tibial; Gmbf: grosor medial basal femoral; Gmbt: grosor medial basal tibial; Gmcf: grosor medial control femoral; Gmct: grosor medial control tibial.

Tabla 2
Resultados de la prueba de Wilcoxon

	Inicial media (DE)	Final media (DE)	P
Funcionalidad (Lequesne)	10,55 (5,42)	5 (4,45)	0,008
Dolor (EVA, cm)	7,09 (2,54)	4,18 (2,22)	0,005
Mediciones en consenso por parte de los reumatólogos			
Grosor medial femoral	1,51 (0,58)	1,49 (0,52)	0,719
Grosor lateral femoral	1,93 (0,74)	1,76 (0,71)	0,168
Grosor medial tibial	1,27 (0,52)	1,33 (0,53)	0,493
Grosor lateral tibial	2,06 (0,51)	1,92 (0,58)	0,028
Mediciones realizadas por el radiólogo experto			
Grosor medial femoral	1,36 (0,54)	1,20 (0,55)	0,307
Grosor lateral femoral	0,89 (0,38)	1,09 (0,26)	0,085
Grosor medial tibial	1,25 (0,42)	1,16 (0,38)	0,507
Grosor lateral tibial	1,10 (0,37)	1,21 (0,45)	0,754

EVA: escala visual analógica (1-10); Leq: índice de gravedad de Lequesne.

dolor secundario a esta afección seguirá impactando sobre la calidad de vida de los pacientes que la presentan.

La técnica de obtención de las RM llevadas a cabo en este trabajo se encuentra dentro de las recomendaciones promovidas por la OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) y la OARSI (Osteoarthritis Research Society International) para definir las técnicas más útiles y reproducibles para la medición de cartílago articular en las rodillas²⁰.

Sin duda, uno de los problemas principales para la evaluación de los diversos tratamientos de la gonartrosis es cómo medir la cantidad de cartílago articular. Dentro de las herramientas diagnósticas disponibles, la RM ofrece la ventaja de una visualización completa del cartílago articular; sin embargo, hay muchas técnicas y tipos de secuencia para obtener la imagen y aún no se ha establecido la técnica ideal para esta enfermedad²⁰.

En los últimos años ha quedado demostrado que la medición del volumen del cartílago articular en la rodilla arroja datos útiles para la valoración de la progresión de la enfermedad y ofrece una medida objetiva para la medición de los efectos terapéuticos de una intervención que pretende modificar la enfermedad²¹, con la desventaja de que requiere un software semiautomatizado que no está disponible en todos los centros de imagen, como es el caso del centro de salud en el que se realizó el presente estudio.

En el método de medición aplicado en este estudio, queda demostrada una validez interna precaria evidenciada con valores de correlación muy bajos. Esto definitivamente disminuye la confiabilidad en las mediciones realizadas y evidencia la dificultad existente para obtener métodos de medición de cartílago articular útiles y reproducibles.

Con respecto a la técnica de aplicación del USTPBI, el sitio de entrada elegido está dentro de la zona definida como ideal para la entrada de la energía ultrasónica a la cavidad articular, según un estudio reciente realizado en una rodilla cadavérica por White²²; sin embargo, en ese estudio se utilizó una flexión de 90°, mientras que en el presente estudio se usó una flexión de 30°, lo que pudo haber influido en la correcta penetración de la energía en la zona que quería tratarse.

En los últimos años se ha reportado una serie de estudios biomecánicos que indican que el estímulo mecánico de una articulación es esencial para su funcionamiento y mantenimiento óptimos²³, y se encontraron cambios positivos en el metabolismo de los condrocitos con cargas cíclicas²⁴. Como ya se mencionó anteriormente, la aplicación de USTPBI otorga energía mecánica, por lo que se propone como un regenerador celular en el cartílago.

Aunque los resultados en el cartílago articular no son válidos, llaman la atención los resultados clínicos; es indudable que se

demuestra un efecto significativo en cuanto a la disminución de dolor con una implicación directa en la mejoría de la funcionalidad.

Lo anterior se relaciona con lo mencionado en la literatura médica sobre la falta de relación directa entre el dolor y la cantidad de cartílago articular²¹. Con respecto a la funcionalidad, hay que mencionar que parte importante de la mejoría registrada se debió a una disminución en la rigidez, según lo registrado por la escala de Lequesne, con lo que la relación directa entre dolor y funcionalidad se debilita, y se encontraron otros factores en los que pareció incidir el tratamiento con USTPBI.

El efecto benéfico registrado sobre el dolor y la funcionalidad pudo deberse a un efecto desinflamatorio en los tejidos extraarticulares de las rodillas, a un efecto directo sobre la arquitectura del cartílago articular (que no pudo evidenciarse en los métodos de medición utilizados) o bien a puro efecto placebo. Es importante mencionar que no se reportaron efectos adversos durante y después de la aplicación del USTPBI en este estudio.

Sin duda, las 2 debilidades metodológicas más importantes de este estudio son el pobre tamaño de muestra y el hecho de no contar con un grupo control (con tratamiento placebo).

Con respecto a la relación entre costo y beneficio, aunque parece una intervención de costo considerable en un inicio, el impacto que puede llegar a tener sobre la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (al disminuir su consumo y por ende los potenciales efectos adversos) hacen de esta herramienta terapéutica un coadyuvante para el tratamiento de la sintomatología que disminuirá el costo del tratamiento integral de los pacientes con gonartrosis, a largo plazo.

Los resultados arrojados en este trabajo ponen en evidencia la necesidad de desarrollar nuevos trabajos con mejores diseños experimentales dirigidos a responder el interrogante en cuanto al efecto del USTBI sobre la regeneración del cartílago articular en pacientes portadores de gonartrosis; nuevos trabajos que tomen en cuenta el hecho de que los efectos regeneradores del cartílago han sido bien demostrados en lo básico¹¹⁻¹⁴ por un lado y los efectos clínicos sobre el dolor y la funcionalidad evidenciados en el presente trabajo por otro lado.

También es importante contar con herramientas diagnósticas con alta validez y reproducibilidad en miras de poner a prueba los efectos de las medidas terapéuticas que pretenden establecerse como modificadoras de la enfermedad.

Bibliografía

- Felson D. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin N Am*. 2004;42:1-9.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum*. 1995;38:1535-40.
- Scott JC, Hochberg MC. Arthritis and other musculoskeletal diseases. En: Brownson RC, Davis JR, editors. *Chronic disease epidemiology and control*. Washington, DC: American Public Health Association; 1993.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998;41:778-99.
- Martínez M, Pastor J, Sendra F. *Manual de Medicina Física*. Madrid, España: Ed. Harcourt; 2004.
- Kristiansen T. Accelerated healing of distal radial fractures with the use of specific low intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomized, double blind, placebo controlled study. *J of Bone and Joint Surg*. 1997;79:961-73.
- Clinton R, Bolander M, Ryaby J, Hadjiargyrou M. The use of low-intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures. *Current concepts review*. *J of Bone and Joint Surg*. 2001;83:259-70.
- Rodríguez Martín. *Electroterapia en Fisioterapia*. 2º edición. España: Médica Panamericana; 2004.
- Hüter-Becker A. *Terapia física*. Barcelona: Ed. Paidotribo; 2005. p. 211-9.
- Weishaupt MD. Effects of low intensity ultrasound on the diffusion rate of intravenously administered Gd-DTPA in healthy volunteers. *Inv Radiology*. 2001;36:493-9.

11. Malone A, Narain R, Jacobs C. Biomechanical regulation of mesenchymal stem and progenitor cells and the implications for regenerative medicine. *Curr Op in Ortho.* 2005;16:363–7.
12. Ebisawa K, Hata K, Okada K, Kimata K, Ueda M, Torii S. Ultrasound enhances transforming growth factor beta-mediated chondrocyte differentiation of human mesenchymal stem cells. *Tissue Engineering.* 2004;10:921–9.
13. Zhang ZJ, Huckle J, Francomano CA, Spencer RG. The effects of pulsed low-intensity ultrasound on chondrocyte viability, proliferation, gene expression and matrix production. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2003;29:1645–51.
14. Cook S, Salkeld S, Popich-Patron L, Ryaby J, Jones D, Barrack R. Improved cartilage repair after treatment with low-intensity pulsed ultrasound. *Clin Ortho & Rel Res.* 2001;391(suppl):231–43.
15. Kei M, Howard S, Sah S, Akeda K. Exposure to pulsed low intensity ultrasound stimulates extracellular matrix metabolism of bovine intervertebral disc cells cultured in alginate beads. *Spine.* 2005;30:2398–405.
16. Kellgren J, Lawrence J. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494–501.
17. Altman R, Asch E, Bloch D. Development of criteria for the classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039–49.
18. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;65:85–9.
19. Noack W, Fischer M, Fortster KK, Rovati LC, Setnikas I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1994;2:51–9.
20. Peterfy CG, Gold G, Eckstein F, Cicuttini F, Dardinski B, Stevens R. MMRI protocols for whole-organ assessment of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(Suppl):A95–A111.
21. Raynauld J. Quantitative magnetic resonance imaging of articular cartilage in knee osteoarthritis. *Curr Op in Rheum.* 2003;15:647–50.
22. White D, Evans JA, Truscott JG, Chivers RA. Can ultrasound propagate in the joint space of a human knee?. *Ultrasound in Me & Biol.* 2007;33:1104–11.
23. Kiviranta I, Tammi M, Jurvelin J, Arokoski J, Saamanen AM, Helminen HJ. Articular cartilage thickness and glycosaminoglycan distribution in the young canine knee joint after remobilization of the immobilized limb. *J Orthoped Res.* 1994;12:161–7.
24. Sharma G, Saxena RK, Mishra P. Differential effects of cyclic and static pressure on biochemical and morphological properties of chondrocytes from articular cartilage. *Clinical Biomechanics.* 2007;22:248–55.