

UNIVERSIDAD DE ALCALÁ
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y CIENCIAS MÉDICAS Y SOCIALES



**TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS
DE RODILLA MEDIANTE LA APLICACIÓN
DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO**

TESIS DOCTORAL

Doctorando: D. Víctor Vaquerizo García

Dirigida por: Dr. Miguel Ángel Plasencia Arriba
Dr. Óscar Ares Rodríguez

ALCALÁ DE HENARES, 2013

D. MIGUEL ÁNGEL PLASENCIA ARRIBA, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio del Servicio de Cirugía y Traumatología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Como **Director de la presente Tesis Doctoral**

CERTIFICA

Que el trabajo de investigación titulado **“TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS DE RODILLA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO”**, realizado bajo su dirección en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias y presentado por D. VÍCTOR VAQUERIZO GARCÍA, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuado necesarios para poder ser defendido y juzgado públicamente como Tesis Doctoral y optar al Grado de Doctor en Ciencias de la Salud en esta Universidad.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, se expide el presente certificado.

Alcalá de Henares, 14 de Febrero de 2013

D. Miguel Ángel Plasencia Arriba

D. Óscar Ares Rodríguez, Doctor en Cirugía, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Internacional de Cataluña y Médico Adjunto del Servicio de Cirugía y Traumatología del Hospital Clínic y del Hospital Quirón de Barcelona.

Como **Director de la presente Tesis Doctoral**

CERTIFICA

Que el trabajo de investigación titulado **“TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS DE RODILLA MEDIANTE LA APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO”**, realizado bajo su dirección en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias y presentado por **D. VÍCTOR VAQUERIZO GARCÍA**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuado necesarios para poder ser defendido y juzgado públicamente como Tesis Doctoral y optar al Grado de Doctor en Ciencias de la Salud en esta Universidad.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, se expide el presente certificado.

Alcalá de Henares, 14 de Febrero de 2013

D. Oscar Ares Rodríguez

Este trabajo ha recibido dos becas de ayuda a la investigación:

Beca de investigación de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias en mayo de 2011 con una dotación económica de 12.000 euros.

Ayuda para el fomento de la traslación, avances de la investigación y dinamización del entorno del Sistema Nacional de Salud, de la Dirección General de Farmacia y productos sanitarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e igualdad en la convocatoria de 2011, con una dotación económica de 75.684 euros.

DEDICATORIA

A mis padres

A Esther

A Berta

A la futura Alma

AGRADECIMIENTOS

A los Dr. Miguel Ángel Plasencia Arriba y Óscar Ares Rodríguez, directores de esta tesis, por su ayuda y revisión crítica de este trabajo.

A mis padres, por su dedicación incondicional a sus hijos, por su apoyo continuo durante toda su vida y ayuda inestimable en cada momento. Nunca les podré devolver todo lo que han hecho por mí en esta vida.

A mi mujer, Esther, que aunque no tenga palabras de agradecimiento suficiente, por su paciencia y su apoyo constante en todo momento. Por la dedicación completa de su tiempo al desarrollo de este trabajo. A Berta, mi hija, por su alegría y fuerza que son estímulo para seguir mejorando en esta vida.

A mis hermanos, David y Eva, ejemplos de profesionalidad y humanidad en su trabajo, modelos a seguir en la vida, por su estímulo y crítica positiva.

A mis suegros, José y Teresa, por su tiempo dedicado a la realización de este trabajo y ayuda desinteresada.

Al tío Daniel, por su empeño desde jóvenes por labrarnos una formación espiritual y humana con la culminación de nuestros estudios con la realización del doctorado, sin tus consejos esto no hubiera sido posible.

A María Rosa, Amanda y Marta, grandes profesionales y amigas, por su evaluación desinteresada.

A mis amigos, Verónica, Ignacio y Kike entre otros, por su ayuda inestimable para poder desarrollar este trabajo.

A todos los miembros del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, médicos y secretarías, por su ayuda.

A BTI Biotechnology institute, Eduardo, Gorka, Xavi, Sabino y J.J. por creer en un proyecto, por luchar por los pacientes día a día, gracias por estar ahí.

A los Drs. Cugat, Seijas, Ares, Álvarez y Cuscó, compañeros y amigos, por sus enseñanzas y por haberme transmitido su amplio conocimiento y capacidad de aprendizaje continuo.

A todos los pacientes que han colaborado voluntariamente y que han permitido nuevas oportunidades a otros.

A la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias y la Dirección General de Farmacia y productos sanitarios del Ministerio de Sanidad, Política Social e igualdad, por la concesión de las becas para la realización de este trabajo.

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES



SICOT

Board of Directors

Maurice Hinsenkamp
President
(Belgium)

Keith Luk
President Elect
(Hong Kong)

Cody Bønger
Immediate Past President
(Denmark)

Jochen Eulert
Secretary General
(Germany)

S. Rajasekaran
Treasurer
(India)

Kandiah Raveendran
First Vice President
(Malaysia)

Andrzej Bohatyrowicz
Vice President
(Poland)

Thamer Hamdan
Vice President
(Iraq)

John Dormans
Vice President
(USA)

Eduardo Zamudio
Vice President
(Chile)

Editor International
Orthopaedics
Marko Pecina
(Croatia)

Editorial Secretary
Hatem Said
(Egypt)

CERTIFICATE OF POSTER PRESENTATION

This is to certify that **Víctor VAQUERIZO** has presented a paper entitled

**THE APPLICATION OF PLASMA RICH IN GROWTH FACTORS FOR KNEE
OSTEOARTHRITIS IMPROVED THE QUALITY OF LIFE AND FUNCIONAL COMPARED
WITH CONVENCIONAL TREATMENT WITH VISSCOSUPPLEMENTATION.**

Authors: Víctor VAQUERIZO/Esther MONTES/Miguel angel PLASENCIA/Ignacio
ARRIBAS/Roberto SEIJAS/D. ZARKA/Ramón PÉREZ BLANCO

Combined 33rd SICOT & 17th PAOA
Orthopaedic World Conference

Dubai, United Arab Emirates

28–30 November 2012

Maurice Hinsenkamp

Hashem Alkhatib

Mohammed Hassan
Darwish

SICOT President

Conference President

PAOA President

**Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie
International Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology**

Association Internationale Sans But Lucratif VAT BE 0408.289.826
Rue Washington 40-b.9 BE-1050 Brussels, Belgium
Tel: +32 (0)2 648 68 23 Fax: +32 (0)2 649 86 01 E-mail: hq@sicot.org www.sicot.org

| | | |
|-----------|--|----|
| 2.2.1 | REPARACIÓN Y REGENERACIÓN TISULAR | 33 |
| 2.2.2 | PLAQUETAS | 34 |
| 2.2.3 | FACTORES DE CRECIMIENTO | 38 |
| 2.2.3.1 | FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF) | 39 |
| 2.2.3.2 | FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE (TGF) | 41 |
| 2.2.3.3 | FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF) | 43 |
| 2.2.3.4 | FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF) | 43 |
| 2.2.3.5 | FACTOR DE CRECIMIENTO EPITELIAL (EGF) | 44 |
| 2.2.3.6 | FACTOR DE CRECIMIENTO NEUROTROFICO (NGF) | 44 |
| 2.2.3.7 | FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCÍTICO (HGF) | 45 |
| 2.2.3.8 | FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF) | 45 |
| 2.2.4 | PLASMA RICO EN PLAQUETAS | 45 |
| 2.2.4.1 | TÉCNICA DE PREPARACIÓN | 45 |
| 2.2.4.2 | ACTIVACIÓN DEL PLASMA | 54 |
| 2.2.4.3 | APLICACIÓN CLÍNICA | 55 |
| 2.2.4.3.1 | CIRUGÍA ORTOPÉDICA | 56 |
| 2.2.4.3.2 | CIRUGÍA MAXILOFACIAL | 61 |
| 2.2.4.3.3 | OFTALMOLOGÍA | 62 |
| 2.2.4.3.4 | CIRUGÍA PLÁSTICA | 63 |
| 2.2.4.3.5 | OTRAS APLICACIONES | 63 |
| 2.2.4.4 | RIESGOS POTENCIALES | 65 |
| 2.2.4.5 | CONTROVERSIAS RESPECTO A LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS APLICACIONES | 66 |
| 2.3 | CALIDAD DE VIDA Y CAPACIDAD FUNCIONAL | 69 |
| 2.3.1 | INTRODUCCIÓN | 69 |
| 2.3.2 | DEFINICIÓN | 69 |

| | |
|--|-----|
| 2.3.3 ESCALAS DE MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA Y CAPACIDAD FUNCIONAL | 71 |
| CAPÍTULO 3: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 77 |
| 3.1 HIPÓTESIS | 78 |
| 3.2 OBJETIVOS | 78 |
| CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODO | 80 |
| 4.1 MATERIAL | 81 |
| 4.1.1 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES | 81 |
| 4.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 81 |
| 4.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 82 |
| 4.2 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO | 83 |
| 4.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO | 83 |
| 4.2.2 PROCEDIMIENTO DE APLICACIÓN | 84 |
| 4.2.3 VARIABLES DE ESTUDIO | 86 |
| 4.2.4 MÉTODO ESTADÍSTICO | 87 |
| CAPÍTULO 5: RESULTADOS | 89 |
| 5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO | 90 |
| 5.1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS | 90 |
| 5.1.2 RESULTADOS CLÍNICOS | 92 |
| 5.1.2.1 COMPLICACIONES | 93 |
| 5.1.2.2 CONTROL DEL DOLOR. MEDICACIÓN DE RESCATE | 93 |
| 5.1.2.3 PESO CORPORAL | 94 |
| 5.1.2.4 ESCALA WOMAC | 95 |
| 5.1.2.5 ÍNDICE DE LEQUESNE | 97 |
| 5.1.2.6 SF-36 | 100 |
| 5.1.3 RESULTADOS BIOQUÍMICOS | 105 |

| | |
|--|-----|
| 5.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL. | 105 |
| 5.2.1 ESCALA WOMAC | 105 |
| 5.2.2 ÍNDICE DE LEQUESNE | 108 |
| 5.2.3 SF-36 | 109 |
| 5.2.4 RESPUESTA OMERACT-OARSI | 116 |
| 5.2.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN | 117 |
| | |
| CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN | 121 |
| 6.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS | 124 |
| 6.2 RESULTADOS CLÍNICOS | 126 |
| 6.2.1 ÁCIDO HIALURÓNICO. DUROLANE | 126 |
| 6.2.2 PRP | 128 |
| 6.2.3 COMPARATIVA RESULTADOS CLÍNICOS | 131 |
| 6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 138 |
| 6.4 PLANTEAMIENTO DE FUTURAS INVESTIGACIONES | 140 |
| | |
| CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES | 142 |
| | |
| CAPÍTULO 8: ANEXOS | 145 |
| ANEXO I CUESTIONARIO SF-36 | 146 |
| ANEXO II CUESTIONARIO WOMAC | 153 |
| ANEXO III CUESTIONARIO ÍNDICE DE LEQUESNE | 157 |
| | |
| CAPÍTULO 9: BIBLIOGRAFÍA | 159 |

RESUMEN

La Osteoartritis (OA) o artrosis constituye una de las enfermedades con mayor prevalencia en el hombre y supone un coste sanitario y social elevado. Pese a existir múltiples estudios sobre su manejo diagnóstico y tratamiento, a día de hoy no conocemos claramente cuál es su fisiopatología y, por tanto, poder actuar sobre ella. La OA es la enfermedad articular más frecuente, siendo la causa más importante de discapacidad entre la población anciana en los países desarrollados.

El tratamiento médico de la OA de rodilla tiene como objetivo el control de los síntomas y frenar la historia natural de la enfermedad. En el caso de los analgésicos, y los AINEs se intenta controlar la sintomatología asociada mientras que los SYSADOAs tratan de frenar la historia natural de la enfermedad. Por último tratamientos intraarticulares con Ácido Hialurónico (AH) (viscosuplementación) tratan de mejorar la homeostasis de la articulación disminuyendo la degeneración de ésta. Todos tienen limitaciones como son los efectos adversos que presentan los AINEs, tanto a nivel gastrointestinal como su hepatotoxicidad y nefrotoxicidad, y que por tanto su uso no puede prolongarse. Por otro lado, el tratamiento con viscosuplementación presenta un efecto limitado en el tiempo, con la pérdida de eficacia a partir de las 30 semanas y unas tasas de efectos secundarios entre 2 y 7%, como artritis reactiva, arritmias o flebitis.

EL Plasma Rico en Factores de crecimiento (PRGF®-Endoret®) es una nueva tecnología cuyo objetivo es la regeneración de los tejidos lesionados. Por esto, el objetivo de nuestro estudio es valorar la mayor efectividad a los 6 meses del tratamiento con PRGF en comparación con tratamiento con Ácido Hialurónico en pacientes con osteoartritis. La valoración del efecto se realiza según los resultados obtenidos en los cuestionarios de Salud WOMAC, Índice de Lequesne y SF-36.

Realizamos un ensayo clínico con intervención, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, enmascarado a ciego simple y una evaluación enmascarada por terceros, para evitar sesgo de interpretación de resultados. Un total de 96 pacientes fueron seleccionados tras completar los diferentes criterios de inclusión y exclusión, y

firmar el consentimiento informado del estudio. La distribución de los pacientes se realizó mediante un proceso de aleatorización simple en dos grupos homogéneos.

No existían diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones de ambos grupos respecto a los parámetros de la población general del estudio. La edad media fue de 63.61, DS \pm 7,24 años. La distribución por sexos general de los pacientes fue hombres 39,6% y mujeres 60,4%. El número total de rodillas infiltradas fue 122 rodillas. Tan sólo habían recibido tratamiento mediante infiltraciones de Ácido Hialurónico, independientemente del producto, un total de 41 pacientes (42,7%).

Presentamos un total de 16 complicaciones, 2 casos de artritis inflamatoria transitoria en el grupo control (4.2%). Por otro lado en el grupo control hubo 7 casos de dolor secundario a la infiltración en la rodilla infiltrada (14.6%). En el grupo del PRGF-Endoret otros 7 pacientes (14,6%) presentaron dolor durante la infiltración. En cuanto al grupo PRGF-Endoret ningún paciente presentó complicaciones durante el seguimiento clínico.

A los 6 meses de seguimiento los pacientes del grupo PRGF-Endoret presentaron una mejoría respecto a su puntuación inicial de la Escala WOMAC del 40.72%, mejoraron un 39,94% respecto al grupo control. Ambas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$). En cuanto a la puntuaciones obtenidas en el Índice de Lequesne, los pacientes han presentado una mejoría absoluta del 20,5% respecto a su nivel previo al inicio del estudio y del 22,88% si comparamos la puntuación final con respecto al grupo control. Según los resultados obtenidos en el cuestionario SF-36, podemos apreciar cómo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para el área de Estado Funcional ($p < 0.001$), con una magnitud de 7,67 puntos a favor del tratamiento con PRGF-Endoret, mientras que no se han encontrado diferencias entre ambos grupos para el área de Bienestar Emocional.

Por último, para valorar el grado de efectividad del tratamiento con PRGF-Endoret, valoramos los resultados obtenidos según los criterios de la OMERACT-OARSI del 2004. Según estos criterios obtuvimos un 54,67% de pacientes con una respuesta primaria al tratamiento con PRGF-Endoret y un 83,33% de pacientes con

una respuesta secundaria al tratamiento. En el caso de los pacientes que fueron infiltrados con AH estos porcentajes son significativamente inferiores, tan sólo un 10,41% de los pacientes respondieron de forma primaria y un 27,08% de forma secundaria, al tratamiento con Durolane®

En los últimos 10 años son varios los artículos publicados que valoran los efectos del PRP en pacientes con osteoartritis. De hecho son pocos los ensayos clínicos que comparan la efectividad del PRP con respecto al Ácido Hialurónico. Uno de los grandes problemas que plantean los estudios publicados es que cada uno ha utilizado diferentes AH como grupo control por lo que es posible cuestionar los resultados según la clase de AH.

Entre las limitaciones del estudio se encuentran la ausencia de grupo control tratado con placebo. Por otro lado, al tener un seguimiento largo de los pacientes, uno de los sesgos que pueden aparecer es la pérdida de pacientes por diferentes motivos.

Con el presente estudio se demuestra que la aplicación de Plasma rico en Factores de crecimiento, PRGF-Endoret®, es un tratamiento efectivo para los pacientes con Osteoartritis de Rodilla y por tanto creemos indicada su estandarización como opción terapéutica para la OA de rodilla. El Plasma rico en Factores de crecimiento mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes un 40% respecto a su situación basal previa al tratamiento y en el 20% en comparación con el tratamiento mediante viscosuplementación con AH de alto peso molecular tras 6 meses de seguimiento clínico.

ABREVIATURAS

ACR: Sociedad Americana de Reumatología.

ADAMTS13: proteasa de escisión del factor de von Willebrand

AH: Ácido Hialurónico

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

BDGF: Factor de crecimiento derivado del hueso.

BMP: Proteína morfogenética ósea.

COX-2: Ciclooxygenaza-2

CTGF: Factor de crecimiento tejido conectivo.

DMO: Densidad mineral ósea.

EGF: Factor de crecimiento epitelial.

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

FC: Factores de Crecimiento.

FGF: Factor de crecimiento fibroblástico.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos.

GP: glicoproteína

HGF: Factor de crecimiento hepatocítico.

HTA: Hipertensión arterial.

IGF-I: Factor de crecimiento insulínico.

IL: interleuquinas.

IMC: Índice de masa corporal.

ISAKOS: Sociedad Internacional de Artroscopia, Cirugía de Rodilla y Medicina Ortopédica y deportiva.

MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1.

MMP: Metaloproteasas.

NGF: Factor de crecimiento neurotrófico.

NO: Óxido nitroso.

OA: Osteoartritis.

OMERACT: Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials

PAI-1: Inhibidor del activador del Plasminógeno-1.

PDGF: Factor de Crecimiento derivado de plaquetas.

PF4: Factor plaquetario 4.

PECAM: molécula de adhesión plaqueto-endotelial

PGE2: Prostaglandina E2.

PRGF: Plasma rico en Factores de Crecimiento.

PRP: Plasma rico en Plaquetas.

RANTES: Quimiocina CCL5, regulación y correcta función y expresión células T.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

SYSADOAs: Fármacos de acción sintomática lenta en la artrosis.

TAFI: Inhibidor del activador de la fibrinólisis por trombina

TENS: Electro-estimulación nerviosa transcutánea.

TFPI: Factor inhibidor de la vía del factor tisular.

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β .

TIMP: Metaloproteasas inhibidoras de los tejidos.

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α .

VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial.

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

CAPÍTULO 2:

Figura 2.1. Estructura tridimensional del PDGF-Bb.

CAPÍTULO 5:

Gráfico 5.1. Distribución por sexos.

Gráfico 5.2. Distribución lateralidad de rodillas.

Gráfico 5.3. Medicación previa.

Gráfico 5.4. Infiltraciones previas. Durolane.

Gráfico 5.5. Situación laboral previa.

Gráfico 5.6. Medicación de rescate.

Gráfico 5.7. Variación del Peso Corporal.

Gráfico 5.8. Dolor. Escala WOMAC

Gráfico 5.9. Rigidez. Escala WOMAC

Gráfico 5.10. Movilidad articular. Escala WOMAC

Gráfico 5.11. Evolución Parámetro Dolor.

Gráfico 5.12. Evolución Máxima Distancia Camina.

Gráfico 5.13. Evolución Actividades Vida Diaria.

Gráfico 5.14. Evolución puntuaciones de dimensiones SF-36. Grupo Durolane

Gráfico 5.15. Evolución puntuaciones de dimensiones SF-36. Grupo PRGF-
Endoret

Gráfico 5.16. Escala Global WOMAC.

Gráfico 5.17. Índice Global Lequesne.

Gráfico 5.18. Evolución SF-36. Grupo Durolane

Gráfico 5.19. Evolución SF-36. Grupo PRGF-Endoret

Gráfico 5.20. Respuesta según Criterios OMERAT-OSARSI.

Gráfico 5.21. Comparativa de respuesta entre grupos.

ÍNDICE DE TABLAS

CAPÍTULO 2:

Tabla 2.1. Escala de Kellgren y Lawrence para la valoración del grado de OA de rodilla.

Tabla 2.2. Esquema regulador del condrocito.

Tabla 2.3. Esquema fisiopatología de la osteoartritis. Afectación cartílago, hueso subcondral y tejido sinovial.

Tabla 2.4. Factores locales y generales que influyen en el desarrollo de osteoartritis.

Tabla 2.5. Contenido gránulos α plaquetarios y funciones plaquetarias asociadas.

Tabla 2.6. Características diferentes Sistemas de preparación PRP.

Tabla 2.7. Rango de resultados obtenidos por el PCCS y el PRGF kit.

Tabla 2.8. Colección de protocolos descritos para la obtención de PRP-PRGF.

Tabla 2.9. Protocolos referenciados para la obtención del PRP.

Tabla 2.10. Dimensiones de la Escala SF-36.

Tabla 2.11. Grado de discapacidad según Puntuación total Índice de Lequesne.

CAPÍTULO 4:

Tabla 4.1. Clasificación radiográfica de Kellgren & Lawrence.

Tabla 4.2. Clasificación Índice de Masa Corporal.

Tabla 4.3. Cronograma. Protocolo del Ensayo Clínico.

CAPÍTULO 5:

Tabla 5.1. Comparación datos epidemiológicos del estudio.

Tabla 5.2. Prueba de Mann-Whitney para WOMAC entre grupos.

Tabla 5.3. Estadísticos de contraste comparativa en el seguimiento. Escala WOMAC.

Tabla 5.4. Índice de Lequesne. Puntuaciones totales iniciales.

Tabla 5.5. Prueba de Mann-Whitney para Índice de Lequesne entre grupos.

Tabla 5.6. Estadísticos de contraste comparativa en el seguimiento. Índice de Lequesne.

Tabla 5.7. Resultados del SF-36. Evolución grupo Durolane.

Tabla 5.8. Resultados del SF-36. Evolución grupo PRGF-Endoret.

Tabla 5.9. Comparativa a los 3 meses de ambos grupos.

Tabla 5.10. Comparativa a los 6 meses de ambos grupos.

Tabla 5.11. Concentración de factores de crecimiento.

Tabla 5.12. Pruebas de normalidad para Puntuaciones totales Escala WOMAC.

Tabla 5.13. Estadísticos de contraste.

Tabla 5.14. Prueba de muestras independientes Para Escala WOMAC a los 6 meses.

Tabla 5.15. Pruebas de normalidad Lequesne Global.

Tabla 5.16. Prueba de muestras independientes Índice global de Lequesne.

Tabla 5.17. Valoración inicial SF-36.

Tabla 5.18. Valoración a los 3 meses SF-36. DUROLANE.

Tabla 5.19. Valoración a los 3 meses SF-36. PRGF-Endoret.

Tabla 5.20. Pruebas de normalidad para SF-36.

Tabla 5.21. Prueba de muestras independientes para Estándar FísicoSF-36.

Tabla 5.22. Prueba U-Mann Whitney para valoración Estándar Mental

Tabla 5.23. Valoración a los 6 meses SF-36. DUROLANE.

Tabla 5.24. Valoración a los 3 meses SF-36. PRGF-Endoret.

Tabla 5.25. Pruebas de normalidad para SF-36 6 meses.

Tabla 5.26. Prueba de muestras independientes para SF-36 6 meses.

Tabla 5.27. Estadístico de ambos grupos según porcentaje de respuesta.

Tabla 5.28. Estadísticos del porcentaje de respuesta entre grupos.

Tabla 5.29. Variables que influyen significativamente en la mejoría del dolor superior al 40% (6 meses)

Tabla 5.30. Mejoría de la Dimensión Dolor de la escala WOMAC en relación a Clasificación de Kellgren

Tabla 5.31. Evolución de la dimensión Dolor de la escala WOMAC en relación a grupos de edad y tratamiento.

Tabla 5.32. Estadísticos de contraste. DUROLANE.

Tabla 5.33. Estadísticos de contraste. PRGF-Endoret.

CAPÍTULO 6:

Tabla 6.1. Características de los diferentes protocolos de obtención PRP.

Tabla 6.2. Concentración de PDGF e IGF-I en diferentes estudio.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La Osteoartritis (OA) o artrosis constituye una de las enfermedades con mayor prevalencia en el hombre, supone un coste sanitario y social elevado. Pese a existir múltiples estudios sobre su manejo diagnóstico y tratamiento, a día de hoy no conocemos claramente cuál es su fisiopatología, y por tanto poder actuar sobre ella.

La OA es la enfermedad articular más frecuente, es la causa más importante de discapacidad entre la población anciana en los países desarrollados. Se trata de una enfermedad crónica cuya su prevalencia está relacionada con el sexo y peso corporal, siendo más frecuente en mujeres y personas obesas.

La osteoartritis es el resultado de varios factores mecánicos y biológicos que desequilibran la dinámica de la articulación produciendo una degradación del cartílago y posterior afectación del hueso subcondral. La rodilla es una articulación de carga, por eso es una de las articulaciones con mayor frecuencia de artrosis del cuerpo humano. Son múltiples los factores asociados al desarrollo de artrosis.

La OA de rodilla o gonartrosis presenta una alta prevalencia que aumenta a medida que se eleva la esperanza de vida mundial. La prevalencia de gonartrosis en España es 10,2% de la población por encima de los 50 años, afectando a más del 44% de la población mayor de 70 años ^[1]. Supone el 10% de las incapacidades y en Estados Unidos supone el 2,4% de Producto Nacional Bruto. En Nuestra área sanitaria, Alcalá de Henares, con una población media de 350.000 habitantes, se pusieron en lista de espera para ser intervenidos de gonartrosis, mediante artroplastia total de rodilla, más de 650 pacientes entre 2009-2011, lo que supone una incidencia anual superior al 0.09% de la población.

En la actualidad dentro del tratamiento médico de la OA se encuentran fármacos que actúan sobre los síntomas, como los AINEs, también encontramos fármacos que actúan sobre el cartílago tratando de frenar la historia natural de la enfermedad, los SYSADOAs, y por último tratamientos intraarticulares con Ácido Hialurónico (AH) (viscosuplementación) que tratan de mejorar la homeostasis de la articulación disminuyendo la degeneración de ésta ^[2]. Todos son tratamientos aceptados en la OA pero el mayor problema que presentan es la limitación de los efectos en el tiempo. En el caso de los AINEs además debemos tener en cuenta los

efectos adversos que pueden presentar a nivel gastrointestinal como su hepatotoxicidad y nefrotoxicidad ^[3-6], por lo que su uso no puede prolongarse, por lo que sólo se utilizan para controlar los síntomas. Por otro lado los SYSADOAs presentan buena tolerancia con excelente seguridad, pero no existen metanálisis que demuestren su efectividad prolongada ^[7,8]. Los pacientes sometidos a tratamientos de viscosuplementación presentan una mejoría inicial del dolor, aunque el problema que presentan es la pérdida de eficacia a partir de las 30 semanas y unas tasas de efectos secundarios entre 2 y 7%, como artritis reactiva, arritmias o flebitis ^[9,10]. Revisando la literatura ningún tratamiento utilizado en artrosis presenta efecto alguno al año de tratamiento.

EL Plasma Rico en Factores de crecimiento (PRGF[®]-Endoret[®]) es una nueva tecnología cuyo objetivo es la regeneración de los tejidos lesionados. Fue a principios de 1990 cuando se realizó la primera descripción como “pegamento biológico”. Se inició su aplicación en cirugía maxilofacial, donde se observó sus propiedades como formador de hueso, efecto antiinflamatorio así como efecto antibacteriano. Sin embargo, el PRGF no solo contiene plaquetas sino plasma con fibrina y otros factores de crecimiento que le aportan otras propiedades y que influyen en la reparación de los tejidos ^[11].

Los Factores de Crecimiento (FC) son Polipéptidos que regulan la Mitogénesis, Quimiotaxis, Diferenciación Celular, Metabolismo y fenotipo de numerosos tipos de células. Están producidos por gran variedad de células. Se unen a receptores específicos de membrana en la superficie de la célula. Las células que reciben la señal pueden estar próximas o alejadas de la célula que ha sintetizado y liberado dicho factor. Podemos encontrar en el plasma FC como TGF- β 1, PDGF, IGF-1 que intervienen en casi todos los procesos fisiológicos. Cada FC tiene una o varias acciones específicas en una célula concreta dependiendo del entorno. Participan en la reparación y en la regeneración.

En los últimos años son muchos los artículos publicados en relación a la aplicación de esta tecnología a la Medicina Deportiva donde el objetivo de los pacientes es la pronta recuperación del nivel previo a una lesión. Son pocos los

estudios que muestran su efectividad en el tratamiento de la gonartrosis aunque sus resultados muestran una mejoría clínica. Si bien es cierto que paralelamente existen otros estudios que cuestionan estos efectos beneficiosos al no encontrar diferencias significativas en las diferentes aplicaciones del plasma rico en plaquetas^[12-16].

La aplicación del PRGF abre un nuevo camino para el tratamiento de las lesiones degenerativas del cartílago como de partes blandas. Los estudios experimentales muestran una mayor regeneración del cartílago con aumento de la producción endógena de Ácido Hialurónico con menor producción de metaloproteasas, todos estos efectos pueden frenar la historia natural de la artrosis, por lo que la aplicación de los factores de crecimiento puede ser una opción terapéutica válida en el tratamiento de la artrosis. Por esto, el objetivo de nuestro estudio es valorar la efectividad clínica de la aplicación del PRGF en cirugía ortopédica y traumatología, mostrando resultados con suficiente evidencia científica para ser tenidos en cuenta por la comunidad científica.

CAPÍTULO 2

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

2.1 OSTEOARTRITIS

2.1.1 DEFINICIÓN

La definición de osteoartritis se ha modificado a lo largo del siglo XX a medida que el conocimiento de la enfermedad ha sido mayor. De hecho durante los últimos años son muchas las maneras de denominar la misma enfermedad, artrosis, artritis hipertrófica u osteoartritis. La primera definición fue realizada por Friedrich Von Muller ^[17] si bien existen hallazgos egipcios y fósiles prehistóricos que datan esta enfermedad de manera más antigua.

Se trata de un proceso degenerativo, como consecuencia de determinados factores mecánicos y biológicos que desestabilizan la homeostasis entre la degradación y la síntesis de los condrocitos del cartílago articular, de la matriz extracelular y del hueso subcondral. Es por la afectación en grado variable de los tejidos blandos y del hueso articular por lo que se denomina osteoartritis.

Para definir la enfermedad utilizamos los criterios clínicos de la Sociedad Americana de Reumatología (ACR) ^[18]:

Dolor en una o dos rodillas además de 4 o más de los siguientes:

- Edad mayor de 50 años;
- Rigidez matutina menor de 30 minutos;
- Crepitación ósea a los movimientos activos;
- Dolor a la presión sobre los márgenes óseos de la articulación;
- Hipertrofia articular de consistencia dura; y
- Ausencia de síntomas evidentes de inflamación.

2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La osteoartritis es la enfermedad articular más frecuente, además de la causa más importante de discapacidad entre la población anciana en España como en otros países desarrollados. La prevalencia real de esta enfermedad no se conoce con exactitud, pues varía según los criterios que utilicemos, dependiendo si son clínicos o

radiológicos. Ésta dependerá de la edad, distribución de la población según el sexo, además de la clasificación radiológica utilizada. Las prevalencias son globalmente mayores cuando se utilizan sólo la evidencia radiológica, (16,3-33,0%), si tenemos en cuenta sólo los criterios clínicos varía según los estudios de prevalencia entre el 2-42,4%, y son menores cuando se combinan ambos criterios 1,5-15,9% ^[19]. En Europa, la prevalencia de OA de rodilla varía desde el 1% en personas menores de 50 años hasta el 40-60% en personas de edad avanzada (75-79 años), mientras que en EE.UU., en dos estudios independientes, las tasas de incidencia de OA de rodilla fueron de 164 y 240/100.000 personas/año ^[20-22]. La prevalencia de OA de rodilla en España, según el estudio EPISER ^[1], en la población general es del 10,2%. En España la OA es responsable de casi el 10% del total de las incapacidades registradas. En Estados Unidos supone el 2,4% de Producto Nacional Bruto. Dentro de las enfermedades crónicas supone una incidencia del 50% de los adultos mayores de 65 años, en España afectaría a unos 5 millones. Se estima que entre el 25 y 30% de los individuos de edades comprendidas entre 45 y 64 años, y más del 85% de los mayores de 65 años, presentan signos radiológicos de artrosis ^[23]. En Nuestra área sanitaria, Alcalá de Henares, durante el período 2009-2011 se pusieron en lista de espera para ser intervenidos de gonartrosis, mediante artroplastia total de rodilla, más de 650 pacientes, lo que supone una incidencia anual superior al 0.09% de la población.

2.1.3 CLASIFICACIÓN

En la actualidad, el método radiológico constituye, hasta el momento, el patrón oro para el diagnóstico y clasificación de la osteoartritis. Sin embargo existen estudios que cuestionan la validez del criterio radiológico como método diagnóstico debido a la disparidad de las cifras de prevalencia registrada con respecto a los criterios clínicos. Es por esto que en los últimos años se ha tratado de cuantificar de una manera más objetiva la afectación precoz de la osteoartritis, mediante la resonancia magnética nuclear y la artroscopia de rodilla, correlacionando los hallazgos observados en ambas técnicas y los hallazgos radiológicos. Sin embargo no

ha sido establecida de manera universal ninguna clasificación de la OA de rodilla por medio de la RMN o artroscopia ^[24-26].

La clasificación radiológica más utilizada para valorar la gravedad de la OA de rodilla es la clasificación de Kellgren y Lawrence (KL), (Tabla 2.1) ^[27]. Para la valoración de la gravedad de la OA y clasificación en cinco grados, se basa en la presencia de osteofitos, alteración del espacio articular, presencia de esclerosis y quistes subcondrales.

| Tabla 2.1. Escala de Kellgren y Lawrence para la valoración del grado de OA de rodilla. | |
|---|---|
| Grado 0 | No se aprecia ningún signo de OA |
| Grado I | Presencia de osteofitos de significación dudosa |
| Grado II | Presencia de osteofitos sin modificación del espacio articular |
| Grado III | Presencia de osteofitos con disminución del espacio articular. Puede existir esclerosis subcondral y quistes subcondrales |
| Grado IV | Osteofitos grandes con disminución grave del espacio articular, esclerosis y quistes subcondrales |

2.1.4 FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos patógenos de la OA no están completamente esclarecidos, aunque durante los últimos años son grandes los avances realizados, a día de hoy son muchos los interrogantes. Hasta el siglo XX se consideraba la OA como consecuencia pasiva del desgaste articular, donde sólo se encontraba afectado el cartílago. El mejor conocimiento de estos procesos fisiológicos nos ayuda a mejorar la actitud terapéutica frente a la OA.

La OA es el resultado del fracaso de los mecanismos reguladores ante las lesiones del cartílago, que a consecuencia produce cambios tanto a nivel biomecánico como bioquímicos, que producirán afectación del resto de estructuras articulares. En este sentido se entiende el concepto de “Reciprocidad dinámica” como la interacción bidireccional ente las células y la matriz extracelular y otros componentes del microambiente celular ^[28]. La OA se origina por un desequilibrio en el condrocito entre los mecanismos regeneradores de matriz extracelular y los factores catabólicos.

A continuación, se describen los diferentes enzimas que actúan en los procesos de regeneración y degradación tisular:

- Las Metaloproteasas ^[29-31] son enzimas que se activan en la degradación del cartílago. Son claves en el desarrollo de la OA. Existen varios grupos:
 - Colagenasas: En condiciones normales no se detectan en sangre, pero aumentan en la OA, las siguientes: MMP-1, MMP-8 y MMP-13. Se activan ante IL-1 u otras citoquinas secretadas por los condrocitos degenerados.
 - Estromelisin: MMP-3, se localiza en tejido sinovial principalmente, activa a las colagenasas y se encarga de la destrucción del colágeno tipo IX.
 - Gelatinasa: MMP-2 y MMP-9 cuyo mecanismo de acción no está claro.

Todas estas metaloproteasas se localizan fundamentalmente en el cartílago superficial, disminuyendo su concentración en capas más profundas y hueso subcondral.

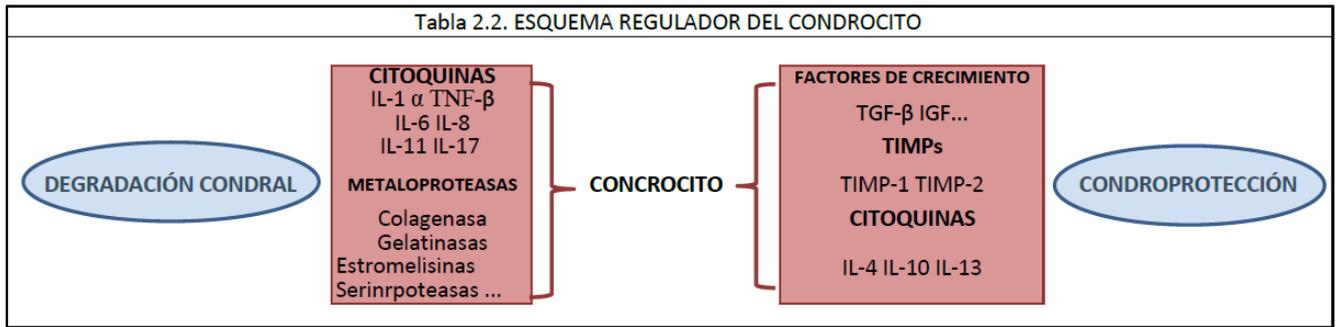
- Por otro lado se encuentra el TIMPs o metaloproteasa inhibidora de los tejidos. Se localiza en las células del tejido conectivo e inhibe a las anteriores, sugiriendo que una alteración entre ambos grupos desencadena la OA ^[32].
- Las citoquinas actúan de manera autocrina y endocrina en la alteración de la homeostasis del cartílago. Las más importantes son:
 - IL-1: Se sintetiza por los condrocitos y monocitos sinoviales. Induce la formación de cartílago fibroso e inhibe la formación de cartílago articular. Además estimula la producción de MMP y la supresión de prostaglandinas. Sus niveles aumentan en OA y por otro lado los tejidos degenerados son más sensibles a su estímulo. De hecho hay estudios que tratan mediante anticuerpos la degeneración de la Artritis Reumatoide con éxito ^[33-36].
 - TNF- α : Acción similar a la IL-1 pero menos potente.

- IGF-1: Es una citoquina anabólica cuyos niveles disminuyen en pacientes con OA. Estudios recientes muestran que aumenta la síntesis de cartílago, estimula la formación de matriz extracelular y prostaglandinas. Además puede estar asociada a la formación de osteofitos^[37].
- TGF- β : Es una proteína sintetizada por una gran variedad de células, plaquetas, macrófagos y linfocitos entre otros. Estimula la quimiotaxis de fibroblastos y la síntesis de matriz extracelular. Por otro lado disminuye la actividad de las proteasas de la matriz extracelular estimulando la actividad de las TIMPs^[38].

Cuando se produce una agresión, el microambiente celular se altera, produciéndose diferentes reacciones. Según predominen las señales para la diferenciación o degeneración celular, se van a desencadenar procesos para la regeneración como inflamación, angiogénesis o procesos catabólicos que desencadenen la apoptosis celular.

- Inflamación

Puede afectar tanto a nivel sinovial y cartílago, como a nivel subcondral. Durante la agresión inicial se produce la liberación de productos endógenos de la matriz extracelular, como fibromodulina, fibronectina, otros productos fragmentados de colágeno II y matriz cartilaginosa que mantienen la respuesta inflamatoria. Se produce una activación de los macrófagos sinoviales que liberan IL-1 β y TNF- α , que a su vez estimulan los condrocitos para producir mediadores inflamatorios como PGE2, NO y enzimas proteolíticas (MMPs). Se produce posteriormente una expresión de otros mediadores proinflamatorios como IL-6, IL-10, GM-CSF, IL-8, MCP-1 y MMP-1, 3, 13^[39-41]. Por otro lado la IL-15 se ha asociado en estudios a una infiltración sinovial por CD8+. Como resultado de esta cascada inflamatoria por IL-1 β y TNF- α , se han convertido centro de estudios clínicos terapéuticos (TABLA 2.2)^[42].



- **Angiogénesis**

La angiogénesis está regulada por el cartílago, no por el hueso subcondral, mediante un delicado equilibrio entre factores proangiogénicos e inhibitorios. En condiciones normales los condrocitos son fuente de sustancias inhibitorias de la angiogénesis como Troponina-1, Condromodulina y TIMPs. Sin embargo, en condiciones patológicas, aumenta la expresión de factores angiogénicos. Además la angiogénesis se acompaña de inflamación que facilita la extravasación de plasma y aumento de las células inflamatorias debido entre otros al aumento de VEGF, tanto de su concentración como de la expresión de receptores de los condrocitos que aumenta la producción de los factores pro-inflamatorios^[43,44].

- **Muerte celular**

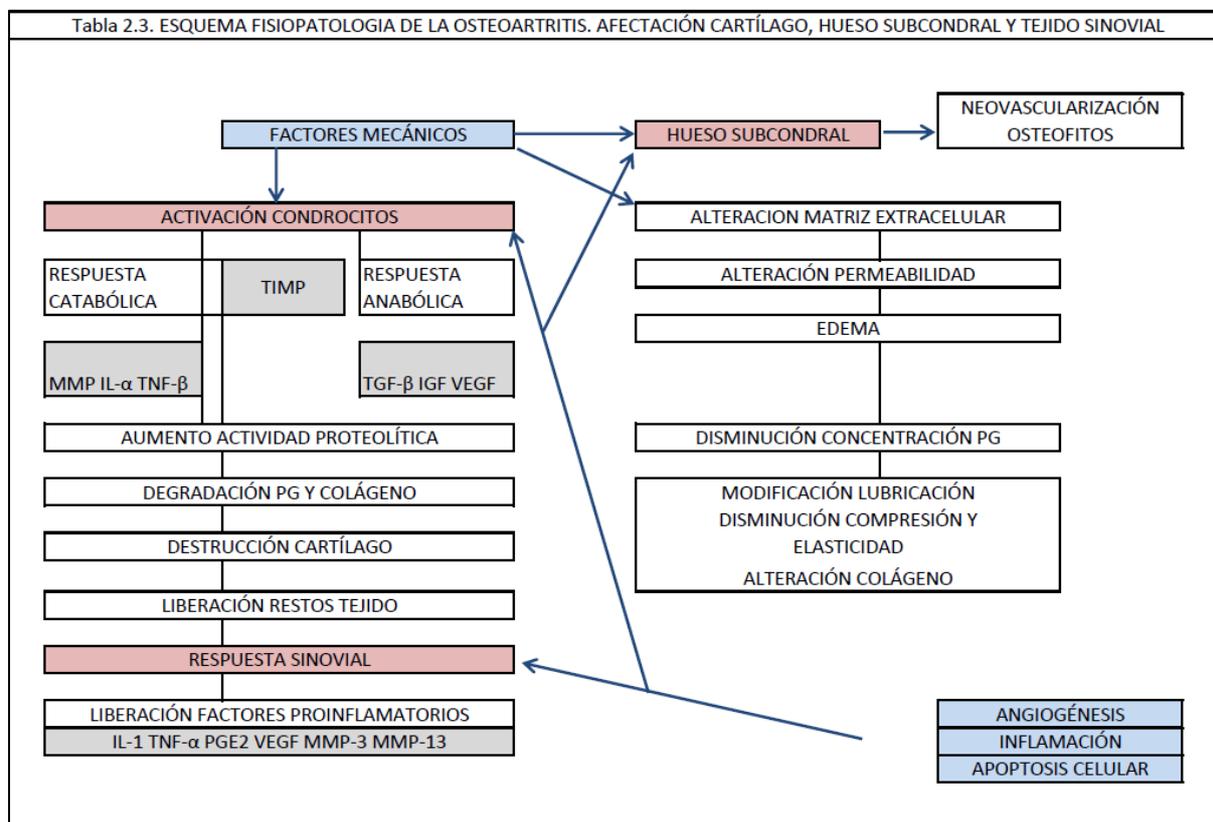
La OA se caracteriza por la pérdida de cartílago articular. Existe una clara evidencia de que la excesiva presencia de mecanismos patológicos, como las citoquinas, provocan la apoptosis celular^[45].

Cuando se produce el desequilibrio y se desencadena la degeneración celular por fracaso de los mecanismos regeneradores, se produce la degeneración del cartílago articular, que progresa desde la superficie articular hacia la profundidad de éste. La artrosis además produce afectación del tejido óseo subcondral, capsula articular y la membrana sinovial. Debemos conocer estos cambios para entender el efecto de los diferentes tratamientos (TABLA 2.3).

- Cambios a nivel del cartílago articular.

Se produce un catabolismo progresivo de los componentes de la matriz del cartílago articular, debido a un desequilibrio entre la síntesis y la degradación de los mismos. La degradación de la matriz se lleva a cabo, en parte, por las metaloproteasas secretadas por los condrocitos. Por otro lado, las citoquinas producidas también por los condrocitos y fibroblastos sinoviales, aumentan en la artrosis^[42].

El cartílago pierde su estructura inicial tornándose opaco, amarillento, blando y menos elástico. Estos cambios iniciales son debidos a la pérdida de mucopolisacáridos ácidos. En consecuencia las fibras de colágeno se destruyen perdiendo capacidad de amortiguación ante la carga mecánica. Esta desestructuración se produce por un aumento de las enzimas lisosómicas y metaloproteasas (MMP). Inicialmente los condrocitos aumentan su actividad catabólica produciendo colágeno, prostaglandinas y otras proteínas. Esto conlleva un engrosamiento del cartílago aunque mecánicamente es más débil^[44,46].



En estadios avanzados de la enfermedad, cuando los mecanismos reparadores han fracasado, los restos producidos por la degradación del tejido cartilaginoso, provocarían la síntesis de más citoquinas proinflamatorias, que incrementaría su mayor degradación. Finalmente a medida que estos mecanismos fracasan disminuye el grosor por pérdida de condrocitos hasta su completa destrucción.

- Tejido óseo subcondral ^[47].

A medida que el cartílago desaparece se produce un aumento de la vascularización a nivel subcondral desde la medular. Periféricamente en zonas sin carga se produce la formación de osteofitos. Tras la desaparición del cartílago el hueso se vuelve marmóreo, por la hiperpresión ósea, esclerosándose.

- Membrana y líquido sinovial.

La membrana sinovial presenta un cuadro de inflamación crónica con hiperplasia y aumento de las vellosidades, como respuesta a las partículas desprendidas por el cartílago dañado. El descenso relativo de proteoglicanos altera la afinidad de la matriz por el agua, y en este sentido, la capacidad de ésta para que fluya dentro de la articulación. Estos cambios estructurales repercuten negativamente en la viscoelasticidad, haciendo al cartílago más vulnerable a la compresión, tensión y cizallamiento ^[48]. El líquido sinovial presenta un volumen normal o aumentado con características inflamatorias, baja celularidad, menos de 2.000 células por μl , glucosa normal y proteínas disminuidas

2.1.5 FACTORES DE RIESGO

La OA tiene un origen multifactorial y sus mecanismos patógenos no están del todo esclarecidos. Se considera el producto de la interacción de factores locales y sistémicos. Se han mencionado diversos factores que pueden facilitar su aparición (Tabla 2.4).

Analizado el Estudio Framingham, llevado a cabo por Felson ^[49], donde se valoró la OA, sugiere que la OA aumenta con la edad y obesidad, además de que

presenta mayor prevalencia en mujeres. Además incluye otros factores como la condrocalcinosis y presencia de traumatismos previos.

Tabla 2.4. Factores locales y generales que influyen en el desarrollo de osteoartritis.

Locales:

Anomalías congénitas
Sobrecarga articular
Traumatismos
Alteraciones angulares
Dismetrias

Generales:

Laxitud articular
Procesos inflamatorios previos
Alteraciones nutricionales
Trastornos endocrinos
Edad y sexo
Obesidad
Alteraciones Hematológicas, vasculares o neurológica
Herencia, Raza

A continuación mencionaremos brevemente aquellos factores predisponentes y progresivos de OA.

- **Factores Genéticos:**

Desde los estudios iniciales de Stecher sobre artrosis de manos, donde observó la presencia de nódulos de Heberden tres veces superior en hermanas de familiares afectados, los estudios posteriores muestran una herencia entre el 50 y 65% en OA de manos y rodillas respectivamente. Estudios recientes sobre la influencia del ADN mitocondrial muestran una asociación entre el fenotipo de ADN mitocondrial H y su asociación con la OA, al presentar mayor actividad catabólica ^[50].

- **Enfermedades congénitas**

Son pocas las enfermedades congénitas que predispongan a desarrollar OA, sobre todo están asociadas con el desarrollo de OA a nivel de la articulación de la cadera, como Luxación congénita de cadera y la enfermedad de Legg-Calve-Perthes. En caso de la rodilla las deformidades angulares congénitas de la articulación

favorecen la sobrecarga mecánica del cartílago y consecuente OA, ya sea a nivel del compartimento externo en caso de genu valgo o del compartimento interno de la rodilla en pacientes con genu varo ^[51,52].

- Factores nutricionales y Obesidad

Los factores nutricionales, como el sobrepeso, son objeto de estudio por su asociación franca como factores predisponentes. El riesgo de progresión de OA era mayor en pacientes con niveles de vitamina D bajos (< 33.0ng/ml), según los resultados del estudio Framingham. Por otro lado, existen estudios que relacionan tanto niveles bajos de Selenio, como de vitamina K, con una mayor incidencia de artrosis, aunque no son del todo concluyentes. En el caso de la vitamina C se ha relacionado con la progresión de la enfermedad no con una mayor incidencia la presencia de niveles bajos ^[53-58].

La obesidad es reconocida como uno de los más potentes factores de riesgo para la OA, especialmente de rodilla. Un meta-análisis muestra como la reducción del peso un 5% se asocia con una mejora en la actividad física según las escalas de Lequesne ^[59]. En el estudio Framingham ^[49] se muestra cómo una pérdida de peso de 5 kg reduce el riesgo de OA en el 50%.

- Edad

La edad es uno de los factores de riesgo más potentes de la OA. El aumento de la incidencia con la edad probablemente se deba a un efecto acumulativo de varios factores y cambios biológicos asociados a la edad, como adelgazamiento del cartílago, debilidad muscular asociada, laxitud articular y procesos oxidativos ^[60-62].

- Sexo

Las mujeres no sólo presentan mayor predisposición a padecer OA, sino que además es más severa. La presencia de un aumento significativo de la incidencia de OA tras la menopausia hace que se cuestione que factores hormonales juegan un papel importante en la OA ^[63]. Sin embargo, los resultados obtenidos por estudio

clínicos sobre la asociación de los estrógenos y la OA son cuestionados. El estudio de Cirillo y cols. ^[64], muestra cómo las pacientes postmenopáusicas con terapia hormonal sustitutiva de estrógenos requieren un 15% menos de prótesis de rodilla y cadera que las pacientes no tratadas; si bien la combinación de estrógenos y progesterona no está asociada con mayor riesgo de artroplastia.

- Traumatismos

La OA puede aparecer después de un traumatismo articular, ya sea como efecto directo por lesión del cartílago articular, o secundariamente por alteraciones angulares secundarias y sobrecarga de las partes blandas ^[65]. De hecho en el estudio de Gelber y cols. ^[66] se aprecia un 7,9% más de incidencia de artrosis en pacientes que sufrieron traumatismos previos. Al igual ocurre con las lesiones del ligamento cruzado anterior no operadas y tras una meniscectomía total previa donde aumenta el riesgo un 14% de artrosis a 20 años ^[67-69].

- Deporte y Trabajo.

El uso repetido de las articulaciones está asociado con un incremento de la OA. El riesgo de desarrollar OA de rodillas era dos veces mayor en hombres con trabajos de transporte, con posiciones de rodillas y cuclillas que aquellos trabajos que no lo requerían.

Existe cierta evidencia que los corredores profesionales tienen mayor riesgo, como los jugadores de fútbol profesional. Los estudios epidemiológicos sugieren que, ni el corredor ocasional ni el que practica actividades deportivas diarias presentan mayor riesgo. Si bien es cierto que existe la posibilidad de que la combinación de una actividad mayor de lo normal asociada a una edad avanzada, o una alteración angular, puede favorecer la aparición de OA ^[70-72].

- Factores mecánicos

Aunque el fortalecimiento de los cuádriceps es uno de los pilares fundamentales para la rehabilitación de la rodilla, la relación de la fuerza muscular

con el desarrollo de OA no está del todo clara. La debilidad muscular y atrofia se han asociado con el desuso por el dolor articular. Varios estudios afirman que la debilidad muscular no sólo es el resultado del dolor sino que además aumenta el riesgo de lesión ósea ^[73]. Por otro lado, otro Sharma y cols. afirman que una gran potencia del cuádriceps en pacientes con laxitud, o una mala alineación, se asocian con mayor riesgo de progresión de OA ^[74,75].

- Densidad mineral Ósea (DMO)

Son varios estudios actuales los que demuestran una relación directa entre la Densidad mineral ósea y el riesgo de OA, observando que los pacientes con OA presentan cifras superiores de DMO, entre 3-8%. Si bien es cierto que esta observación bien podría deberse al aumento de las zonas con esclerosis subcondral desarrolladas en artrosis avanzada y no por un aumento patológico generalizado de la DMO ^[76].

- Raza

La prevalencia de OA y los diferentes grados de afectación varían según la raza y etnia. Diferentes estudios muestran una asociación directa en ambos factores, pues mujeres chinas presentan una mayor incidencia respecto a mujeres de raza blanca, al igual que en relación con las mujeres afroamericanas y las de raza blanca en Estados Unidos ^[77].

2.1.6 TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con OA son el control del dolor y la inflamación, mejorar la capacidad funcional de los pacientes como la calidad de vida, como inculcar a los pacientes la necesidad de su implicación en el tratamiento para su mejoría.

Pese a existir múltiples estudios sobre su manejo terapéutico, al igual que pasa en otras enfermedades, el diagnóstico inicial en las fases iniciales es de vital importancia, pues no sólo se trata de prevenir la progresión de la degeneración

precoz del cartílago, sino que se podrá iniciar el tratamiento más específico para cada paciente, de esta manera podemos evitar las molestias ocasionadas por la enfermedad.

En la actualidad el manejo terapéutico de la OA de rodilla se divide en cuatro tipos de tratamientos, cada uno de ellos tiene su indicación dentro de la OA, dependiendo del grado de OA que tengan los pacientes. A medida que el grado de OA sea peor según la clasificación de Kellgren y Lawrence serán más agresivos.

Dentro de los diferentes tratamientos vamos a desarrollar aquellos no quirúrgicos, pues el tratamiento quirúrgico se debe tener en cuenta cuando el estadio evolutivo de la enfermedad ha llegado a ciertos límites de degeneración, y por tanto la efectividad de los tratamientos no quirúrgicos actuales es muy limitada y no suponen un beneficio al paciente.

2.1.6.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Dentro de este apartado debemos tener en cuenta que la modificación del estilo de vida es uno de los más importantes en los estadios iniciales para prevenir una rápida progresión. Incluye la pérdida de peso, cambiar la actividad deportiva evitando deportes como correr o saltar, por la natación o el ciclismo ^[78-81]. En la medida de lo posible debería el paciente evitar actividades que empeoren su estado como evitar escaleras o posturas de rodillas y cuclillas. La realización de ejercicio físico mejora el balance articular y aumenta la flexibilidad de las rodillas además de fortalecer los diferentes grupos musculares. Si bien es cierto, como hemos mencionado con anterioridad unos músculos muy desarrollados pueden facilitar el deterioro articular en unas rodillas mal alineadas, el fortalecimiento de los cuádriceps mejora tanto la estabilidad articular como disminuye el dolor asociado ^[82,83]. Son los ejercicios de fortalecimiento muscular, tanto isométricos como isotónicos contra resistencia los que han mostrado más efectividad. También los ejercicios aeróbicos de bajo impacto son efectivos. Está claro que un ejercicio que desencadene dolor por muy indicado que esté debemos evitarlo, por lo que cada paciente puede desarrollar diferentes programas para fortalecer la musculatura ^[84,85].

Por otro lado además de perder peso mediante dieta y ejercicio controlado, una medida más para evitar la sobrecarga articular es el uso de bastones en fases agudas de dolor o la utilización de cuñas en los zapatos para evitar la sobrecarga de un determinado compartimento articular, interno o externo.

Otras medidas utilizadas son la aplicación de calor o frío en las rodillas para control del dolor o la inflamación articular, y aunque no existen muchos estudios en la literatura con evidencia científica, el uso de ortesis, debido a su bajo coste y fácil uso, se aplica en casos como alternativa en casos muy avanzados sin otras opciones terapéuticas, o en fases iniciales para mejorar la estabilidad articular o tratamiento de otras patologías. Existe el estudio llevado a cabo por Yonclas y cols. ^[86], donde se aprecia una mejoría clínica en aquellos pacientes con OA secundaria a un genu varo, que utilizaron rodilleras estabilizadoras en valgo respecto a una rodilleras normales de neopreno.

En los últimos años se están aplicando otras medidas físicas complementarias al tratamiento físico como son la utilización de TENS, los trabajos muestran cómo los pacientes mejoran la movilidad articular, la debilidad que presentaban y mejora del dolor asociado ^[87,88].

2.1.6.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En los últimos años son muchas las guías clínicas desarrolladas para el correcto uso de todos los fármacos de los que disponemos. De hecho, todos los tratamientos han sido valorados según su evidencia científica. La clasificación de los diferentes tratamientos de los que disponemos dependerá de su mecanismo de acción y lugar de acción. Existen fármacos que actúan sobre los síntomas, como los Analgésicos o los AINEs, también encontramos fármacos que actúan sobre el cartílago tratando de frenar la historia natural de la enfermedad, los SYSADOAs, y por último tratamientos locales intraarticulares como los corticoides y el Ácido Hialurónico (viscosuplementación) que tratan de mejorar la homeostasis de la articulación disminuyendo la degeneración de ésta ^[2].

Uno de los problemas comunes a todos los tratamientos es su efecto limitado a largo plazo, de hecho según los estudios revisados no existen estudios de efectividad a más de seis meses.

2.1.6.2.1 TRATAMIENTOS TÓPICOS

Una de las ventajas que tienen los tratamientos tópicos es que evitan los teóricos efectos secundarios de los fármacos vía oral. Los diferentes meta-análisis demuestran que en el caso de la capsaicina presenta mayor efectividad que el placebo, pero es menor comparada con los AINEs tópicos ^[89]. Por otro lado, la aplicación tópica de los AINEs es menos efectiva que la vía oral, incluso desde la primera semana ^[90,91]. La capsaicina estimula selectivamente las fibras amielínicas tipo C de las neuronas aferentes secretando sustancia P, que disminuye la sensación de dolor periférico ^[92].

2.1.6.2.2 ANALGÉSICOS

La principal indicación de los analgésicos es el control del dolor. Son el primer paso cuando las medidas previas no farmacológicas en pacientes con OA fracasan. Existen muchos medicamentos orales disponibles para el tratamiento de la OA. El Paracetamol es el fármaco de elección por la Asociación Americana de Reumatología (ACR) en todas sus guías clínicas. Según la revisión de la Cochrane es más efectivo que el placebo en el control del dolor. Entre sus efectos secundarios mencionar el riesgo gastrointestinal de sangrado o perforación en dosis superior a 2g, que aumenta si se combina con AINEs; la toxicidad hepática que, aunque rara, aumenta cuando la dosis es superior a 3-4 mg al día, siendo mayor en pacientes que consumen alcohol ^[93-95].

También se utilizan los opiáceos como el Tramadol o la mezcla de Tramadol y Acetomifeno. Su uso está indicado cuando el tratamiento previo no es efectivo o inapropiado. Se recomienda evitar su uso prolongado. Según los estudios disminuyen la intensidad de dolor, mejoran otros síntomas como la capacidad funcional. El problema que presentan es la mayor toxicidad que tienen en pacientes mayores, donde aumentan exponencialmente los efectos adversos y los pacientes se ven

obligados a abandonar el tratamiento por la sedación excesiva, confusión, estreñimiento y vómitos. Otros opiáceos mayores, como fentanilo, se han utilizado en pacientes con afectación moderada o severa de OA con mejoría en el dolor y capacidad funcional de los pacientes, aunque se recomienda su uso con restricciones dado los efectos adversos potenciales ^[96,97].

2.1.6.2.3 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Son los fármacos más utilizados para el tratamiento. El mecanismo de acción consiste en la interrupción de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la COX. En los años 90 se identificaron las isoformas COX-1 y 2. La COX-1 se expresa a nivel renal y gastrointestinal entre otros tejidos. La COX-2 es inducida en las articulaciones de pacientes con procesos inflamatorios. Los efectos adversos debidos a la estimulación COX-1 son gastritis y úlcera péptica; a nivel renal, nefritis intersticial e insuficiencia renal. Por otro lado presenta efecto antiagregante plaquetario de 24 horas de duración. Existen dos grupos según sean o no selectivos de la COX. En pacientes con OA la evidencia científica hasta ahora sugiere que los AINEs son superiores al Paracetamol en la mejora del dolor en pacientes con OA de rodilla y cadera. La mejora clínica es modesta con una duración de los estudios no superior a seis semanas; aunque en casos moderados o severos de dolor los AINEs son más efectivos. No existen diferencias clínicas entre los diferentes AINEs ^[98,99].

Es por esto que aparecieron los AINEs COX-2 selectivos para minimizar estos efectos secundarios. Entre los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) el prototipo es el Celecoxib. Si bien todos los fármacos de este tipo presentan efectos adversos cardiovasculares considerables, como infarto de miocardio. Una de las ventajas que presentan estos fármacos es la teórica menor afectación gastrointestinal, aunque la literatura refiere que no existe una clara diferencia clínica, si bien son menos los pacientes que tienen que abandonar el tratamiento por estos efectos adversos ^[3-6].

En el caso de los AINEs sobre todo en aquellos no selectivos además debemos tener en cuenta los efectos adversos que pueden presentar, como rash cutáneo o

reacciones de hipersensibilidad o asma; a nivel gastrointestinal, como dolor abdominal o sangrado; alteración de la función hepática, renal o afectación de la función hematopoyética por alteración de agregación plaquetaria y en caso de pacientes mayores alteración del sistema nervioso central; por lo que su uso no puede prolongarse ^[100].

Aunque el uso de Celecoxib ha mostrado un efecto beneficioso a medio plazo, teniendo en cuenta lo mencionado debemos evitar su uso en pacientes con enfermedades gastrointestinales, hepáticas, renales y en pacientes con tratamiento de anticoagulación.

2.1.6.2.4 FÁRMACOS DE ACCIÓN SINTOMÁTICA LENTA EN LA ARTROSIS (SYSADOA)

En los últimos años han aparecido varios fármacos utilizados inicialmente como suplementos nutricionales, que en la actualidad se denominan condroprotectores. Son los SYSADOAS que actúan interfiriendo los procesos patológicos degenerativos inhibiendo las enzimas catabólicas de la OA ^[7,8,101].

Pertenecen a este grupo:

- Sulfato de glucosamina: Aminoácido precursor de la unidad disacárida en los glucosaminos. Se sintetiza por los condrocitos, estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno. Presenta actividad antiinflamatoria ^[102].
- Condroitín sulfato: Elemento fundamental en la integridad de las fibras de colágeno, inhibe la degradación de las enzimas que degradan el cartílago en la OA. Presenta también efecto antiinflamatorio y disminuye la respuesta vascular a nivel sinovial y condral ^[7,101].
- Diacereina: Presenta efecto antiinflamatorio y analgésico. Estimula la producción de PGE2 e inhibe la secreción de IL-1 ^[103].

El uso de Glucosamina, Condroitín sulfato o Diacereina en OA ha sido muy controvertido debido a los resultados tan variados que han mostrado los ensayos clínicos. De hecho se ha cuestionado la metodología utilizada como su efecto en el

tiempo. Uno de los problemas observados es la diferencia obtenida en los ensayos dependiendo si han sido estudios financiados por las casas comerciales o no ^[101].

Al valorar la efectividad de los diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en el tratamiento de la OA, observamos como a medio plazo, 24 semanas, la combinación de diferentes SYSADOAS no presenta mejoría clínica significativa respecto a placebo, según los criterios de la OMERACT ^[7,8].

Si bien es cierto que presentan una buena tolerancia con mínimos efectos adversos graves, aunque la presencia de diarrea que llega a producir en el 42% de los pacientes tratados con Diacereina, es significativa, por lo que pueden presentar un pequeño beneficio en pacientes con OA.

2.1.6.2.5 OTROS TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

En la literatura se describen otros fármacos que pueden utilizarse en el manejo de los pacientes con OA. Faltan estudios, o poseen efectos adversos potentes que limitan su aplicación. La colchicina, que se utiliza como antiinflamatorio en pacientes con artropatía por cristales de pirofosfato cálcico dado que inhibe su producción, se aconseja su uso profilácticamente en pacientes con artropatía por cristales mal controlado con AINEs, siempre y cuando no presenten patología hepática o renal donde no se indicaría su uso ^[104].

Las tetraciclinas, doxiciclina, tienen un diferente efecto antiinflamatorio por un mecanismo diferente a su efecto antimicrobiano. Actúan inactivando las MMPs, sobre todo la colagenasa y gelatinasa. En animales ha demostrado como reduce la progresión de la OA. Entre los efectos adversos descritos están la alteración de la sensibilidad cutánea, gastrointestinales como náuseas, dispepsia y vaginitis. Los estudios muestran su escaso carácter beneficioso en cuanto a disminución de la progresión de la OA, además del dolor y funcionalidad que, junto a los efectos adversos, no se recomienda su uso en OA ^[23,105-107].

2.1.6.2.6 CORTICOIDES

La utilización de corticoides intraarticulares se realiza desde hace muchos años. Está indicada en pacientes con OA en una o varias articulaciones a pesar del uso

de AINEs o en pacientes en los que estén contraindicados ^[108,109]. Los corticoides actúan disminuyendo el catabolismo del cartílago y la formación de osteofitos, según estudios en animales, disminuyendo la actividad de los macrófagos sinoviales ^[110]. A largo plazo los corticoides no presentan un efecto significativo, aunque si bien es cierto su uso repetido durante al menos dos años podría estar indicado sin infiltrar más de cuatro veces al año. Presentan efecto beneficioso reduciendo el dolor y la inflamación articular a corto plazo, perdiendo eficacia a partir de las 13ª semana. Entre los riesgos que tienen, además de los debidos a los efectos secundarios de los corticoides, están el riesgo de infección o artritis por cristales, descrito en el 2-7% de los pacientes, por lo que debemos tener especial cuidado con la técnica de infiltración para minimizarlo ^[111,112].

2.1.6.2.7 VISCOSUPLEMENTACIÓN

El término de viscosuplementación se utilizó por primera vez en 1974 por Balazs para referirse a la terapia en la que se sustituye el líquido sinovial por la infiltración de Ácido Hialurónico intraarticular ^[113,114]. La viscosuplementación es una opción terapéutica intraarticular para el tratamiento de la osteoartritis basada en las propiedades fisiológicas del Ácido Hialurónico dentro de las articulaciones. El Ácido Hialurónico (AH) es una cadena de polisacáridos, constituida por unidades repetidas de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico. Son los sinoviocitos quienes lo sintetizan y secretan a la cavidad articular. Dentro de las propiedades descritas están el aumento de viscoelasticidad, los efectos antiinflamatorio, anabólico, analgésico y condroprotector. ^[115-117].

- Propiedades físicas.

El Ácido Hialurónico posee propiedades viscosas y elásticas, permite al líquido sinovial absorber el impacto durante los movimientos rápidos, mientras que actúa como lubricante durante los movimientos lentos ^[117]. La evaluación directa de la cinemática del AH es difícil.

- Efecto antiinflamatorio.

Tiene efecto sobre la función de los fagocitos, inhibiendo la fagocitosis, adherencia y la estimulación de la mitosis. Su administración produce un descenso de los mediadores de la inflamación como IL-1 β y MMPs ^[118,119].

- Efecto anabólico.

Parece además estimular la producción endógena de AH ^[120,121]. En la osteoartritis se produce un descenso de su concentración y de su densidad por menor tamaño de la molécula lo que se traduce en una alteración de las propiedades elásticas y una disminución del efecto filtro y barrera del líquido sinovial, que afecta a la nutrición del cartílago. La pérdida de lubricación del líquido aumentaría las fuerzas de tensión sobre el cartílago favoreciendo su degeneración. Es por esto que una teórica administración intraarticular contribuiría a la restauración de las propiedades del líquido sinovial, y a proteger del deterioro a la articulación artrósica.

- Efecto analgésico.

Se ha observado un efecto analgésico del AH mediante la inhibición de nociceptores mediado por la sustancia P ^[115,122].

Se han desarrollado toda una variedad de presentaciones dependiendo de la viscosidad del producto y la frecuencia de infiltraciones requeridas. El tratamiento varía de 3 a 5 infiltraciones espaciadas de 1 a 2 semanas, hasta las nuevas presentaciones que aumentando la concentración de la molécula se realizan mediante una única infiltración que se puede repetir cada 6 meses.

Entre los efectos secundarios descritos en la literatura debemos dividirlos en locales y sistémicos. La tasa varía significativamente según la literatura y los criterios del grupo investigador, siendo entre el 2 y el 10%. Las más frecuentes son a nivel local como eritema, inflamación y dolor, con una duración que no suele sobrepasar más de dos días. El mayor problema descrito a este nivel es la artritis postinfiltración reactiva, caracterizada por dolor, inflamación y rubor que aparecen entre el 1,5 y 7,2% de los pacientes. En algunos casos estas artritis presentan una leucocitosis en el líquido

articular similar a una artritis séptica aunque los cultivos fueron estériles, siendo descritos un 1% de casos de artritis séptica. A nivel sistémico se han descrito episodios de HTA 4%, Fatiga 1%, flebitis, taquiarritmias, amigdalitis y calambres en pantorrillas ^[9,10].

Esto hace que se pierda poder estadístico a la hora de analizar la eficacia de este tratamiento. Los diferentes estudios no muestran diferencias estadísticamente significativas entre las diferentes presentaciones. La evidencia muestra resultados dispares aunque sugiere un efecto potencial positivo en pacientes con OA a corto y medio plazo, presentando subgrupos una respuesta mayor, de hecho los pacientes llegan a presentar mejoría en torno al 20-30% en las escalas funcionales y dolor. Los diferentes meta-análisis llevados a cabo comparan la efectividad del AH con los AINEs, Corticoides y placebo. Presentan mayor efecto respecto al placebo y los demás tratamientos desde la semana 5 hasta la 13, siendo a partir de la semana 13 cuando disminuye su mejoría respecto a otros tratamientos. Los estudios a largo plazo, a partir de la semana 24, muestran una pérdida de efectividad clínica y evidencia de mejoría en cuanto a dolor y funcionalidad, y su efecto se iguala en torno a las 26 semanas ^[123-127].

2.2 PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS(PRGF)

La primera descripción que aparece en la literatura es la de “Pegamento biológico”, descrita por Matras y cols. en 1970 ^[128], como polímero biológico con fibrinógeno, trombina y calcio. Posteriormente en 1990 Gibble y Ness ^[129] introdujeron el término de “gel de fibrina autólogo”, mostrando sus propiedades hemostáticas y adhesivas. Fue posteriormente cuando se añadieron las plaquetas con los factores de crecimiento. Paralelamente se han intentado utilizar factores recombinantes, pero su alto coste de obtención, y que al ser un solo factor en ausencia de otros factores que modulan la respuesta celular y las elevadas dosis necesarias teóricamente han facilitado el desarrollo de los estudios con concentrados de plaquetas por ser más baratos, fáciles de obtener y coste-beneficio ^[11].

Las células de todos los tejidos del cuerpo humano están en un proceso continuo de renovación. Están embebidas en la matriz extracelular que participa activamente en el metabolismo celular y regulación del comportamiento de las células que están en contacto con ella. En esta matriz se encuentran las proteínas morfogenéticas y los Factores de Crecimiento.

Las plaquetas son esenciales durante las diferentes fases de cicatrización de los tejidos, tanto en la fase inflamatoria aguda como en la de proliferación celular y posterior remodelado ^[130,131]. No sólo a su participación activa en la hemostasia, sino también en su actividad quimiotáctica y sobre el crecimiento, morfogénesis y diferenciación celular ^[132].

El Plasma Rico en Factores de crecimiento es una nueva tecnología cuyo objetivo es la regeneración de los tejidos lesionados ^[133]. Fue a principios de 1990 cuando se realizó la primera descripción como pegamento biológico. A partir de esta década comenzaron a surgir diversos estudios, que tenían como objetivo el aprovechamiento de los efectos beneficiosos que brindaba este tipo celular en la reparación tisular, estimulando la investigación y el desarrollo en materia de medicina regenerativa [12,13,134-137].

2.2.1 REPARACIÓN Y REGENERACIÓN TISULAR

El organismo ante una agresión puede recuperarse de diferente manera.

- La **Reparación** de un tejido consiste en la restauración sin que se conserve su arquitectura original ni su función por lo que las propiedades físicas y mecánicas son diferentes a las originales.
- La **Regeneración tisular** es la obtención de un tejido restaurado cuyas propiedades son indistinguibles del tejido original.

Por tanto, el objetivo es la regeneración de los tejidos lesionados y no solo la reparación. Cómo lo podemos conseguir, ésta es la cuestión. El éxito es estimular los mecanismos de regeneración tisular para promover la migración, proliferación y diferenciación de las células. Deben interactuar multitud de elementos; desde

diversos componentes celulares, hasta diversas proteínas, metabolitos y electrolitos, todos ellos englobados dentro de un ambiente adecuado.

En el proceso de reparación tisular participan diversas etapas que incluyen la angiogénesis, la proliferación tisular y el depósito de matriz extracelular. Los procesos de remodelación y maduración se combinan con las sollicitaciones mecánicas a las que está sometido el tendón o el ligamento en cuestión ^[13].

El proceso de reparación tisular se basa en una compleja cascada de eventos biológicos controlados por una larga lista de factores de crecimiento y proteínas con actividad biológica. La acción espacio-temporal de este conjunto de mediadores sobre la zona tisular dañada regula los mecanismos y fases que gobiernan la reparación y regeneración tisular. A lo largo de este proceso, otro conjunto de factores regulará el equilibrio dinámico entre estimulación e inhibición de la proliferación celular así como de la angiogénesis y de la formación de la matriz extracelular ^[138].

2.2.2 PLAQUETAS

Las plaquetas se forman en elevado número provenientes de los megacariocitos, que son células poliploides que se diferencian en la médula ósea. Las plaquetas circulan por sangre periférica durante 7-10 días hasta su destrucción. La tasa normal se sitúa entre 150000 y 400000 plaquetas/ μ litros de sangre. La primera función atribuida a las plaquetas fue su papel hemostático, donde impiden la pérdida de sangre en las zonas de lesión vascular. Para ello, se adhieren, agregan y forman una superficie pro-coagulante que conducen a la generación de trombina y rápida formación del coágulo de fibrina ^[132,139].

Además, en estudios posteriores se ha observado cómo las plaquetas expresan y liberan sustancias que promueven la reparación de los tejidos, han demostrado ser capaces de liberar ciertas sustancias que juegan un papel vital en la reparación tisular, mediando en procesos como la angiogénesis, la inflamación y la respuesta inmunológica. Aunque sean células anucleadas poseen en su interior lisosomas que les permiten la síntesis de factores tisulares e IL. Existe una relación de las plaquetas

sobre funciones biológicas como la movilización, adhesión, proliferación, supervivencia, activación y diferenciación, no sólo de las células madre mesenquimales sino de diferentes tipos celulares humanos^[140].

- **FUNCIONES PLAQUETARIAS**

Las plaquetas son células sanguíneas de tamaño pequeño cuya principal misión es garantizar la interrupción del sangrado al producirse lesiones vasculares. Dicho mecanismo utiliza las propiedades adhesivas de las plaquetas ante una lesión^[141,142]. La forma que tienen las plaquetas es discoide cuando están en reposo pero experimentan cambios morfológicos tras una activación con estímulos solubles como el ADP o la trombina^[143].

Las plaquetas sanguíneas contienen diferentes tipos de gránulos, denominados alfa y Densos, con diferentes funciones. Una vez activadas las plaquetas, su contenido es liberado por un proceso de exocitosis mediante la formación de vesículas que en contacto con la matriz extracelular se liberan. Estos gránulos constituyen el lugar de almacenamiento de proteínas biológicamente activas^[139]. Las plaquetas una vez activadas secretan hasta el 95% de las proteínas presintetizadas en una hora. Posteriormente a la descarga inicial las plaquetas sintetizan y secretan más factores durante varios días más de su vida útil^[11]. Las actividades beneficiosas relacionadas con la actividad plaquetaria, son debidas principalmente a las sustancias que éstas son capaces de almacenar en el interior de su citoplasma.

De esta forma, las plaquetas son capaces de liberar metabolitos activos mediante difusión a través de la membrana. Al mismo tiempo, pueden sufrir un proceso de activación celular, el cual conlleva una fuente catalizadora para la generación de trombina, al igual que para la generación de partículas procoagulantes^[144].

- **CONTENIDO PLAQUETARIO**

- Gránulos α

Por el contenido de estos gránulos de múltiples proteínas de vital importancia funcional, son los más importantes de todos. Es mejor clasificar las partículas contenidas según su funcionalidad, de este modo nos encontramos con proteínas adhesivas (fibrinógeno, fibronectina, vitronectina) que participan directamente en la formación y la consolidación del trombo; proteínas mitógenas (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante, vascular, fibroblástico, epidérmico e insulínico) que estimulan la quimiotaxis y la proliferación-maduración celular, y fibrinolíticas (plasminógeno activador-inhibidor tipo I) entre otras. Al mismo tiempo, en su interior también encontramos proteoglicanos, como las diversas isoformas del condroitín sulfato, citoquinas con actividad proinflamatoria, y otras muchas sustancias que juegan sus papeles en diversos procesos vitales (TABLA 2.5) ^[144-147].

Por otro lado se encuentra también la glicoproteína CD40L que cuando se une a su receptor, CD40, una vez activado permite la inflamación e integración de otros productos como las IL que estimulan la respuesta inflamatoria inicial.

El contenido granular se vierte en el área de la lesión e iniciará ciertas funciones plaquetarias. En los gránulos alfa se localizan toda una serie de factores de crecimiento (PDGF, TGF, PF4, IGF, HGF, VEGF...) que como se comentaba previamente participan en los procesos de proliferación, migración y/o diferenciación de distintos tipos celulares durante la reparación tisular ^[140,148].

- Gránulos densos

Las sustancias contenidas en su interior, una vez liberadas, participan principalmente en la agregación plaquetaria. Además promueven la migración y proliferación celular y el tono vascular entre otros efectos. Entre las sustancias que se albergan en su interior cabe destacar Calcio, Magnesio, adenosina, serotonina e histamina por sus efectos vasculares y pro- anti- inflamatorios ^[149,150].

○ Gránulos lisosomales

Los gránulos lisosomales contienen enzimas catabólicas como la catepsina D y

| Tabla 2.5. Contenido gránulos α plaquetarios y funciones plaquetarias asociadas. | | |
|---|--|---|
| Categoría | Proteína | Función |
| Adhesión plaquetaria | Factor von Willebrand, Fg, Fibronectina, Trombospondina-1, Laminina-8, Vitronectina, P-Selectina | Interacción celular, Hemostasia y composición MEC |
| Factores de Crecimiento | PDGF, TGF- β 1,- β 2, EGF,IGF-1,VEGF,FGF- β , HGF,BMP-2,-4,-6,CTGF,NGF | Quimiotaxis, proliferación y diferenciación celular, formación ósea e interacción celular |
| Coagulación | Factor V/Va, XI, multimerina, proteína S, HPM-Kininógeno, anti-Trombina III, TFPI | Formación y regulación trombina |
| Proteínas antibacterianas | Trombocidina | Propiedades fungicida y bactericida |
| Glicoproteínas membrana | α II β 3, α β 3, GPIb, PECAM-1, componentes membrana plasmática, receptores CD40L, factor tisular, P-selectina TLT-1 | Agregación plaquetaria y adhesión, endocitosis proteínas, interacción leucocitos |
| Fibrinólisis | Plasminógeno, PAI-I, uPA, α 2-antiplasmina, glicoproteína-rica Histidina, TAFI, α 2-macroglobulina | Producción plasminógeno y modulación vascular |
| Citoquinas | IL-1,IL-8,IL-6,MCP-3, MIP-1 α , RANTES, ENA-78, angioproteína-1,IGF-BP3, PF4, β -TG, proteína básica plaquetaria, osteonectina, osteocalcina, sialoproteína ósea, HMGB-1, FasL, LIGHT, TRAIL, NAP-2 | Regulación angiogénesis, remodelado vascular, interacción celular, formación ósea. |
| Proteasas y antiproteasas | TIMPS (1-4), MMP1,-2,-4,-9, ADAMTS13, TACE, α 1-antitripsina, Factor inhibidor FIX, Proteasas nexina -2, inhibidor CI | Angiogénesis, remodelado vascular, regulación coagulación y comportamiento celular |
| Otras | Condroitin-sulfato4, Albumina, Ig, Semaforina3A | |

E, y la elastasa entre otros.

○ Síntesis de otros metabolitos activos

Las plaquetas tienen una gran relación con la síntesis de eicosanoides, procedentes del ácido araquidónico liberado desde la membrana fosfolipídica. El tromboxano A₂. Es un potente vasoconstrictor, además de estar relacionado con los procesos de reparación vascular. Otros metabolitos que cabe destacar son la esfingosina-1-fosfato por su actividad mitogénica, y el factor de activación

plaquetario como mediador del arresto y activación de los leucocitos en las células endoteliales y en la adherencia plaquetaria ^[151,152].

- Generación de trombina:

Forma parte de la activación de la protrombina en trombina mediante proceso Ca^{2+} dependiente. Fundamental en el mecanismo hemostático.

2.2.3 FACTORES DE CRECIMIENTO

Los factores de crecimiento son sustancias de naturaleza polipeptídica, solubles y difusibles, que regulan la mitogénesis, quimiotaxis, diferenciación celular, metabolismo y fenotipo de numerosos tipos de células ^[11,144,153]. Éstos proporcionan las señales iniciales para la activación de las células integrantes de los tejidos que los rodean. Como respuesta a las señales que proporcionan estas moléculas, las células locales y las infiltradas sufren cambios en la proliferación, diferenciación y síntesis de proteínas con distintas funciones biológicas. Todos estos fenómenos, en conjunto, definen el proceso que se conoce como activación celular.

Estas proteínas actúan de forma autocrina y/o paracrina. Afectan al comportamiento celular uniéndose a receptores específicos situados en las membranas de las células. No todos los fenotipos celulares tienen los mismos receptores, por tanto, el efecto de los factores de crecimiento no será el mismo en todos los tejidos ni en todas las situaciones ^[154].

Son muchos los factores de crecimientos descubiertos, una de las primeras referencias que aparecen sobre los tipos y clasificación es la descrita por Canalis y cols. en 1988 ^[155]. De esta forma, encontramos el factor de crecimiento transformante ($\text{TGF-}\beta$), factor de crecimiento derivado del hueso (BDGF), factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) que son sintetizados por células esqueléticas. El factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (αFGF y βFGF) han sido aislados de la matriz ósea. Del mismo modo el IGF-I y el βFGF son sintetizados por tejidos cartilagosos, al igual que las interleuquinas tipo I (IL-I). El factor de necrosis tumoral ($\text{TNF-}\alpha$), los

factores de crecimiento derivados de los macrófagos y el PDGF son sintetizados por células sanguíneas. Estudios posteriores, han mostrado como estos factores y muchos otros son sintetizados por muy diversos tipos celulares, como macrófagos, células epiteliales o linfocitos^[156].

Estos factores de crecimiento, junto con algún otro que veremos posteriormente, han sido descritos como piezas clave en la reparación de diversos tejidos (reparación de fracturas, lesiones musculares y tendinosas, cirugía maxilofacial, cirugía plástica, cicatrización de heridas y úlceras, cirugía ocular,...)^[14,132,157-160].

En un principio se pudo reconocer la presencia de al menos cuatro factores de crecimiento en las plaquetas: el PDGF en sus homodímeros AA y BB, el TGF- β 1 y 2 y el IGF-I, aunque posteriormente se ha ido comprobando la presencia de otros^[161,162].

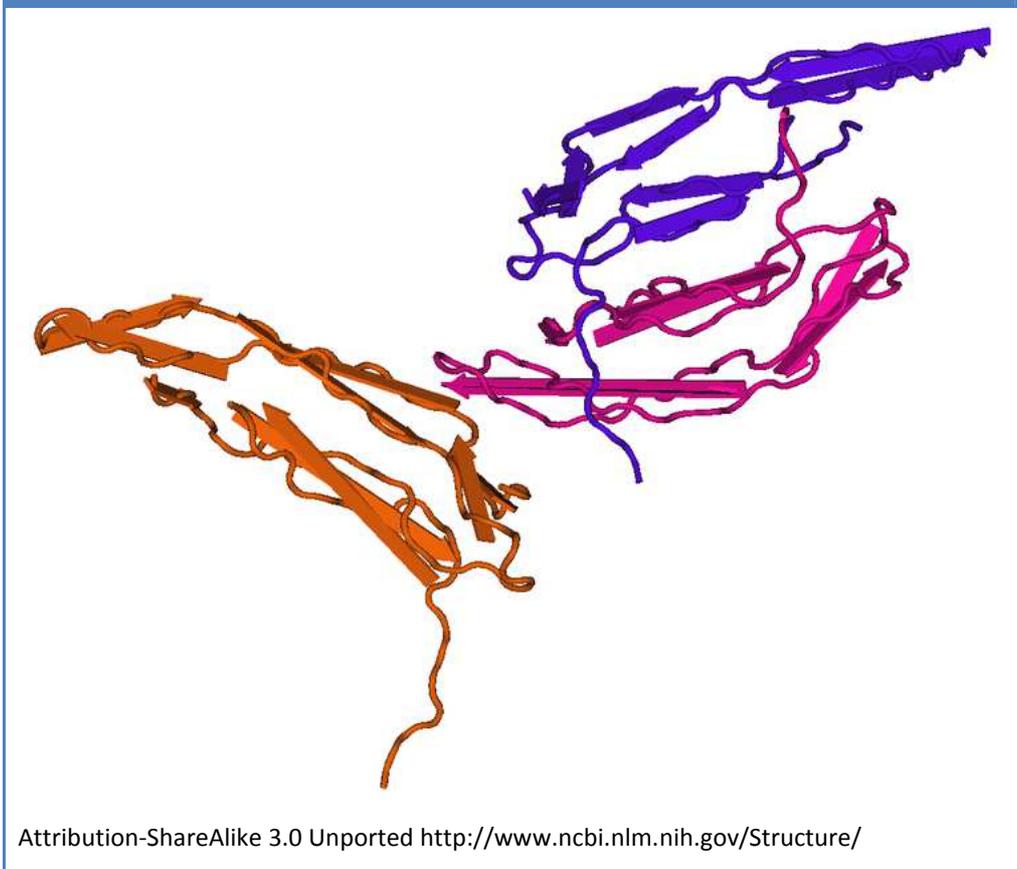
Durante el estudio de los diferentes factores de crecimiento y sus funciones se han observado acciones dispares e incluso opuestas, esto se debe a que su acción va a depender claramente del microambiente donde se encuentren. Por ejemplo, TGF- β es estimulador de los fibroblastos y producción de colágeno I y III. Además estimula las células progenitoras osteoblásticas, la síntesis de colágeno del hueso, e induce la apoptosis de osteoclastos. Por otro lado, también inhibe los eventos tardíos en el proceso de diferenciación final de los propios osteoblastos, los nódulos óseos y disminuye la expresión génica de la formación ósea asociada. Incluso una sobreexpresión de TGF- β puede producir un descenso en la curación muscular al promover la formación de cicatriz fibrosa^[140,163,164].

2.2.3.1 FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS (PDGF)

Fue el primer factor descubierto en plaquetas, su nombre se debe a que fue identificado por primera vez en las plaquetas, en los gránulos alfa donde son almacenados, aunque también puede ser encontrado en los macrófagos, células endoteliales, monocitos, macrófagos, fibroblastos y en la matriz ósea^[129,165-167].

Es un polipéptido de naturaleza catiónica que permanece estable hasta alcanzar temperaturas próximas a los 100° C. El peso molecular es de 30,000 Daltons [168-170]. Tiene una estructura dimérica formada por dos cadenas de aminoácidos llamadas A y B, con una similitud estructural entre ellas de un 60%. Sus isoformas, que pueden presentarse en tres combinaciones (AA, BB y AB), ejercen su función sobre las células diana mediante la unión a dos receptores tirosina-kinasa. El receptor α permite la unión de ambas cadenas mientras el β únicamente lo permite a la cadena B [171].

Figura 2.1. Estructura tridimensional del PDGF-Bb.



Las acciones más importantes descritas son la estimulación de una respuesta mitogénica, y exclusivamente el β , además una estimulación de la quimiotaxis. Estos factores también están relacionados con el efecto favorecedor sobre la angiogénesis, induciendo a las células endoteliales a la formación de nuevos capilares. También existen evidencias de que estos factores de crecimiento estimulan la proliferación de células mesenquimales indiferenciadas: “stem cells” [171].

Una de las células que expresan receptores para PDGF son los condrocitos articulares. Se acepta que esta sustancia es mitógena para los condrocitos articulares normales, cultivados y reimplantados, y que este efecto disminuye con la edad ^[175-177]. La administración intraarticular en ratas de PDGF-BB (una de sus tres isoformas conocidas) tiene como consecuencia un aumento transitorio y precoz de la actividad osteogénica en las capas profundas del cartílago articular ^[175]. A nivel articular parece que favorece la producción de algunos componentes de la matriz extracelular, aunque no del colágeno, a la vez que previene el proceso de maduración endocondral ^[176,177].

También estimula la resorción ósea mediante el incremento en el número de osteoclastos, los cuales pueden incrementar la velocidad del remodelado óseo. La síntesis local de PDGF está regulada por otros factores de crecimiento como puede ser el TGF- β ^[178,179].

La concentración media obtenida es de 117,5ng/ml para la isoforma $\alpha\beta$, y 9,9 ng/ml para la $\beta\beta$. In vivo, el PDGF en concentraciones de 20-100 μg ha demostrado su capacidad de incrementar la formación de hueso ectópico y la actividad de la fosfatasa alcalina, usando matriz de hueso desmineralizada como transportador en ratas. Su aplicación local también ha estimulado la cicatrización ósea ^[180-182].

El PDGF es un mitógeno que induce la proliferación, a menudo asociado con el fibrinógeno de las células así como su migración. Por el contrario TGF-B1 es inhibidor de la proliferación, participando en la diferenciación mediante el p38 y las proteínas Smad. La capacidad de inducir síntesis de VEGF por parte de las células tisulares puede favorecer la angiogénesis y la regulación del sistema vascular ^[183-185].

2.2.3.2 FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE (TGF)

Su nombre se debe a que el primer lugar donde se identificó fue en tejidos tumorales, aunque posteriormente se ha englobado dentro de la familia de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) ^[186,187]. El TGF- β presenta tres isoformas diferentes, posee una estructura dimérica formada por dos subunidades de 112 aminoácidos unidas por puentes disulfuro, con un peso molecular total de 25000

Daltons ^[188,189]. El TGF- β 1 se encuentra principalmente en plaquetas, linfocitos y neutrófilos; mientras el β 2 en extractos óseos, plaquetas, linfocitos y neutrófilos ^[190,191]. Los niveles de TGF- β pueden modificarse por cambios en su síntesis y actividad, y ésta es regulada por diferentes hormonas y factores ^[155,187].

Es un factor especialmente pleiotrópico, su actividad depende de numerosos factores como la concentración, presencia de otros factores de crecimiento, fenotipo celular,... Entre sus principales acciones está la producción de matriz extracelular, mejora la actividad proliferativa de los fibroblastos, estimula la síntesis de Colágeno tipo I y fibronectina e induce los depósitos de matriz ósea. Por otro lado inhibe la resorción ósea mediada por osteoclastos. Estimula la condrogénesis y disminuye el catabolismo mediado por IL-1 ^[192]. Favorece la formación de hueso mediante la ampliación del ratio de "stem cells". Otro papel que se le atribuye, es la inhibición de la formación de osteoclastos y por lo tanto inhibe la resorción ósea. Sobre este tejido también se ha observado un efecto de estimulación directa sobre la síntesis de colágeno ^[171,178,191].

In vivo, la aplicación exógena de TGF- β en fracturas experimentales, resultó en un incremento del tamaño del callo y en la mejoría de algunos parámetros biomecánicos ^[193]. Del mismo modo, también se ha observado cómo este factor fracasó en la inducción de la formación y regeneración de hueso en otros estudios ^[194,195]. El empleo conjunto de TGF- β y PDGF ha mostrado efectos positivos en la formación de nuevo hueso, cuando se ha empleado matriz desmineralizada en pequeños animales. Sin embargo, poco es sabido sobre la capacidad del PRP, al cual se le atribuye un incremento de los niveles en esos polipéptidos, para favorecer la nueva formación de hueso cuando se combina con injertos óseos ^[132].

A nivel del cartílago articular, actúan como sustancias reguladoras del crecimiento celular y de la síntesis de algunos componentes de la matriz extracelular, que se secretan por los condrocitos como moléculas inactivas, que deben ser disociadas antes de su activación funcional. Muchas de sus acciones las ejercen regulando la acción de otros factores tróficos o sobre las interleucinas. Por ejemplo, inhibe la acción de IL-1 y la expresión de su receptor, aumenta la síntesis de TIMPs y

colágeno tipo II ^[196,197]. Es un potente mitógeno para los condrocitos articulares humanos, y sus tres isoformas (TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3) tienen potencialidades proliferativas semejantes ^[198-201]. Algunos autores, han sugerido que las acciones del TGF- β sobre los condrocitos estarían en relación con su estado de diferenciación, hecho que no ha podido ser demostrado.

Su presencia en el líquido sinovial ha sido demostrada al igual que en el propio cartílago articular a niveles elevados ^[198,202].

2.2.3.3 FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF)

Se trata de un polipéptido relacionado estructuralmente con los mitógenos "heparin binding". Sus efectos biológicos son mediados por receptores de superficie de alta afinidad con actividad tirosina-kinasa. La familia de los factores de crecimiento ligados a heparina incluye 9 proteínas, de FGF-1 a FGF-9. La FGF-2, presente en plaquetas, contribuye a la angiogénesis en el tejido granulado estimulando la infiltración y proliferación de células endoteliales ^[203,204].

Sobre la matriz extracelular, el FGF posee efectos ambivalentes ya que favorece la síntesis de sus componentes y de moléculas degradantes ^[176]. Así, estimula la síntesis de proteoglicanos a la vez que suprime la síntesis de condroitín-6-sulfato ^[205]. Por otra parte, potencia la acción de la IL-1, induce la expresión de su receptor y favorece la expresión de colagenasa-3 en líneas celulares de condrosarcoma ^[197,206].

2.2.3.4 FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF)

El IGF existe en dos isoformas, I y II. En la mayoría de las especies animales, el IGF-I es más común, mientras que en la humana. el que aparece en mayor concentración es el tipo II. Sin embargo, se ha referenciado como el tipo I tiene un efecto tres veces mayor sobre determinados tejidos ^[178]. Su concentración media en el PRP es de 84,2ng/ml.

Su síntesis ha sido localizada en el hígado, desde donde es liberado al torrente sanguíneo, y es capturado por las plaquetas mediante un mecanismo de endocitosis, para posteriormente ser almacenado por los gránulos alfa ^[207].

Es quimiotáctico de fibroblastos. Estimula la síntesis de proteoglicanos, colágeno tipo II e integrinas que evitan la destrucción de la matriz extracelular, además de favorecer la adhesión de los condrocitos a la fibronectina y al colágeno II. Mejora la formación ósea mediante la proliferación y diferenciación de osteoblastos ^[208-210].

La capacidad de los condrocitos de respuesta al IGF disminuye con la edad ^[192].

2.2.3.5 FACTOR DE CRECIMIENTO EPITELIAL (EGF)

Se descubrió inicialmente en las glándulas salivares en 1962, siendo el primer factor de crecimiento identificado. Su principal acción es su efecto estimulador sobre la epitelización, promueve la cicatrización de la piel por estimulación directa de los queratinocitos, teniendo también importantes efectos sobre los fibroblastos y las células musculares lisas. También se caracteriza por su participación activa en la angiogénesis ^[211].

A nivel de los condrocitos, se ha observado que aumenta la síntesis de ADN in vitro de forma edad-dependiente. Sobre la matriz extracelular, puede tanto favorecer como inhibir la síntesis de proteoglicanos. Al menos en los condrocitos de la placa de crecimiento, es posible que actúe potenciando otros factores como la IGF-1, mientras que sus efectos son contrarrestados por otros como el TGF- β ^[197,212-214].

2.2.3.6 FACTOR DE CRECIMIENTO NEUROTROFICO (NGF)

Las neurotrofinas constituyen una familia de factores de crecimiento que ejercen sus funciones principalmente sobre algunas poblaciones específicas de neuronas y, posiblemente sobre algunos tipos de tejidos no nerviosos. Las neurotrofinas actúan por medio de de dos tipos de receptores, los de alta afinidad y los de baja afinidad ^[215-218].

2.2.3.7 FACTOR DE CRECIMIENTO HEPATOCÍTICO (HGF)

Se describió inicialmente en 1992 como mitógeno para los hepatocitos. Se trata de una proteína multifuncional presente en los gránulos alfa plaquetarios. Su acción sobre los condrocitos y macrófagos no está muy clara, pues estudios recientes afirman por un lado que aumenta la síntesis de proteoglicanos^[219], lo que facilita la remodelación del cartílago, mientras que, por otro lado, induce la proteína quimioattractiva de macrófagos (MCP-I) favoreciendo la inflamación^[220].

2.2.3.8 FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF)

Se aisló en los años 70 identificándose como mediador de la permeabilidad vascular. Actúa sobre receptores tirosina-quinasa situados en las células endoteliales. Proporciona un estímulo angiogénico potente y prolongado, teniendo efectos sinérgicos con el FGF^[204]. Se encarga de la migración y mitosis del endotelio vascular, quimiotaxis de macrófagos y granulocitos. Según estudios posteriores en situaciones de hipoxia y sobrecarga mecánica, como la artrosis, aumenta su expresión en condrocitos^[221-223].

2.2.4 PLASMA RICO EN PLAQUETAS

2.2.4.1 TÉCNICA DE PREPARACIÓN

En 1994, Tayapongsak y cols. aplicaron por primera vez la innovadora idea del material adhesivo de fibrina autólogo para favorecer la integración de injertos óseos en la reconstrucción de defectos mandibulares^[134]. En el estudio se muestra como produjeron su adhesivo de fibrina en un laboratorio sanguíneo, al separar una unidad de sangre entera en dos componentes, uno de células rojas y otra fracción de plasma para su empleo como crioprecipitado sobre las 2-3 semanas siguientes. Éste fue descongelado durante un período de 24 horas para obtener un concentrado final rico en fibrinógeno. En su estudio, el descenso en el tiempo de cicatrización fue atribuido a la capacidad de osteoconducción brindada por las células

osteocompetentes del injerto, apoyadas por la red de fibrina desarrollada por el adhesivo de fibrina ^[134,224]. Posteriormente hay estudios que remarcan la importancia de la red de fibrina que se forma con la presencia de factores de crecimiento en el coágulo ^[225,226].

Ante las diferencias observadas dependiendo de la técnica empleada para obtener este plasma, Anitua planteó la posibilidad de dependiendo de la forma de preparación se podía obtener un contenido adicional de factores de crecimiento que potenciaran la capacidad de reparación ^[171].

El plasma rico en plaquetas ha sido definido como, el volumen de plasma autólogo que tiene una concentración plaquetaria superior a la normal ^[178]. En la bibliografía podemos encontrar como sinónimos al PRP: PRP-gel, gel plaquetario, coágulo plaquetario o plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) ^[132]. Uno de los problemas que se plantean es la incorrecta denominación de los diferentes productos pues presentan diferente preparación y concentración de factores y otras células. Esto hace que a la hora de comparar resultados exista disparidad de resultados. El PRP es una sustancia con un importante contenido en citoquinas, factores de crecimiento y otros elementos (catecolaminas, serotonina, iones calcio, ATP, albúmina, fibrinógeno, osteonectina, osteocalcina, factores de coagulación, entre otros) ^[227,2285].

Ha sido en estos últimos años cuando se ha establecido una diferenciación entre PRP y PRGF, al considerar que en este último, además de existir un incremento de la concentración plaquetaria, debe coexistir una ausencia de glóbulos blancos y una confirmación cualitativa y cuantitativa de los principales factores de crecimiento conocidos; obteniéndose también un incremento con respecto a los valores en plasma ^[12]. Esta nomenclatura, confiere una nueva importancia al plasma como fuente de factores de crecimiento de origen plasmático, con importancia similar a las plaquetas.

Aunque queda claro que los PRP en general son un concentrado de plaquetas, no está claro a día de hoy cuál debe ser la concentración ideal o mínima de plaquetas

que deben alcanzar estos preparados; no existen datos definitivos ni concretos [228-231].

Son pocos los estudios que hacen referencia a una teórica concentración ideal, siendo una concentración de 1.000.000 plaquetas/ μ l, a partir de la cual podría observarse una cicatrización tisular acelerada; teniendo en cuenta que el promedio normal de plaquetas en sangre periférica es de aproximadamente 200.000 plaquetas/ μ l [224,232,233]. De hecho la Cruz Roja considera PRP una concentración mínima de 200.000 plaquetas/ μ l [234].

Lo mismo sucede con la concentración de factores de crecimiento, que sabiendo que debe ser significativamente más elevada que la encontrada en sangre, algún trabajo ha descrito que para alguna de estas citoquinas (PDGF y TGF- β), las concentraciones obtenidas fueron de entre 10 y 25 veces más que en plasma normal [235]. Al mismo tiempo, el PRP contiene también diversas proteínas en suspensión, a parte de los factores de crecimiento plasmáticos, que juegan un papel importante en el proceso de reparación/regeneración tisular, entre las que destacan el fibrinógeno, la fibronectina y la vitronectina. Éstas ayudan a la adhesión de células y de otras moléculas útiles para la conducción celular, actuando como “matriz” base para la reparación tisular, hecho muy evidente en el tejido óseo y conectivo [236-238].

En los últimos años, se han empleado diversos procesos para la obtención de estos concentrados plaquetarios para su posterior aplicación local. Se diseñaron varios métodos desde, procedimientos estándar de aféresis celular de bancos sanguíneos, preparaciones a partir de “buffy coat”, y a partir de métodos de tubo mediante la separación en centrífuga [161].

Durante los últimos años son muchos los sistemas comercializados, más de 20, para la obtención de PRP, con el objetivo de concentrar mayor cantidad y calidad de producto, teniendo en cuenta entre otros parámetros el contenido celular (densidad plaquetaria), grado de contaminación por células blancas, activación plaquetaria mediante contenido de factores de crecimiento (mediante el empleo de inmunoensayos específicos) [161,239]. Con el propósito de conocer cuál es el apropiado se han realizado diferentes estudios.

Zimmermann y cols. observaron como el método que conseguía un mejor concentrado plaquetario era mediante métodos de aféresis plaquetaria, observando una mayor concentración plaquetaria sin contaminación por otros tipos celulares, con diferencias significativas con respecto a los métodos de tubo. No pasó así con la concentración de factores de crecimiento, pues la liberación de éstos fue relacionada con la activación plaquetaria y el grado de contaminación con células blancas. No obstante, y a pesar de la diferencias existentes entre los diversos métodos, en todos ellos se observaron concentraciones celulares y de factores muy superiores a los normales, por lo que consideraba la preparación por tubo como un método válido para el empleo perioperatorio, siempre y cuando no pasarán más de 6 horas desde la extracción sanguínea hasta su aplicación (siempre bajo manipulación estéril). Por otro lado quiso valorar los efectos que tendría el almacenamiento de este concentrado plaquetario activado bajo condiciones estables (5 días a 22º C), concluyendo que estas proteínas no se mantienen estables en plasma durante su almacenaje.

Del mismo modo, el estudio llevado a cabo por Appel ^[240], también tuvo como objetivo el comparar tres sistemas diferentes de preparación de concentrados plaquetarios, dos de ellos comerciales cuya separación era por aféresis, y un tercero, en un laboratorio mediante un procedimiento rutinario de transfusión. La conclusión obtenida, al igual que en el caso anterior, señaló una mayor concentración de los métodos comerciales frente al otro, pero que todos ellos lograban concentrados de mayor calidad que los encontrados en plasma normal.

Desde el punto de vista práctico por los medios a disposición y clínicamente, el método más viable para obtener la fracción de plasma más rica para su posterior activación y aplicación, es la técnica de diferenciación en tubo. A la hora de fraccionar esta sangre entera, se acude a métodos de centrifugación donde, en función de cada autor, se aplican unos tiempos y unas revoluciones determinadas con el objetivo de separar esta porción de plasma. De este modo, encontramos protocolos en que realizan un único proceso de centrifugación a 460 giros durante 8 minutos ^[132,240], 160 giros durante 6 minutos en humano ^[171], 400 giros durante 7 minutos en conejo ^[241], mientras otros autores realizan un primer centrifugado a altas revoluciones: 1650

giros durante 10 minutos ^[161], 4100 giros durante 15 minutos en humano ^[241], 1400 giros o bajas revoluciones 160 giros durante 20 minutos ^[232,242]; para, tras una primera separación y selección de las fracciones sanguíneas, realizar un segundo proceso de centrifugado de la fracción donde se engloba el PRP: 730 giros durante 15 minutos, 300 giros 6 minutos en humano, 400 giros 15 minutos, 600 giros en un tiempo global de 20 a 30 minutos ^[161,232,242].

Como hemos mencionado antes existen más de 20 productos comercializados, identificados como PRP o similares (TABLA 2.6).

| Tabla 2.6. Características diferentes Sistemas de preparación PRP. | | | | | | | |
|---|----------------|--------------|--------|-------------|-------------------------|------------|-----------------------|
| Sistema de PRP | Volumen sangre | centrifugado | Tiempo | Volumen PRP | Concentración plaquetas | Leucocitos | Activador |
| ACP-DS (Arthrex) | 9 ml | simple | 5min | 3ml | x2-3 | NO | ninguno |
| Fibrinet (Cascade) | 9-18ml | simple | 6min | 4-9ml | x1-1,5 | NO | CaCl ₂ |
| GPS (Biomet) | 27-110ml | simple | 15min | 3-12ml | x3-8 | SI | AT/ CaCl ₂ |
| Magellan (Medtronic) | 30-60ml | doble | 4-6min | 6ml | x3-7 | SI | CaCl ₂ |
| PRGF-Endoret (BTI) | 9-72ml | simple | 8min | 4-32ml | x2-3 | NO | CaCl ₂ |
| SmartPrep (Harvest tech) | 20-120ml | doble | 14min | 3-20ml | x4-6 | SI | BT/ CaCl ₂ |
| CaCl ₂ : Cloruro Cálxico; AT: Trombina autóloga; BT: Trombina bovina | | | | | | | |

Ante dicha variabilidad se han realizado diferentes estudios buscando cuales son los que presentan mayor concentración tanto de plaquetas como de factores. En el estudio realizado por Weibrich y cols. se compararon “Platelet-Rich-in-Growth-Factors kit” (PRGF kit; BTI Biotechnology) y “The Platelet Concentrate Collection System” (PCCS; 3i/Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL) ^[231]. Las principales diferencias entre los dos métodos son los tiempos de centrifugación. En el PCCS se extrae un mayor volumen de sangre (60 ml) y es sometido a dos períodos de centrifugación (1º.- 3,75 minutos a 3000 rpm y la 2º.- 13 minutos a 3000 rpm). En el caso del PRGF kit se extraen tres tubos de 5 ml y son sometidos a una centrifugación de 8 minutos a 1800 rpm. El producto final obtenido con el PCCS presentó una mayor concentración plaquetaria, y por tanto, mayores niveles de factores de crecimiento. Es sabido que los niveles de factores de crecimiento en las preparaciones de PRP pueden variar según las concentraciones obtenidas de plaquetas y leucocitos. Los resultados del presente estudio confirmaron que, las bajas concentraciones de

leucocitos obtenidas con el PRGF kit resultaron en unos bajos niveles de PDGF-AB; además las bajas concentraciones de plaquetas obtenidas con ese mismo método dieron lugar a unos bajos niveles de TGF- β 1 (Tabla 2.7).

| Tabla 2.7. Rango de resultados obtenidos por el PCCS y el PRGF kit. | | | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------|
| | Sangre Entera | | PRP | | | |
| | Plaquetas 10^3 (cel/ μ l) | Leucocitos 10^3 (cel/ μ l) | Plaquetas 10^3 (cel/ μ l) | Leucocitos 10^3 (cel/ μ l) | TGF- β 1 (ng/ml) | PDGF (ng/ml) |
| PCCS kit | | | 1641,8 \pm 426,8 | 14,2 \pm 7,5 | 289,5 \pm 94,6 | 156,7 \pm 61,9 |
| PRGF kit | 274,2 \pm 54,1 | 6,9 \pm 2,1 | 513,6 \pm 139,5 | 0,06 \pm 0,11 | 73,3 \pm 25,6 | 47 \pm 21,5 |

En el año 2007, Wehling y cols. publicaron en su artículo las concentraciones de diferentes citoquinas, cuantificadas a partir de un suero obtenido mediante el kit: Orthokine® BioLab. De este estudio se observa cómo existe una gran variabilidad en la concentración de citoquinas entre individuos ^[243].

Existen otros sistemas (GPS II-III, Biomet® Biologics, LLC) que pueden llegar a concentraciones de plaquetas entre 6 y 9 veces superiores pudiendo concentrar entre el 92 y 96,4% de todas las plaquetas. El inconveniente que presentan estos sistemas es que presentan concentraciones significativas tanto de glóbulos rojos como leucocitos en PRP que se asocia a una reacción inflamatoria precoz y activación de enzimas proteolíticas ^[244].

Respecto a los métodos manuales de obtención de PRP se han publicado diferentes protocolos en función de las especies objeto de estudio y del número de centrifugaciones. De este modo encontramos los siguientes protocolos descritos (Tablas 2.8 y 2.9).

De Vasconcelos y cols. ^[246] realizaron dos pasos de centrifugación para la obtención de PRP en la especie canina. Tras la primera centrifugación, la porción correspondiente al plasma pobre en plaquetas (PPP) era desechada y el resto del contenido se centrifuga de nuevo durante un período más prolongado. Con este protocolo obtuvieron un incremento del 320% en la concentración plaquetaria. Casati

y cols. en su estudio ^[247], realizaron también 2 centrifugaciones: la primera a 1200 rpm durante 10 minutos y la segunda a 1200 rpm durante 15 minutos, obteniendo resultados similares a los del caso anterior, un incremento del 320% en la concentración plaquetaria (148.520 plaquetas/ μ l en sangre entera y 460.350 plaquetas/ μ l en PRP).

| Tabla 2.8. Colección de protocolos descritos para la obtención de PRP-PRGF. | | | | | | | |
|---|---------|----------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Autor | Especie | Método | Protocolo centrifugación | | Plaquetas en sangre periférica (cel/ μ l) | Plaquetas en PRP (cel/ μ l) | TGF- β 1 en PRP (ng/ml) |
| | | | 1 ^a | 2 ^a | | | |
| Weibrich ⁽¹⁾ | Humana | PCCS Kit | 3000 rpm 3,75 minutos | 3000 rpm 13 minutos | 274200 \pm 54050 | 1641800 \pm 426820 | 289,85 \pm 94,6 |
| Anitua ⁽¹⁾ | Humana | PRGF Kit | 1800 rpm 8 minutos | - | 274200 \pm 54050 | 513630 \pm 139470 | 73,3 \pm 25,6 |
| Ouyang Xiang-Ying y Qiao Jing ⁽¹⁾ | Humana | Manual | 1220 rpm 15 minutos | 3600 rpm 15 minutos | 240900 | 1300000 | - |
| Sánchez y cols. | Humana | PRGF System II | 460 g 8 minutos | - | 142000 a 379000 | 421000 a 1314000 | 74,99 \pm 27,48 |
| Okuda y cols. ⁽¹⁾ | Humana | Manual | 2400 rpm 10 minutos | 3600 rpm 15 minutos | 257000 (*) \pm 46000 | 709000 \pm 216000 | 126,2 |
| De Vasconcelos Gurgel y cols. | Canina | Manual | 200 g 10 minutos | 200 g 15 minutos | 148250 | 460350 | - |
| Carmona y cols. | Caballo | Manual | 120 g 5 minutos | 240 g 5 minutos | - | 250 x 10 ⁸ \pm 71,8 x 10 ⁸ | 12,515 \pm 2,443 |
| Grageda y cols. ⁽²⁾ [242] | Ovina | HSPP Kit | - | - | 261500 \pm 118700 | 588700 \pm 358000 | - |
| Aghaloo y cols. | Conejo | Manual | 215 g (1500 rpm) 10 minutos | 863 g (3000 rpm) 10 minutos | 144000 | 1050000 | - |

(*) En este caso, el valor referenciado corresponde a la concentración de plaquetas en plasma no concentrado.(1) Los autores indicados no expresan la velocidad de centrifugación en fuerza centrífuga relativa (g).(2)En este artículo se indica que se utiliza una doble centrifugación, pero no referencian tiempos ni g-rpm.

En otras especies, como el conejo y la especie equina también se obtuvieron fracciones de PRP por medio de protocolos de dos centrifugaciones en sus estudios piloto, obteniendo incrementos en las concentraciones plaquetarias y de TGF- β 1

[248,249]. En la especie humana se han referenciado diversos protocolos para la obtención de estos concentrados ricos en factores de crecimiento. Ouyang y cols. emplearon un protocolo de doble centrifugación obteniendo valores de plaquetas en el PRP entorno al 539% con respecto a los encontrados en sangre periférica [147]. Del mismo modo, Okuda y cols. [236] también describieron un protocolo de dos centrifugaciones obteniendo incrementos significativos de la concentración plaquetaria (300% aproximadamente) y de TGF- β 1 (350% aproximadamente) en el concentrado plasmático de plaquetas y factores de crecimiento.

Por otro lado continuando los estudios iniciados por Anitua, Sánchez [13], mediante la utilización del sistema PRGF System II®, utilizando una única centrifugación, también obtuvieron unos resultados similares, tanto en concentración plaquetaria, como de TGF- β 1. Del mismo modo, prestaron especial atención a la presencia de glóbulos blancos, cuyos valores estuvieron por debajo de los límites de detección. Este hecho es resaltado por dichos autores al afirmar que la presencia de leucocitos en estas fracciones plasmáticas induce efectos inflamatorios en los tejidos en los que son aplicados.

Para la obtención del PRP existen diferentes sistemas o protocolos. Existen más de 20 sistemas actualmente en el mercado, esto hace que se obtengan productos sensiblemente diferentes, y por tanto que no se pueda llegar a ninguna conclusión respecto a la mayor o menor eficacia de unos respecto a otros [140,231,250]. De hecho la nomenclatura es variable, encontrando en las referencias concentrados de plaquetas, plasma plaquetario, preparación rica en factores de crecimiento, colágeno PRP, matriz de fibrina rica en plaquetas o compuesto de colágeno plaquetario. También varía el método de recolección, la preparación, o la forma de administración. Es por ello que es muy difícil llegar a conclusiones en los diferentes trabajos que intentar comparar los diferentes métodos, acordando eso sí que al ser diferentes productos pueden dar resultados que pudieran ser diferentes.

El PRGF-Endoret [134] es el producto resultante de muchos años de investigación, valorando los diferentes protocolos de centrifugaciones y obtención de la fracción rica de plasma. Es el conjunto de formulaciones con actividad terapéutica

que obtienen de la sangre del paciente y sigue un mismo protocolo de elaboración. El PRGF es un producto 100% autólogo y biocompatible.

Tabla 2.9: Protocolos referenciados para la obtención del PRP.

| Autores | Publicado | Especie | Centrifugación | | | | | |
|-------------------|-----------|---------|----------------|----|-----|-------|------|----|
| | | | 1ª | | 2ª | | 3ª | |
| | | | g/m | t | g/m | t | g/m | t |
| Marx y cols. | 1998 | Humana | 1400 | 20 | 600 | 20-30 | - | - |
| Anitua | 1999 | Humana | 160 | 6 | - | - | - | - |
| Zimmerman y cols. | 2001 | Humana | 1650 | 10 | 730 | 15 | - | - |
| Sánchez y cols. | 2003 | Oveja | 460 | 8 | - | - | - | - |
| Oyama y cols. | 2004 | Humana | 160 | 20 | 400 | 15 | - | - |
| Anitua y cols. | 2004 | Oveja | 460 | 8 | - | - | - | - |
| Guillén y cols. | 2005 | Conejo | 400 | 7 | - | - | - | - |
| | 2005 | Humana | 4100 | 15 | 300 | 6 | 4000 | 15 |

Referencias: g/m: giros por minuto; t: tiempo total en minutos.

El PRGF se elabora a partir de pequeños volúmenes de sangre del paciente (20 cc). No se trata de un concentrado plaquetario sino que se obtiene tras una sola etapa de centrifugación. No contiene elementos leucocitarios sino un plasma rico en plaquetas. Las células de la serie blanca y en especial los leucocitos contienen citoquinas proinflamatorias y expresan metaloproteasas (MMP-8 y 9) capaces de degradar la matriz extracelular. La activación del PRGF se realiza con una dosis estándar de cloruro cálcico de forma que se aprovecha la propia trombina del paciente, no empleando en ningún caso trombina bovina, lo que evita riesgos de bioseguridad. Presenta una concentración de plaquetas 2 a 3 veces superior a la fisiológica, que es la concentración óptima, puesto que dosis inferiores serían sub-terapéuticas y concentraciones superiores no inducen efectos superiores e incluso ejercen acciones inhibitorias ^[142,254].

2.2.4.2 ACTIVACIÓN DEL PLASMA

Al igual que se emplean diversos modos para la obtención de estos concentrados plaquetarios, también se encuentran diversos protocolos o técnicas de activación. De esta forma podemos dividir estas técnicas en tres principalmente:

- Congelación y descongelación

Los procesos de congelación y descongelación del concentrado plaquetario fueron los primeros en llevarse a cabo obteniendo muy buenos resultados. De este modo, se logra el lisado celular permitiendo la liberación de su contenido en el sobrenadante. Mediante este método pudieron demostrar cómo obtenían concentraciones entorno a tres veces mayores de lo normal en el sobrenadante de PDGF ^[161,228].

El mayor problema de esta técnica, es el tiempo que se requiere para su activación, impidiendo en muchas ocasiones su aplicación in vivo en los procedimientos clínicos.

- Adición de otras sustancias

La adición de cloruro cálcico y trombina bovina ha sido ampliamente referenciada en la bibliografía como modo para desencadenar la activación plaquetaria. De esta forma, existen autores que han empleado ambas sustancias de forma conjunta ^[232] o por separado, únicamente trombina bovina ^[252] o cloruro cálcico ^[13,132,253].

Aunque la trombina bovina ha sido usada por algunos autores ^[231,252,254], su aplicación in vivo, hoy en día está contraindicada debido al riesgo potencial que ha mostrado su aplicación de desarrollar coagulopatías, debido a la formación de anticuerpos que induzcan una deficiencia en el Factor V de coagulación ^[255]. Como consecuencia de este problema, ha surgido como posible alternativa el empleo de trombina recombinante humana

Por todo lo anteriormente expuesto, en la actividad clínica actual el proceso que mayormente se está realizando es la adición de cloruro cálcico 22.8 mM en un

incubado a 37 ° C en porcentajes muy variables, que oscilan desde un 4 a un 14% del volumen total del sobrenadante ^[132,232].

- Sonicación

Guillén y cols. ^[241] introdujeron un nuevo método para liberar el contenido de los gránulos intraplaquetarios, por medio del cual el concentrado plaquetario era sonificado (tres pulsos de 10 segundos) para un posterior centrifugado a 10000 giros durante 20 minutos a 4º C. De este modo se obtiene un precipitado, que será desechado, y un sobrenadante que es el que cual posee en suspensión los factores plaquetarios.

2.2.4.3 APLICACIÓN CLÍNICA

Desde que se comenzara con el estudio del PRP, su aplicación ha sido realizada en múltiples sectores que abarcan desde el campo experimental, tanto en estudios in vitro como in vivo, así como en la aplicación clínica diaria. Su aplicación ha perseguido tanto el promover la reparación y cicatrización de diversos como apoyo a otras terapias primarias como coadyuvante y enriquecimiento de diversos medios de cultivo, entre otros ^[132,252,254,256].

La primera descripción que se realizó fue a principios de 1990, como pegamento de fibrina biológico, como biomaterial con propiedades hemostáticas y adhesivas, ya que producen una activación local de la cascada de la coagulación. Una vez que la cascada está activada, una elevada concentración de plaquetas, presente en esta fracción plasmática, se adhiere a la superficie dañada. De este modo, la activación y degranulación de dichas plaquetas produce la liberación de más sustancias hemostáticas ^[257].

Obviamente cuando hablamos de las propiedades del plasma rico en plaquetas y por tanto de factores de crecimiento, es difícil distinguir a qué se debe cada una de las propiedades descritas en la literatura. Las funciones vienen descritas en la Tabla 2.5. Por ejemplo se afirma que los PRP favorecen la angiogénesis en estudios con defectos óseos en animales y que por tanto ayuda a la consolidación de éstos. No

obstante, con el paso de los años, esta primera aplicación fue abriendo las puertas a sucesivas aplicaciones en otros campos terapéuticos, donde destaca actualmente la medicina regenerativa tisular.

La aplicación del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) ha sido estudiada en hueso, en músculos, en cartílago, en tendones y ligamentos y en piel con diversos artículos sobre su uso en úlceras cutáneas y heridas crónicas [12,137,138,171,253,258-263]. De hecho una de las primeras aplicaciones publicada en 1987 fue en el campo de la cirugía cardiaca [264]. Además de los efectos mitogénicos, diferenciadores y angiogénicos del PRGF, las plaquetas y algunos de los productos expresados por las mismas presentan efectos antibacterianos contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* e incluso antiinflamatorios mediados por el bloqueo de la proteína MCP-1 y la generación de lipoxina A4. Esto podría ser causa de los menores niveles de inflamación que presentan los pacientes, y manifiesten una menor sensación de dolor en su recuperación funcional [136,265].

2.2.4.3.1 CIRUGÍA ORTOPÉDICA

En los últimos años son muchos los artículos publicados en relación a la aplicación de esta tecnología en este campo, donde el objetivo de los pacientes es la pronta recuperación del nivel previo a una lesión. La aplicación del PRP se ha extendido desde la cirugía de columna, fracturas y sus complicaciones, lesiones de partes blandas,...

El PRP se ha empleado en pacientes sometidos a fusiones vertebrales, mostrando su aplicación una mayor capacidad de regeneración ósea alrededor de los implantes de titanio. Se piensa que este efecto es debido a que la liberación de factores de crecimiento por las plaquetas tiene un efecto quimiotáctico y mitogénico sobre las células mesenquimales ("stem cells") y osteoblastos, acelerando la cicatrización ósea [224].

Paralelamente al desarrollo en cirugía máxilofacial, en cirugía ortopédica se ha desarrollado su capacidad osteogénica para asociados a diversas sustancias, como coadyuvantes en la reparación de defectos óseos o en la neoformación de este tejido.

Este es el caso de Kovács y cols. ^[266], quienes realizaban una evaluación histomorfométrica y densitométrica de los efectos del PRP utilizado junto a Fosfato β -tricálcico (β -TCP), sustancia utilizada para la sustitución de hueso. Los resultados de dicho estudio indicaban que la adición del PRP al β -TCP aceleraba la remodelación, mejoraba la efectividad y los resultados del tejido, que resultaba de una calidad similar a la de hueso autólogo ^[267].

En la misma línea, Hauschild y cols. ^[268] publicaron la resolución de un caso clínico utilizando una combinación de β -TCP y PRP. En este caso clínico, se observó como la combinación de estos dos productos, en la realización de una panartrodesis tarsal, evidenciaba un mayor incremento en la densidad ósea en el sitio del injerto comparado con el hueso adyacente, así como una pérdida completa de la estructura granular, lo que indica una biodegradación del injerto y formación de nuevo hueso. Los autores concluyeron que la adición de la matriz, gracias a la presencia de factores de crecimiento en el PRP, favorecía los procesos de revascularización, y por lo tanto la síntesis de colágeno y regeneración ósea por la estimulación de fibroblastos, médula ósea y células osteoprecursoras ^[224]. Una de las principales indicaciones es el tratamiento de pseudoartrosis de fracturas, donde se aprecia una tasa de curación completa y reducción del tiempo de curación ^[261].

Existen estudios sobre la aplicación del PRP activado como coadyuvante a un tratamiento rutinario de una lesión en cartílago articular, causada por un fallo de osificación endondral. Los resultados obtenidos marcaron una rápida mejoría clínica con una buena reparación del cartílago articular, valorada bajo imágenes radiológicas y de resonancia magnética. De esta forma, se abría también un nuevo campo de aplicación del PRP en la reparación de lesiones condrales ^[15,240]. Estudios de diferentes grupos han mostrado cómo la aplicación articular de plasma rico en factores de crecimiento presenta mejores resultados clínicos en pacientes con degeneración artrósica, cuando se comparan con las tratadas con Ácido Hialurónico o en su propia evolución clínica ^[137,269-273]. Estudios experimentales muestran como el PRGF estimula la producción de AH en células sinoviales con la estimulación de IL-1 β ,

mientras que no se afectan las metaloproteasas, es decir favorece la homeostasis del líquido articular sin afectar a la angiogénesis ^[274].

La aplicación en este tipo de lesiones y el efecto de los factores de crecimiento en la reparación de estos tejidos es ampliamente conocida, al igual que su influencia en todas las fases: inflamación, proliferación celular y remodelación tisular. Recientes trabajos, muestran resultados esperanzadores como tratamiento en lesiones de ligamento cruzado, rotura de tendón de Aquiles y roturas musculares ^[14,275].

Uno de los campos donde más se ha desarrollado la aplicación de PRP ha sido la afectación tendinosa, especialmente las lesiones del tendón de Aquiles. Sánchez y cols. ^[13,16], en sus estudios, valoraron la aplicación de PRP autólogo en las roturas del tendón de Aquiles, podría suponer un acortamiento en el tiempo de recuperación funcional de esta patología; al observar cómo estos pacientes volvían a sus respectivas actividades deportivas de una forma precoz. En este caso, la hipótesis que se barajó fue que la baja capacidad de reparación de los tendones de forma natural se debía al reducido aporte sanguíneo recibido por éstos; por ello, el incremento de la capacidad angiogénica aportado por el PRP resultaba de gran ayuda para acelerar su cicatrización y reparación funcional.

El preparado de plasma rico en factores de crecimiento contiene una mezcla de mediadores que participan en la reparación natural, e incluyen el TGF- β 1, PDGF, VEGF, EGF, HGF e IGF-I. Estos y otros muchos factores han sido identificados como copartícipes en los procesos de curación tendinosa y es por ello que el uso de PRP se ha propuesto como una estrategia para la mejora de la respuesta celular a las lesiones del tendón y en particular a la calidad de dicha reparación. Estudios *in vitro* han observado como concentraciones superiores de PRGF tras varios días de cultivo aumentaban la proliferación de fibroblastos y tenocitos, aumentaba la actividad angiogénica por mayor concentración de HGF y VEGF, aumento de la secreción de AH por sinoviocitos y por el contrario a mayor concentración se apreciaba una menor formación de colágeno tipo I mediado por el TGF- β 1 ^[276].

Los preparados autólogos de plaquetas han demostrado el potencial de modificación de la historia natural de curación de tendones y ligamentos. Su efecto

mediador sobre el microambiente y el efecto inicial sobre la respuesta inflamatoria de las plaquetas, caracterizada por la migración de neutrófilos, monocitos y macrófagos bajo las indicaciones del FC, parecen ayudar a la regeneración de tejidos que de otra manera tendrían un bajo potencial de curación, incluido su potencial de restauración de sus propiedades biomecánicas a una forma similar a los tendones y ligamentos normales ^[132,277-279]. Por otro lado existen evidencias de un efecto inhibitorio sobre ciertas citoquinas proinflamatorias que puede sumarse al hecho que no existe una respuesta de curación temprana promovida por la IL-1 ya que no hay una activación de macrófagos ^[280].

En el caso específico del injerto de ligamento cruzado anterior, PDGF, FGF-1 y algunos subtipos de TGF son responsables de la aceleración del proceso de curación tisular, así como el incremento de la tensión del injerto ^[275,281].

El trabajo de De Mos y cols. mostraron que el PRP estimulaba la proliferación y producción de colágeno en cultivos de tenocitos humanos ^[282]. Schnabel y cols. mostraron un aumento de los colágenos de tipo I y III en tendones flexores de caballo con el uso de plasma rico en factores de crecimiento, confirmándolo in vivo el estudio de Kajikawa y cols. ^[283,284].

El grupo de Anitua evaluó los efectos del PRGF en tenocitos humanos mediante cultivo en tenocitos en sobrenadante rico en factores y la inclusión de las células en un coágulo de PRGF simulando una estrategia de ingeniería tisular. En ambos el PRGF estimuló muy significativamente la proliferación celular y dio lugar a la expresión paracrina de dos factores de crecimiento relevantes en tendones como son VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y el HGF (factor de crecimiento hepatocítico). El VEGF es un potente agente angiogénico mientras HGF es un agente anti-fibrótico ^[285,286]. Los estudios en animales mostraron que la utilización de PRGF aumentaba la densidad celular y la neovascularización sin que se observaran efectos secundarios ni fibrosis. El estudio en rupturas de Aquiles en deportistas demostró que el uso de PRGF favorecía una precoz movilidad, reincorporación deportiva sin asociar mayores problemas de herida ^[13,287].

Una de las cuestiones planteadas es la calidad de la cicatrización de los tejidos,

en el caso de tendones la fuerza obtenida. Varios estudios muestran que la presencia de TGF-1, TGF-2, TGF-3 influenciaban directamente sobre el injerto de forma que incrementaban la resistencia de fuerzas en un 65%. En animales se conseguía un incremento de la resistencia del 30% en defectos de 3mm.^[288,289] Por otro lado se valoraba la reparación de los tendones del manguito rotador^[290].

En este sentido otros muchos estudios, tanto en animales como en humanos han analizado los efectos sobre los tendones y ligamentos, confirmando su efecto beneficioso, mediante el incremento de colágeno y la síntesis de fibroblastos, que favorecía una rápida curación en fases tempranas y retensados de ligamentos en lesiones parciales^[291-294]. Por su parte Foster y cols.^[295] mencionan en su publicación una serie presentada en el congreso internacional de la ISAKOS en 2009 por Cugat en la aplicación sobre ligamento lateral interno en futbolistas con una reducción del 27% del tiempo de recuperación.

Aunque los principales estudios relacionados con la aplicación de los PRP se han realizado sobre todo centrados en la rodilla existen cada vez más estudios que valoran su aplicación en cirugías del manguito de los rotadores, de hecho estudios como el de Randilla y cols.^[296] muestra diferencias significativas a los dos años de seguimiento en cuanto el dolor y la función.

Por otro lado existen muchos estudios que valoran la aplicación de PRP en procesos crónicos de partes blandas. En casos de tendinopatías rotulianas sin roturas los estudios muestran una mejoría funcional a los seis meses de tratamiento mediante PRP^[295,297]. Estudios en tendinopatías crónicas también han sido tratados con buenos resultados según diferentes trabajos con tasas de reducción del dolor de más del 90%^[140,295,298-302].

Por el contrario al mismo tiempo que se obtenían estos esperanzadores resultados, otros autores cuestionaban los efectos beneficiosos por los resultados obtenidos en sus estudios. De Vos, Nin o Silva y cols. afirman que el uso de plasma rico en factores de crecimiento no altera en cirugías reconstructivas de ligamento cruzado anterior los resultados^[303-305]. Puede que aunque sean correctos los resultados obtenidos, éstos pueden diferir respecto a los previos mencionados, por

realizarse con diferentes PRP y administración ^[278]. Por ejemplo, en el estudio de De Vos únicamente se aplica una única infiltración de PRP en casos de tendinopatías crónicas, mientras que el trabajo de Silva o Nin valoran clínicamente y radiológicamente el estado del injerto de LCA a los 3 meses y al año respectivamente.

2.2.4.3.2 CIRUGÍA MAXILOFACIAL

El uso más extendido del PRP activado ha sido en cirugía maxilofacial. La primera aplicación clínica del PRP autólogo gelificado fue por Whitman y cols. ^[254], que lo empleó en cirugía reconstructiva oral y maxilofacial en los procedimientos relacionados con la osteointegración de los implantes de titanio. Poco después, Marx evaluó el efecto del PRP autólogo asociado a injertos de hueso esponjoso autólogo durante la reconstrucción de defectos mandibulares, obteniendo unos resultados satisfactorios atribuyéndole al PRP un importante efecto osteoconductor ^[224]. Se ha cuestionado en estudios posteriores la capacidad de los concentrados plaquetarios de suplir directamente los factores de crecimiento, estimulando la migración y maduración de subpoblaciones de células mesenquimales existentes en sangre periférica ^[240].

Existen evidencias sustanciales de que la regeneración ósea puede ser mejorada por la aplicación de un concentrado de plaquetas autólogas embebidas en coágulo de fibrina en el lecho de extracción de piezas dentarias y alrededor de los implantes. De forma alternativa, se han intentado tratamientos con derivado de proteínas morfogenéticas óseas y otros factores de crecimiento ^[132,306,307]. El uso de PRP en reconstrucción maxilofacial y en terapias de regeneración periodontal, fue uno de los campos pioneros en los que se llevó a cabo su aplicación. En los últimos años ha recibido una importante atención, demostrándose en diversos estudios cómo la aplicación de PRP favorece el incremento en la formación y densidad del hueso, tanto cortical como alveolar ^[224,229,254,308].

Existen estudios en la literatura que muestran una mayor integridad de los implantes por la presencia de una densidad ósea mayor y precoz en biopsias realizadas tras la aplicación de estos concentrados plaquetarios junto a los implantes

dentales, es decir, presencia de mayor osteointegración ^[171,309-311]. Sin embargo, en contraposición a éstos, se pueden citar también algunos estudios en los cuales no se observaron cambios significativos en la cicatrización ósea al utilizar esta sustancia ^[308,312,313]. Jensen y cols. ^[312] muestran cómo, a pesar de elevadas concentraciones de plaquetas (1.884.000 plaquetas/ μ l), no se observaba un incremento en la regeneración ósea al combinar un injerto óseo con PRP para la cobertura de un defecto óseo.

Anitua ^[171] publicó en sus conclusiones que, tras el uso de PRP autólogo en las zonas de extracción de piezas dentarias, había logrado la epitelización completa de la zona en el 100% de los casos, siendo significativamente mejor en las áreas tratadas con PRP que en las no tratadas. Del mismo modo que la cantidad y calidad de la regeneración ósea de la zona era significativamente mejor. Al mismo tiempo Marx y cols. realizaron estudios en tejido óseo obteniendo unos resultados exitosos en la reconstrucción de segmentos mandibulares utilizando PRP, al realizar una evaluación de la densidad ósea mediante un análisis radiológico cualitativo ^[224]. Estudios posteriores evaluaron la capacidad osteogénica del plasma rico en factores de crecimiento. Oyama y cols. revelaron que el PRP puede acelerar la osteogénesis de una forma más intensa que la resorción ósea, al menos, durante la fase de remodelación dentro de los 6 meses después de la cirugía; mostrando cómo el PDGF estimulaba la replicación de los osteoblastos ^[242]. Este estudio surgió como contraposición al realizado por Schmitz y Hollinger ^[230], quienes pusieron en duda los efectos del PRP debido al efecto inhibitorio que sobre las células osteoblásticas realizaba el PDGF cuando era liberado de una forma continua, incrementando así la resorción ósea.

2.2.4.3.3 OFTALMOLOGÍA

Un novedoso uso potencial es en la reparación de la retina. Se ha observado como la aplicación de PRP en pacientes con úlceras maculares respondieron de forma significativamente positiva a la aplicación de PRP autólogo alcanzando un elevado porcentaje de resolución anatómica ^[314].

A nivel ocular también se han publicado trabajos que estudian la relación entre el PRP y la estimulación de la reparación de la córnea a través del estímulo sobre las células fibroblásticas y queratinocitos. Alio y cols. propusieron la utilización del PRP con el objetivo de mejorar la clínica de pacientes con queratoconjuntivitis seca. En su ensayo, 18 pacientes con ojo seco sintomático fueron tratados con la aplicación de PRP tópico, observándose una mejora significativa de la sintomatología en el 89% de los pacientes ^[315,316].

2.2.4.3.4 CIRUGÍA PLÁSTICA

Los preparados plaquetarios son especialmente útiles en cirugía plástica y reconstructiva, para la reconstrucción de pacientes con pérdidas de piel y tejidos blandos, a causa de accidentes o patologías crónicas. Valbonesi y cols. mediante la utilización de gel de plaquetas con fibrina obtuvieron una reducción en el número de infecciones significativamente y en el tiempo de estancia hospitalaria ^[157].

Su aplicación también está mostrando su efectividad a la hora de frenar el sangrado capilar en los colgajos quirúrgicos, como el edema secundario, que se emplean en la cirugía cosmética (estiramientos “lifting” de piel, cuello, labios,...) ^[317].

2.2.4.3.5 OTRAS APLICACIONES

Desde principios de los 90, se propone a los factores derivados de plaquetas para el control de las úlceras cutáneas recalcitrantes, observándose cómo promovían la formación de tejido granulomatoso en las fases iniciales de la cicatrización ^[318]. Varios estudios posteriores valoraron la efectividad en pacientes diabéticos, dónde como es sabido existe una afectación vascular periférica severa y neuropatía asociada, y dónde el riesgo de infecciones es mayor. Los resultados mostraron además del 100% de curaciones disminuyendo el tiempo de curación, confirmaban la reducción de la tasa de infecciones ^[260,319].

Posteriormente existen estudios que muestran cómo mejora la resolución de úlceras dérmicas o problemas derivados del pie diabético con una influencia positiva ^[259,320-322]. Cabe destacar el estudio llevado a cabo por Anitua ^[138], dónde se observa

cómo a las 8 semanas de tratamiento de este tipo de úlceras con PRP, el porcentaje de superficie curada en el grupo tratado con PRP fue significativamente mayor que en el grupo control. Un 73% frente a un 21.4% ($P < 0.05$).

Paralelamente a todos los trabajos tanto clínicos como experimentales que se están realizando con el PRP activado, también hemos de significar los estudios in vitro que se están llevando a cabo, con el objetivo de mejorar y potenciar la reparación-regeneración tisular.

Hoy en día, se está empezando a emplear como medio de cultivo o coadyuvante a otros medios de cultivo. De este modo, se han observado estudios donde la aplicación de esta sustancia ha traído consigo una mayor diferenciación celular en cultivos tridimensionales de condrocitos humanos y leporinos ^[241].

En la misma línea, también se ha podido demostrar cómo el PRP es capaz de estimular la expresión de proteoglicanos, como el condroitín sulfato, en cultivos celulares de monocitos humanos ^[252]. Esta estimulación, aunque puede estar implicada en los procesos fisiológicos normales, también puede conllevar implicaciones en los procesos patológicos.

Del mismo modo, también es motivo de estudio las interacciones existentes entre los factores de crecimiento contenidos en el PRP con diversas proteínas que intervienen en los diversos procesos de inflamación y reparación tisular. Se ha aplicado especial interés en las relaciones existentes en la modulación de sus actividades por la PGE2 y la IL-1 [323].

También el sistema nervioso periférico ha sido sometido a pequeños estudios con estos concentrados plasmáticos. De este modo, Farrag y cols. empleando roedores como modelo animal, observaron que la adición de PRP y fibrina a la sutura de un nervio, mejoraba los resultados de regeneración, mostrando que estos concentrados también poseían efectos neurotrópicos ^[323].

Una de las líneas de investigación es la posibilidad de mantener el mayor tiempo posible los factores en el lugar de implantación, para evitar la liberación brusca de factores y así controlar su liberación. El transportador o ("scaffold") es una red tridimensional formada por fibrina cuya obtención es posible simplemente

controlando el proceso de activación plaquetaria. Es por esto que se ha desarrollado la “scaffold-like PRGF” que puede ser la mejor opción ^[12]. Estos transportadores son biocompatibles, no citotóxicos y no inmunogénicos. De este modo se consigue una liberación más controlada de los factores de crecimiento. Se está intentando combinar con otros biomateriales, tanto naturales como sintéticos, como por ejemplo colágeno y compuestos de sulfato de calcio y policaprolactona, para el mejor control sobre la farmacocinética y la distribución de los factores de crecimiento ^[325]. Estas preparaciones no solo actúan como portadores de factores de crecimiento y proteínas, sino que también permiten la infiltración celular y consecuentemente la integración de tejido recién formado ^[326].

A día de hoy, y tras la confirmación de los efectos potencialmente beneficiosos que pueden tener estos preparados plasmáticos en el campo de la medicina regenerativa, el campo de la biotecnología ha encontrado en esta sustancia un gran interés para su desarrollo. Ejemplo de ello es la posibilidad que vislumbra este campo de lograr una regulación biotecnológica del porcentaje de factores de crecimiento en el PRP, afectando por lo tanto a sus efectos terapéuticos, al pensar que existe la posibilidad de regularla por medios farmacológicos ^[12].

En esta misma línea, Wallace y cols. demostraron que la administración oral de preparados plaquetarios aceleraba la cicatrización de úlceras gástricas a través de la presencia de VEGF ^[327]. Sugirieron además que el contenido en factores pro y anti-angiogénicos puede ser regulado por diferentes fármacos, como AINEs o trombopoyetina. Esta nueva posibilidad, podría tener importantes consideraciones clínicas, ya que estos cambios en los niveles séricos de los factores pro y anti-angiogénicos pueden influir en la cicatrización de úlceras en estómago y colon.

2.2.4.4 RIESGOS POTENCIALES

Desde las primeras publicaciones sobre la aplicación de PRP, son muchas las referencias presentadas sobre los efectos secundarios como de las posibles complicaciones que presentan ^[255].

Uno de los riesgos que presentan los PRP se ha relacionado con el sistema de activación plaquetaria mediante el empleo de trombina bovina. Se han observado anticuerpos contra los factores de coagulación V y IX, resultando el empleo del mismo un riesgo potencial de desarrollar coagulopatías. Además aparecen nuevas referencias en la literatura sobre el desarrollo de serias coagulopatías tras la exposición a la trombina bovina e incluso un caso de muerte ^[328-331]. Este fenómeno no parece ser dosis dependiente. No obstante, este riesgo ha sido uno de los principales motivos por los que se han buscado alternativas al método de activación plaquetaria ^[132,255].

Una de las principales complicaciones que pueden presentar los pacientes es la presencia de una infección, hecho que es intrínseco a las infiltraciones, independientemente de la sustancia a infiltrar. Es por esto que se ha remarcado el hecho de mantener unas medidas rigurosas de esterilidad durante su manipulación, limitando su aplicación a unas pocas horas tras su extracción (4-6 horas) por el riesgo y capacidad potencial de contaminación y desarrollo de infecciones ^[161].

Otro de los posibles riesgos que pueden tener los PRP está relacionado con su capacidad sobre la quimiotaxis, proliferación celular y diferenciación tisular. Aunque no hay ningún caso descrito se recomienda evitar su aplicación local sobre tejido neoplásico tanto previamente como tras su resección quirúrgica y aplicación coadyuvante a injerto óseo.

2.2.4.5 CONTROVERSIAS RESPECTO A LOS FACTORES DE CRECIMIENTO Y SUS APLICACIONES

En la actualidad son muchos los trabajos que avalan la aplicación de los factores de crecimiento en diferentes campos de la medicina por su capacidad de reparación y regeneración tisular. No obstante, paralelamente, existen autores que no han obtenido los mismos resultados y que plantean dudas acerca de sus efectos beneficiosos ^[178,242].

Una de las propiedades cuestionadas por los estudios clínicos es la capacidad osteogénica de los factores de crecimiento. Schmitz y Hollinger refirieron que los

factores de crecimiento derivados de las plaquetas tienen un efecto inhibitorio sobre las células osteoblásticas, cuya liberación desencadena un incremento en la resorción ósea ^[230]. Por otro lado, estudios con injertos óseos asociados a PRP han presentado resultados dispares. Wironen y cols. fracasaron al intentar demostrar la osteoconductividad del PRP cuando era combinado con un lecho de matriz ósea mineralizada y otra gelatina de matriz ósea desmineralizada, todos ellos suspendidos en un fluido sobre los músculos rectos del abdomen. La menor formación de hueso encontrada fue en los grupos que se aplicó el PRP ^[332].

No obstante, y pese a las esperanzas puestas en dichos avances, también existen estudios que no observan ninguna diferencia significativa en la combinación del PRP con otros biomateriales. Otros trabajos han combinado con hidroxiapatita xenogénica en aumentos de senos maxilares, mostrando los resultados que no existían diferencias significativas al añadir PRP ^[333]. También se ha valorado la actividad del PRP asociado con matriz ósea desmineralizada (DBM) en defectos craneales, sin observar mejorías significativas en la regeneración completa del cráneo ^[334]. Los autores justificaron estos resultados considerando que los efectos como promotor de la angiogénesis, de la osteogénesis, de la división celular y del aumento en la producción de productos celulares (tales como las proteínas de la matriz extracelular) del PRP, podrían no ser de larga duración. De hecho, Wiltfang y cols. justificaron estos resultados al considerar que dicho efecto no dura más allá de las 4 primeras semanas ^[335].

Froum y cols. valoraron la eficacia del PRP en tres injertos bilaterales en senos maxilares con hueso inorgánico bovino ^[336]. En este caso, los análisis histomorfométricos demostraron que la adición de PRP a estos injertos no mostraba diferencias significativas, ni en la producción de hueso vital ni en el contacto de la interfase ósea con los implantes.

También desde un punto de vista clínico, se han obtenido resultados no positivos en su empleo en defectos alveolares, observándose cómo su aplicación no aportaba beneficios, ni en la cantidad ni en la calidad del nuevo hueso formado ^[308].

Aunque con una menor incidencia, también existen publicaciones que no observan los efectos osteoconductivos del PRP combinado con injertos autólogos. De esta forma se observó cómo en un estudio en conejos que valoraba la capacidad de regeneración en defectos óseos, la aplicación de PRP no aportó efectos beneficiosos sobre la formación de nuevo hueso, es más, los peores resultados se observaron en los grupos en que se empleó únicamente PRP ^[248]. En esta misma línea, encontramos otros autores que muestran sus resultados, cuanto menos controvertidos en el empleo del PRP, aunque no son ensayos clínicos precisamente ^[241,337-339].

Uno de los problemas que se observan al valorar los diferentes estudios y que es motivo de disparidad en el análisis de los resultados es la diferente metodología de obtención y activación del PRP. Por ejemplo el método de aféresis plaquetaria parece mostrar los mejores índices de concentración plaquetaria frente a otros como los de sedimentación en tubo ^[161]. Del mismo modo, se observa cómo el método de activación realizando diversos procesos de congelación y descongelación, parece también mostrar valores sustancialmente superiores en la cantidad de PDGF y TGF ^[228,239].

Aunque no hay evidencia científica entre los diferentes procesos descritos en la literatura para la obtención y activación del PRP, sí parece necesario que tanto la concentración de las plaquetas como de los Factores de Crecimiento deben ser sensiblemente superiores a las concentraciones normales en sangre.

Por último, existen autores que alertan de la posibilidad del efecto cancerígeno que puede presentar el uso de plasma rico en factores de crecimiento por la estimulación de los mecanismos reguladores de la regeneración tisular ^[278,340]. DiGiovanni y cols. publicaron un modelo de ratones transgénicos donde la sobreexposición de IGF-1 les generaba un tipo de tumor epidérmico ^[341]. No existe de todos modos ningún trabajo publicado conocido sobre la aparición de una tumoración en relación a la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento.

2.3 CALIDAD DE VIDA Y CAPACIDAD FUNCIONAL

2.3.1 INTRODUCCIÓN

Actualmente no existe ningún tratamiento capaz de modificar o frenar la progresión de la artrosis. Por lo tanto, todos los esfuerzos van encaminados a aliviar los síntomas como el dolor y la inflamación, y por otro lado a mejorar el estado funcional de los pacientes con OA, debiendo racionalizar y tratar de manera escalonada a cada paciente para dar una correcta respuesta. El concepto de calidad de vida cobra especial importancia en oncología a partir de 1949 cuando se empezó a valorar su estado tras tratamientos médicos. En nuestro campo es necesaria la utilización de diferentes herramientas que nos ayuden a valorar si los tratamientos que estamos utilizando son efectivos en nuestros pacientes. Creemos que no existe otra manera de contrastar esto que transformar los síntomas subjetivos, y la afectación en la vida diaria del paciente, en valores numéricos para plasmar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Si bien es cierto que en ocasiones estos resultados obtenidos contradicen teorías previas arraigadas en nuestra práctica habitual, aunque realmente no se correlacionen con los resultados clínicos que obtenemos habitualmente. Así mismo debemos ser conscientes que estos cuestionarios simplifican tanto que perdemos la capacidad de evaluar la complejidad de la naturaleza del ser humano y la respuesta a los estímulos negativos como el dolor.

2.3.2 DEFINICIÓN

La definición de calidad de vida es difícil de precisar, si bien tiene un significado inherente para todos. Ya hace más de 2000 años Platón consideraba que una persona cuya pasión y razón estaban equilibradas era feliz y satisfecha, o Aristóteles que hablaba de felicidad como “vivir y hacer lo correcto”. Uno de los objetivos del ser humano es la búsqueda de su mejor estado físico, de la mejor calidad de vida, por eso implica un concepto global de satisfacción personal, buen estado de salud, hogar saludable, trabajo, seguridad personal y familiar, además de englobar otros aspectos

teóricos, filosóficos y políticos, cuyo objetivo es proteger a las personas de toda situación que pueda alterarle para obtener las mejores condiciones de vida.

La felicidad es un estado de ánimo transitorio de alegría que refleja el sentimiento que tienen las personas hacia su situación actual, es decir es un estado de ánimo en relación a un período de tiempo, posee un componente cognitivo más profundo que implica una evaluación. El estado de ánimo, es un sentimiento básico que valora diferentes emociones, implica perspectivas de la vida e implica una situación actual. La satisfacción en la vida es un concepto más general y valora el devenir de la vida en relación a las expectativas personales y logros obtenidos, implica una comparación. Hace referencia a un período más amplio, incluso toda la vida.

La Organización Mundial de la Salud la ha definido como "la percepción de un individuo de su situación de vida, puesto en su contexto de su cultura y sistemas de valores, en relación a sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones".

Es un concepto amplio que se ha dimensionado en áreas o dominios: la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y su relación con las características más destacadas del medio ambiente.

En cualquier caso cuando hablamos de calidad de vida existen dos aspectos muy importantes como son la subjetividad de las personas y el carácter multidimensional. No existe un consenso sobre las diferentes dimensiones a las que debemos referirnos a la hora de valorar la calidad de vida, pero sí están claras las relacionadas con el carácter físico, psicológico, material, social, sensación de bienestar, el entorno y el nivel de independencia. La calidad de vida representa una apreciación subjetiva de las personas del impacto de una enfermedad o tratamiento. Puede que individuos con aparentemente mismo estatus o grado de salud refieran diferente calidad de vida debido a las diferentes expectativas de los mismos; por lo que la calidad de vida debe medirse desde un punto de vista individual en vez de por un observador independiente ^[342].

2.3.3 ESCALAS DE MEDIDA DE LA CALIDAD DE VIDA Y CAPACIDAD FUNCIONAL

Existen a nuestra disposición de múltiples cuestionarios validados internacionalmente para la medición de la calidad de vida. Sin embargo, las particularidades de los diferentes procesos patológicos y la presión por objetivar su impacto específico, ha motivado la creación de instrumentos específicos relacionados con cada enfermedad y su impacto particular sobre la vida de las personas. Los cuestionarios deben estar validados y ser efectivos para la lengua en la cual se van a aplicar, hecho que se realiza de forma estandarizada y protocolizada. De este modo, podemos distinguir instrumentos generales de Calidad de vida y otros relacionados con aspectos específicos de los diferentes cuadros patológicos, es decir cuestionarios que valoran el estado de salud en general, cuestionarios generales de enfermedad y específicos de patologías.

- **CUESTIONARIOS GENÉRICOS:**

Los generales son aplicables a toda la población pudiendo ser completados independientemente de si la persona está o no enferma, por Ejemplo el SF-36. Están diseñados para evaluar el estado de salud en cualquier población independientemente de las patologías que estén presentes. Miden todos los aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud (física, mental, laboral...)

- *Short Form-36 (SF-36):*

Es un autocuestionario muy utilizado y permite calcular la calidad de vida en función del estado de salud de cada sujeto. Está validado en castellano y existe una forma reducida SF-12, más fácil de completar pero con una menor potencia ^[343].

El SF-36 fue desarrollado durante el Medical Outcomes Study (MOS, Estudio de los resultados médicos) para medir conceptos genéricos de salud relevantes a través de la edad, enfermedad y tratamientos. Proporciona un método exhaustivo, eficiente y psicométricamente sólido para la medición de la salud mediante las respuestas

estandarizadas. Está diseñado para ser auto-completado, sin requerir la presencia física del evaluador.

Aunque originalmente se desarrolló para su aplicación en Estados Unidos, ha sido traducido, adaptado y validado mediante el proyecto Internacional Quality of Life Assessment (IQOLA) (Evaluación Internacional de la Calidad de Vida). La traducción ha sido valorada y validada, aplicándose protocolos de traducción y contrarrestados en diferentes campos.

El SF-36 fue construido para representar 8 de los conceptos de salud más importantes incluidos en el MOS. Consiste en 36 preguntas que cubren 2 áreas: el estado funcional y bienestar emocional (Anexo I). Presenta 8 subescalas, una para cada dimensión o concepto de salud, cada una de las cuales contienen de 2 a 10 cuestiones y una sola medida de salud declarada que no se utiliza para puntuar ninguna de las ocho subescalas (Tabla 2.10). Las cuestiones puntúan de tal manera que a mayor puntuación mejor es el estado de salud.

| TABLA 2.10. Dimensiones de la escala SF-36. | | |
|---|-------|---|
| | ITEMS | RESUMEN CONTENIDO |
| Función Física PF | 10 | Grado en el que la salud limita las actividades tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y los esfuerzos moderados e intensos. |
| Rol físico RP | 4 | Grado en que la salud física interfiere en el trabajo y en otras actividades diarias, lo que incluye el rendimiento menor del deseado, limitación en el tipo de actividades o la dificultad en su realización. |
| Dolor corporal BP | 2 | La intensidad del dolor y su efecto en el trabajo habitual, tanto fuera de casa como en el hogar. |
| Salud general GH | 5 | Valoración personal de la salud que incluye la salud actual, las perspectivas de salud en el futuro y la resistencia a enfermar. |
| Vitalidad VT | 4 | Sentimiento de energía y vitalidad, frente al sentimiento de cansancio y agotamiento. |
| Función social SF | 2 | Grado en el que los problemas de salud física o emocional interfieren en la vida social habitual. |
| Rol emocional RE | 3 | Grado en el que los problemas emocionales interfieren en el trabajo u otras actividades diarias, lo que incluye la reducción en el tiempo dedicado a esas actividades, el rendimiento menor que el deseado y una disminución del cuidado al trabajar. |
| Salud mental MH | 5 | Salud mental general, lo que incluye la depresión, la ansiedad, el control de conducta y el control emocional y el efecto positivo en general. |
| Transición de salud HT | 1 | Valoración de la salud actual comparada con la de un año atrás. |

- *Índice Europeo de Calidad de Vida (EUROQuol-5D)*

Diseñado para la evaluación de la calidad de vida en general. Es simple, genérico, internacional y estandarizado ^[344].

- *Nothingham Health Profile.*

Ha sido utilizado en pacientes con artrosis de miembros inferiores.

- *CARE instruments (pacientes ancianos)*

- **Cuestionarios Generales de Enfermedad:**

Son aplicables a toda la población con alguna enfermedad de cualquier condición, siendo útiles para comparar diferentes enfermedades, grados de enfermedad o diferentes tratamientos; valoran la percepción individual del impacto funcional sobre el paciente.

- **Cuestionarios Específicos de cada patología o región anatómica:**

Diseñados para valorar la respuesta específica de tratamientos o síntomas de la enfermedad. Principalmente los cuestionarios existentes se centran en el estudio de las dos grandes articulaciones de carga donde se concentra la mayor parte de la prevalencia artrósica, cadera y rodilla. Dentro de este grupo están la escala WOMAC y el Índice de Lequesne. Teniendo en cuenta los valores estos cuestionarios son más específicos, y por tanto más sensibles y específicos para valorar cambios en la respuesta a tratamientos.

- *Índice WOMAC (Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index) de valoración funcional:*

Creado por Bellamy en 1988 ^[345,346]. Muy útil en la valoración de la artrosis de cadera y rodilla. Se trata de un formulario fiable, validado y de fácil interpretación. Incluso existen datos en la literatura donde se refuta la utilidad de la versión española de la misma.

Cuestionario ampliamente utilizado y validado para pacientes con OA de los miembros inferiores, tanto cadera como rodillas. Es un cuestionario específico de la

OA, pudiéndose utilizar para la evaluación de intervenciones, como para comparar evolución de tratamientos. También es una encuesta de autoevaluación, que incluye tres parámetros: dolor, rigidez y función física (Anexo II).

Consta de 24 preguntas en total, Dolor 5, Rigidez 2 y por último función física 17 preguntas; cada una con puntuación de 0 a 4. Se recomienda analizar las variables por separado aunque hay autores que valoran el cómputo total de las puntuaciones.

○ *Lequesne:*

Diseñado para la valoración de la artrosis de cadera y rodilla ^[347].

Fue desarrollado en 1987 validado internacionalmente como cuestionario específico para osteoartritis de rodilla. Posteriormente ha sufrido mínimas modificaciones hasta la versión de 1997 (Anexo III).

Consta de tres dimensiones, dolor o malestar; máxima distancia caminada y actividades de la vida diaria.

El dolor se divide en 5 preguntas con puntuación variable, la distancia caminada, la distancia máxima y el uso de ayuda para la marcha. Y por último las actividades de la vida diaria constan de 4 preguntas con puntuaciones de 0-2. A diferencia de la escala WOMAC, si se considera la puntuación total como referencia y no por dimensiones. La puntuación varía de 0 a 24. A mayor puntuación peor es el estado de salud (Tabla 2.11). Con puntuaciones superiores a 13 puntos se recomienda tratamiento quirúrgico.

| Tabla 2.11. Grado de discapacidad según Puntuación total Índice de Lequesne. | |
|---|------------------------------|
| Puntuación | Grado de incapacidad |
| 0 | Ninguno |
| 1-4 | Medio |
| 5-7 | Moderado |
| 8-10 | Severo |
| 11-13 | Muy severo |
| >14 | Extremadamente severo |

○ *Osteoarthritis knee and hip quality of life (OAKHQOL):*

Cuestionario que evalúa la calidad de vida en los pacientes con artrosis localizada en cadera o rodilla que cuenta con estudios que avalan su utilización y práctica en la población española ^[348].

○ *IKDC (International Knee Documentation - Committee):*

Desarrollado en 1987 como método estandarizado para evaluar las lesiones de la rodilla y su tratamiento. En 1997, la American Orthopaedic Society for Sports Medicine hizo una nueva revisión y el resultado fue un cuestionario específico de la articulación.

La elección de los cuestionarios debe ser variada para que dado el carácter complementario de estos, consigamos una dimensión más grande de los resultados y obtengamos unos resultados más válidos. Siempre se recomienda la utilización de un cuestionario genérico, que mide la salud global junto con otro específico para la patología que se estudia.

Hay una falta de consenso para el uso de los cuestionarios según que patología, uno de los principales problemas que se plantean es la falta de validez al utilizar cuestionarios no traducidos validados. Esto hace que sea difícil comparar los resultados de diferentes estudios. Si bien es cierto que en los últimos años existen más trabajos que utilizan escalas universales como SF-36, EuroQoL-5D, WOMAC.

Uno de los problemas que se han planteado a la hora de analizar los resultados obtenidos por los tratamientos era que más importante es cuánto mejoran los pacientes que el obtener una diferencia estadísticamente significativa respecto a otro tratamiento, incluso siendo la diferencia mínima. En 2004 la OMERACT-OARSI (Osteoarthritis Research Society International) revisó los criterios de los ensayos clínicos con el objetivo de determinar cuándo considerábamos una correcta respuesta de los pacientes a los tratamientos investigados. Consideraron como criterios de respuesta a un tratamiento una mejoría del dolor o la función de al menos el 50% o cambios absolutos de más de 20 puntos, o una mejoría en al menos 2

de los 3 criterios siguientes: mejoría del dolor un 20%, de la función un 20% y una mejoría global de las escalas de al menos un 20% ^[349].

CAPÍTULO 3

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

- La aplicación de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes tratados por osteoartritis de rodilla.
- Tras el tratamiento con PRGF intraarticular, los pacientes presentarán al cabo de los 3 y 6 meses de estudio una mejoría en los test funcionales* de al menos un 15% respecto al grupo control tratado con Ácido Hialurónico.

3.2 OBJETIVOS

Para poder demostrar la hipótesis y elevarla a nivel de tesis se han planteado los siguientes objetivos.

- **Objetivo principal:**
 - Mostrar la mayor efectividad a los 6 meses del tratamiento con PRGF, con una mejoría en los test de referencia superior al 15% en comparación con tratamiento con Ácido Hialurónico en pacientes con osteoartritis. Valoración del efecto según los resultados obtenidos en los cuestionarios de Salud WOMAC, Índice de Lequesne y SF-36.
- **Objetivo secundarios:**
 - Cuantificación de la concentración de PDGF e IGF en los pacientes tratados con PRGF y su correlación con el efecto intraarticular.

- Valoración del efecto de los tratamientos según los criterios de la OMERACT-OARSI.
- Correlación entre factores independientes como edad, grado de OA, y el efecto del PRGF-Endoret®.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y MÉTODO

3.1 MATERIAL

3.1.1 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Para la realización del estudio se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de artrosis u osteoartritis de rodilla que acudieron de forma consecutiva a las consultas del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología entre agosto y diciembre de 2011. Un total de 96 pacientes fueron seleccionados tras completar los diferentes criterios de inclusión y exclusión, y firmar el consentimiento informado del estudio.

3.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión para formar parte del estudio son:

- Edad superior a 50 años.
- Sintomatología de más de 6 meses de evolución.
- Grados II – IV de gonartrosis según los criterios radiológicos de la clasificación de Kellgren y Lawrence (Tabla 4.1).
- Ausencia de tratamiento con SYSADOAS en los últimos 3 meses.

| | |
|--------------------------------|---|
| Grado I - OA dudosa | -Osteofitos cuestionables |
| | -Espacio articular normal |
| Grado II - OA mínima | -Osteofitos definidos |
| | -Espacio articular posiblemente disminuido |
| Grado III - OA moderada | -Osteofitos múltiples |
| | -Disminución definida del espacio articular |
| | -Esclerosis ósea subcondral |
| Grado IV - OA severa | -Osteofitos muy grandes |
| | -Severa disminución del espacio articular |
| | -Esclerosis ósea marcada |
| | -Quistes óseos |
| | -Deformidad de los extremos óseos |

3.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión del estudio son:

- Pacientes que hayan recibido previamente tratamiento médico mediante viscosuplementación en los últimos 6 meses.
- Pacientes con alergia a algunos de los componentes del DUROLANE®, bien sea el propio Ácido Hialurónico o algunos de sus excipientes.
- Pacientes con alteraciones angulares severas, superior a 15°, e inestabilidad articular.
- Pacientes en tratamiento con anticoagulantes o antiagregante que no pueda revertirse temporalmente para las infiltraciones.
- Enfermedad infecciosa sistémica o local y Enfermedad poliarticular
- Procesos tumorales en tratamiento o seguimiento médico.
- Tratamientos inmunosupresores o procesos inmunodepresivos.
- Incapacidad para entender los cuestionarios de salud y/o completarlos adecuadamente.
- Criterio de exclusión relativo: Índice de masa corporal superior a 40, Obesidad Mórbida u Obesidad tipo III según la OMS (Tabla 4.2);

| Tabla 4.2. Clasificación Índice de Masa Corporal. | |
|--|----------------------------|
| | Valores principales |
| Infrapeso | <18,50 |
| Normal | 18.5 - 24,99 |
| Sobrepeso | ≥25,00 |
| Obeso tipo I | 30,00 - 34,99 |
| Obeso tipo II | 35,00 - 39,99 |
| Obeso tipo III | ≥40,00 |
| IMC = peso (kg) / talla² (m²) | |

3.2 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

3.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio con intervención, prospectivo, longitudinal, aleatorizado, enmascarado a ciego simple y una evaluación enmascarada por terceros, para evitar sesgo de interpretación de resultados, para comparar la efectividad de 2 estrategias terapéuticas diferentes en pacientes afectados de osteoartritis de rodilla (tabla 4.3).

Para el cálculo del tamaño muestral se tomaron como referencia los parámetros obtenidos en el estudio de Wang-Saegusa^[137]. La media obtenida para el test WOMAC, categoría de Dolor, fue de 6.97, con una desviación estándar de 2.1. Para un error alfa de 0,05 y una potencia de 0,8, una diferencia considerada de "equivalencia" de 1,2 en la escala WOMAC se precisan 44 pacientes por grupo. Previendo un 10 % de pérdidas, se incluyeron 48 sujetos en cada grupo.

La distribución de los pacientes se realizó mediante un proceso de aleatorización simple en dos grupos homogéneos. Para la aleatorización se asignaron a los pacientes un código numérico. La correlación entre dicho código de los pacientes y el tratamiento fue diseñado mediante la utilización de un software específico para la aleatorización, manteniendo dicha asociación en un sobre cerrado. Este sobre no se abrió hasta el momento de aplicar el tratamiento. Tanto el paciente como los evaluadores fueron informados en el momento del tratamiento para mantener el enmascaramiento simple y la evaluación por terceros.

- El primer grupo, **grupo estudio**, recibirá el tratamiento de PRGF-Endoret®.
- Para el **grupo control** utilizaremos Ácido Hialurónico de alto peso molecular (Durolane®).

Antes del inicio del ensayo todos los pacientes fueron valorados por los investigadores en consulta. Tras dar su consentimiento para formar parte del estudio, completaron los cuestionarios clínicos además de los datos demográficos y

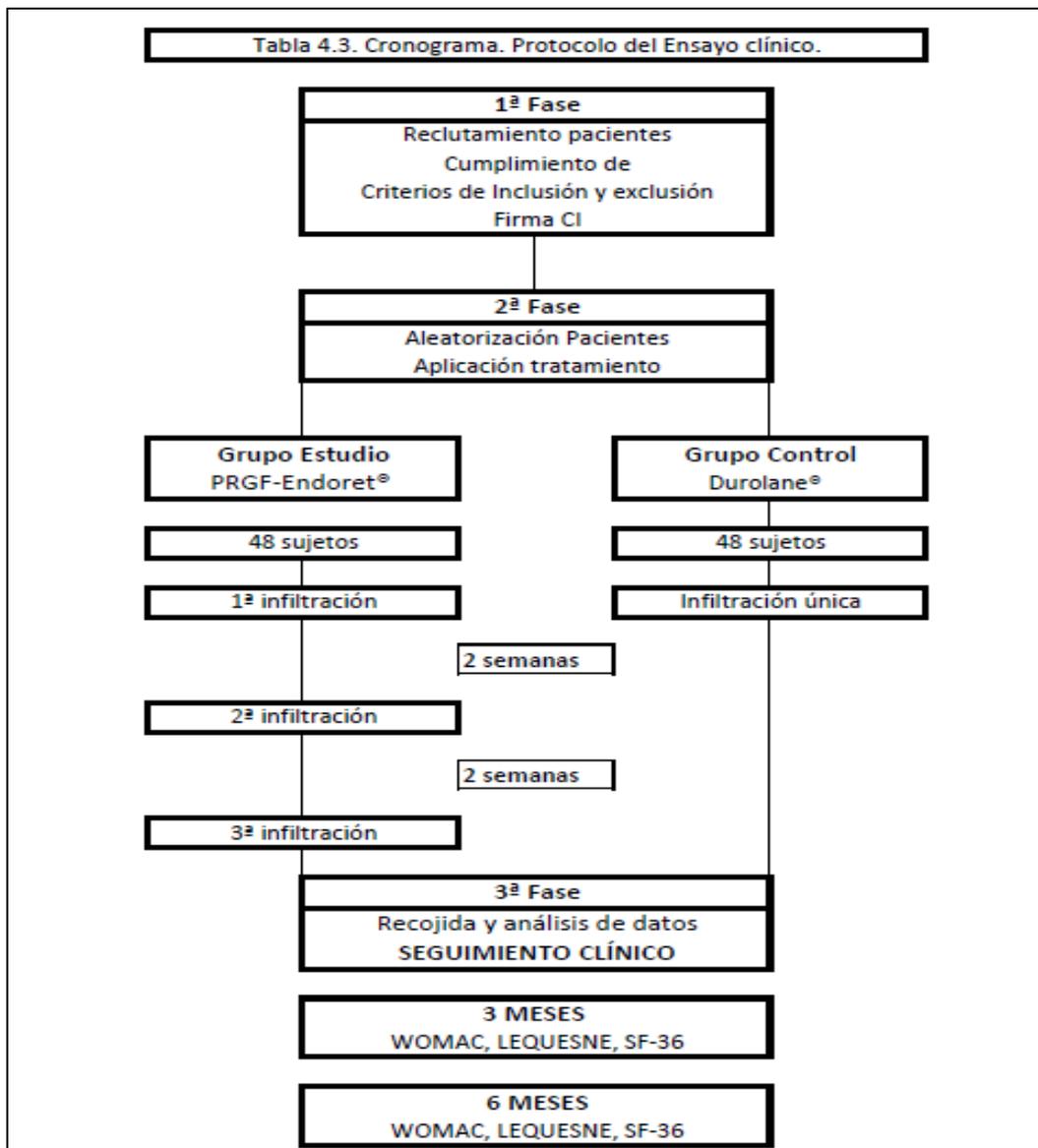
tratamientos previos. Una vez completados los cuestionarios teniendo en cuenta la distribución aleatoria los pacientes recibieron el tratamiento según el grupo.

Pasados los 3 primeros meses se evaluaron a los pacientes clínicamente y completaron los cuestionarios. Finalmente los pacientes fueron valorados en consulta a los 6 meses del inicio del tratamiento valorando datos demográficos y medicación de rescate requerida, complicaciones acontecidas y los cuestionarios completados.

3.2.2 PROCEDIMIENTO DE APLICACIÓN

- **Grupo de estudio: PRGF-Endoret®**

Los pacientes recibirán un ciclo de tres infiltraciones intraarticulares de PRGF, espaciadas cada 2 semanas.



Descripción de la técnica de extracción de la sangre y posterior manipulación hasta infiltración intraarticular:

- Extracción de sangre:
 - o 4 horas de ayuno, pudiendo beber sólo agua para mantener bajos niveles de glucosa y lípidos en sangre.
 - o El volumen de sangre varía según el número de rodillas a infiltrar. 36cc en caso de una rodilla y 54cc aproximadamente si fueran las dos rodillas a tratar. Se recoge en sistemas estériles con tampón de Citrato Sódico para evitar hemólisis.
- Centrifugado de la muestra:
 - o 8 minutos a 580g.
 - o Tras el centrifugado se obtienen tres fracciones:
 - Plasma rico en factores de crecimiento: es la columna que contiene la mayor concentración de plaquetas, distribuidas según gradiente creciente de concentración.
 - Serie blanca o leucocitos: capa fina blanquecina que se deposita justo encima de los hematíes (Buffy coat).
 - Hematíes: es la columna roja que ocupa por peso la parte inferior del tubo.
 - o La porción de plasma depende del hematocrito del paciente pudiendo variar el volumen de plasma obtenido. Mediante el uso del sistema “BTI Plasma Transfer Device”, se procede al aspirado manual de la fracción más pobre del plasma, la superior, con menor concentración de factores y mayor cantidad de fibrina, se desecha, posteriormente mediante la misma técnica se procede al aspirado de la parte más rica en factores que es la siguiente evitando aspirar los leucocitos.
- Activación del PRGF con 50µl de Cl_2Ca al 10% por cada ml de plasma e infiltración intraarticular.
- Entre la extracción de sangre y su aplicación intraarticular no deberán superarse los 90 minutos para evitar riesgo de contaminación.

- **Grupo control: DUROLANE®**

El segundo grupo, formado por los pacientes tratados mediante viscosuplementación, recibirán una única infiltración de Ácido Hialurónico. Para la realización del estudio se decidió la utilización del AH Durolane® (Smith and Nephew, USA). El Durolane es una molécula de alto peso molecular obtenida mediante la tecnología NASHA (Non-Animal Stabilized Hyaluronic Acid). Se sintetiza mediante biofermentación utilizando bacterias no patógenas, estreptococos, y posteriormente purificado, se caracteriza por su larga duración en el espacio articular debido a los puentes que entrecruzan la molécula aumentando la densidad de la molécula alcanzando una alta concentración (60mg/3mL). Según la literatura científica presenta buenos resultados a medio plazo. Su administración a diferencia de otros productos se realiza en una única infiltración que se puede repetir a los 6 meses. Al reducir el número de infiltraciones disminuimos los efectos secundarios derivados de la técnica de infiltración. Por tanto los pacientes del grupo control se infiltrarán una única vez.

- **Técnica de infiltración.**

Independientemente del grupo de pacientes la técnica de infiltración fue la misma. Para la infiltración de las rodillas los pacientes se colocaron en decúbito supino. La rodilla en extensión mediante un abordaje suprapatelar externo clásico, previa desinfección de la piel mediante clorhexidina alcohólica al 2%, mediante una aguja de 22-g. Después de la infiltración se les indicó a los pacientes que movilizaran la rodilla con ejercicios de flexión y extensión, para la redistribución del contenido durante 5 minutos.

3.2.3 VARIABLES DE ESTUDIO

- **Variables Descriptivas** a analizar serán:
 - Sexo, edad, IMC, Actividad laboral,
 - Grados de condropatías según la clasificación de Kellgren y Lawrence,

- Lateralidad,
- Presencia de complicaciones acontecidas
- Medicación previa al tratamiento y durante el estudio.
- Cuantificación de la concentración PDGF e IGF en pacientes del grupo estudio.

- **Variables de Resultado:**

Utilizaremos los **test específicos** de articulaciones y artrosis como son el WOMAC y el test de Lequesne; y usaremos el test de calidad de vida general Short Form-36. Los cuestionarios de calidad de vida se entregaron al inicio del estudio, a los 3 y 6 meses. Los cuestionarios se completaron en ausencia del grupo investigador. Los test han sido validados internacionalmente para la evaluación clínica y funcional de salud en pacientes con osteoartritis. Todos están *traducidos y validados interculturalmente* por la comunidad científica para su utilización en investigación.

3.2.4 MÉTODO ESTADÍSTICO

Al inicio del estudio los pacientes, antes de recibir la primera infiltración, independientemente del grupo de estudio, deberán completar los test. Posteriormente a los 3 y 6 meses del estudio a los pacientes se les entregarán los mismos test para que los completen y entreguen para poder analizar la evolución.

- Descripción de las variables: las variables cualitativas se resumirán mediante sus frecuencias absolutas y relativas. Las cuantitativas, mediante su media y desviación estándar o alternativamente, mediante la mediana y su intervalo intercuartílico, en caso de que no sigan distribución normal.
- Comparación de medias entre ambos grupos: mediante la t de Student o, alternativamente, mediante la U de Mann-Whitney, en caso de que no sigan distribución normal.
- Las variables cualitativas se analizarán mediante el test de la χ^2 y cálculo del riesgo relativo (RR), con sus IC al 95%.

- Regresión lineal y Correlación entre las variables analizadas y las variables resultado de la escala WOMAC.
- Nivel de significación estadística se establecerá en $p < 0.05$.
- El análisis se efectuará por intención de tratar.

Para el análisis de los datos obtenidos durante el estudio se utilizará como soporte informático el programa SPSS 16.0.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS

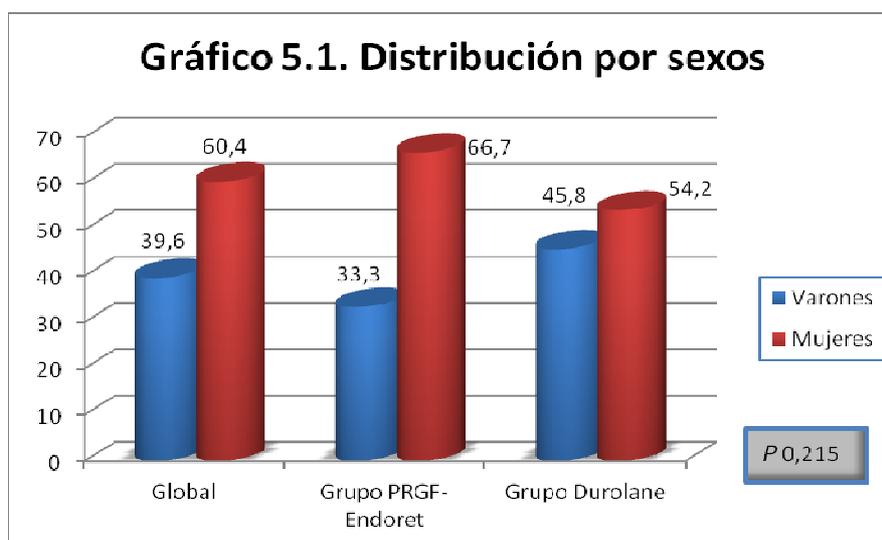
4.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO

4.1.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

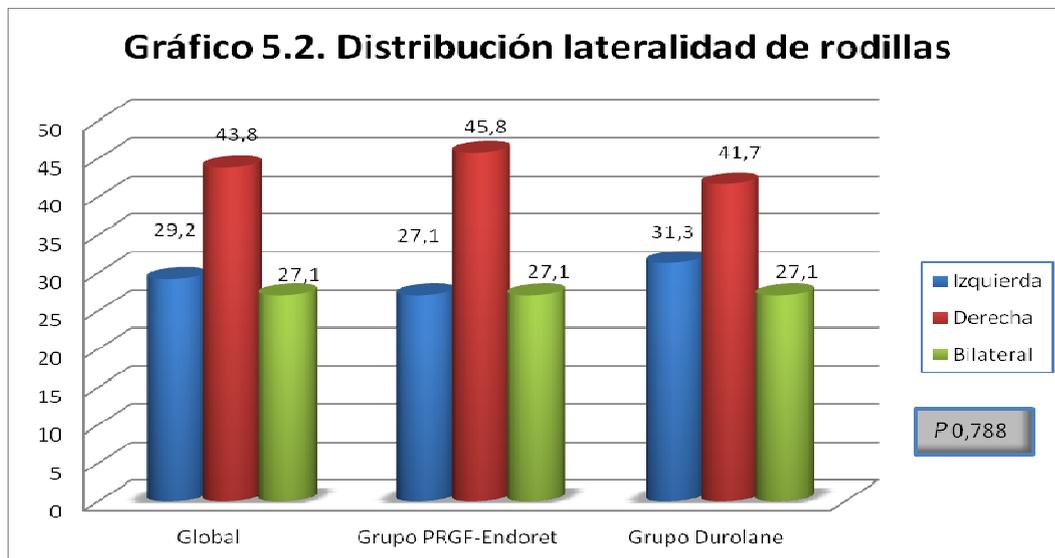
Un total de 96 pacientes fueron incluidos en el estudio, se realizó una randomización al azar de los pacientes en ambos grupos. No existen diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones de ambos grupos respecto a los parámetros de la población general del estudio. Cabe destacar que la mitad de los pacientes presentaban grado moderado de artrosis, siendo superior en el grupo PRGF-Endoret, aunque como se puede apreciar no existían diferencias estadísticamente significativas (tabla 5.1).

| TABLA 5.1. Comparación datos epidemiológicos del estudio. | | | | | |
|---|-------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|
| | | GLOBAL | GRUPO PRGF-ENDORET | GRUPO DUROLANE | P |
| EDAD | | 63,61 ± 7,24 (50-84) | 62,44 ± 6,62 (50-77) | 64,79 ± 7,7 (51-84) | 0,112 |
| IMC | kg/m ² | 30,85 ± 4,12 (20,7-42,9) | 30,7 ± 3,61 (21,96-40,96) | 30,99 ± 4,61 (20,7-42,9) | 0,727 |
| KELLGREN | II | 32 (33,3%) | 14 (29,2%) | 18 (37,5%) | 0,665 |
| | III | 47 (49%) | 26 (54,2%) | 21 (43,8%) | |
| | IV | 17 (17,7%) | 8 (16,7%) | 9 (18,8%) | |

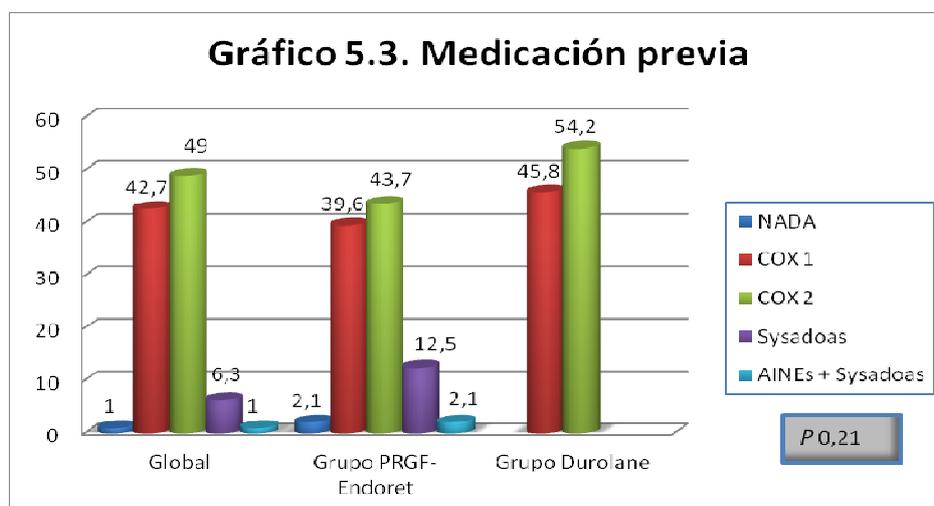
La edad media fue de 63.61, DS ± 7,24 años. La distribución por sexos general de los pacientes fue hombres 39,6% y mujeres 60,4% (Gráfico 5.1). Por sexos, la edad media de los hombres fue 64,03 DS ± 8,25 y las mujeres fueron de 63,34 DS ± 6,55.



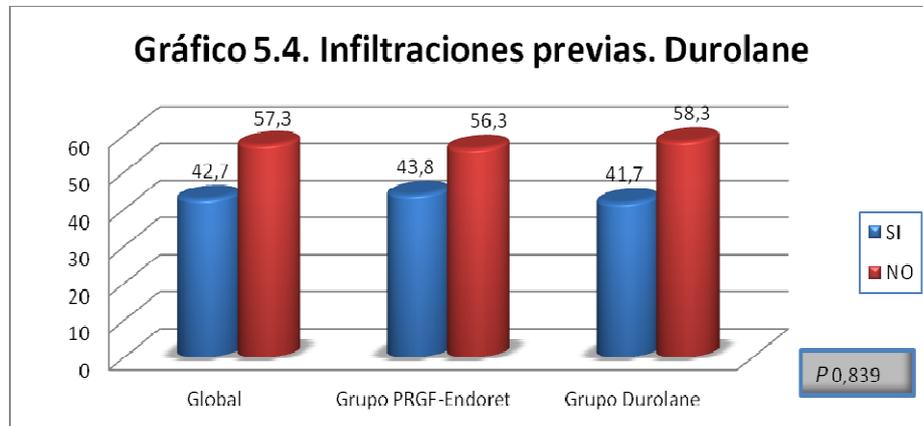
El número total de rodillas infiltradas fue 122 rodillas, distribuidas según aparece en la tabla 15. En ambos grupos predominaron las rodillas derechas en más del 40% de los casos y a 26 pacientes (27,1%) se les infiltró ambas rodillas (Gráfico 5.2).



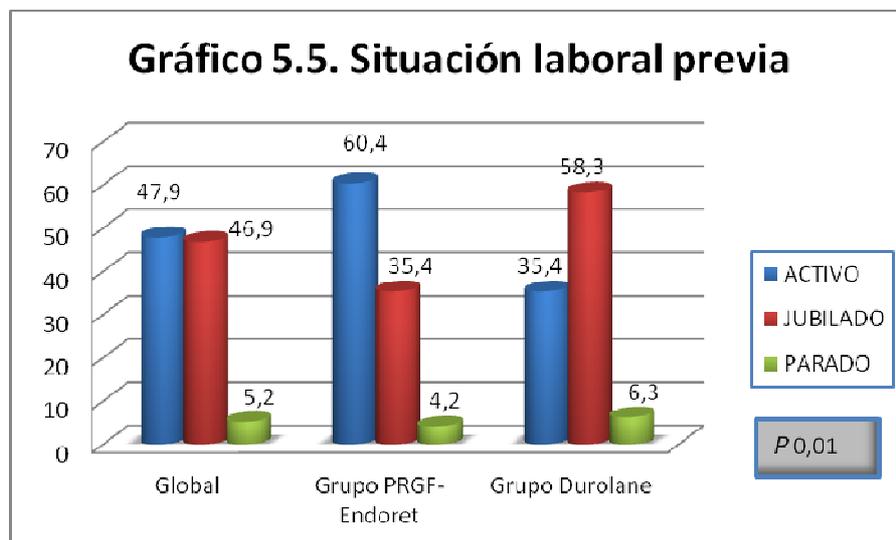
En cuanto a los tratamientos previos que los pacientes estaban tomando antes de iniciar el estudio, un total de 89 pacientes (92,7%) tomaban AINEs, ya fueran COX-1 o COX-2, sólo 7 casos tomaron, previamente al incluirse en el estudio, SYSADOAs, uno de ellos junto a AINEs, y cabe destacar un paciente que salvo de manera ocasional no tomaba ninguna medicación analgésica (Gráfica 5.3).



Por otro lado antes de la inclusión en el estudio, tan sólo habían recibido tratamiento mediante infiltraciones de Ácido Hialurónico, independientemente del producto, un total de 41 pacientes (42,7%) (Gráfico 5.4).



Al inicio del ensayo clínico 46 pacientes (47.9%) estaban trabajando. El resto de los pacientes 45 (46,9%) estaban jubilados y 5 pacientes del total (5,2%) estaban en paro (Gráfico 5.5). La situación laboral previa es la única variable analizada en la que existían diferencias significativas entre ambos grupos.



4.1.2 RESULTADOS CLÍNICOS

El diseño del estudio fue por intención de tratar por lo que aquellos pacientes que no entregaron los cuestionarios han sido contabilizados. Uno de los pacientes

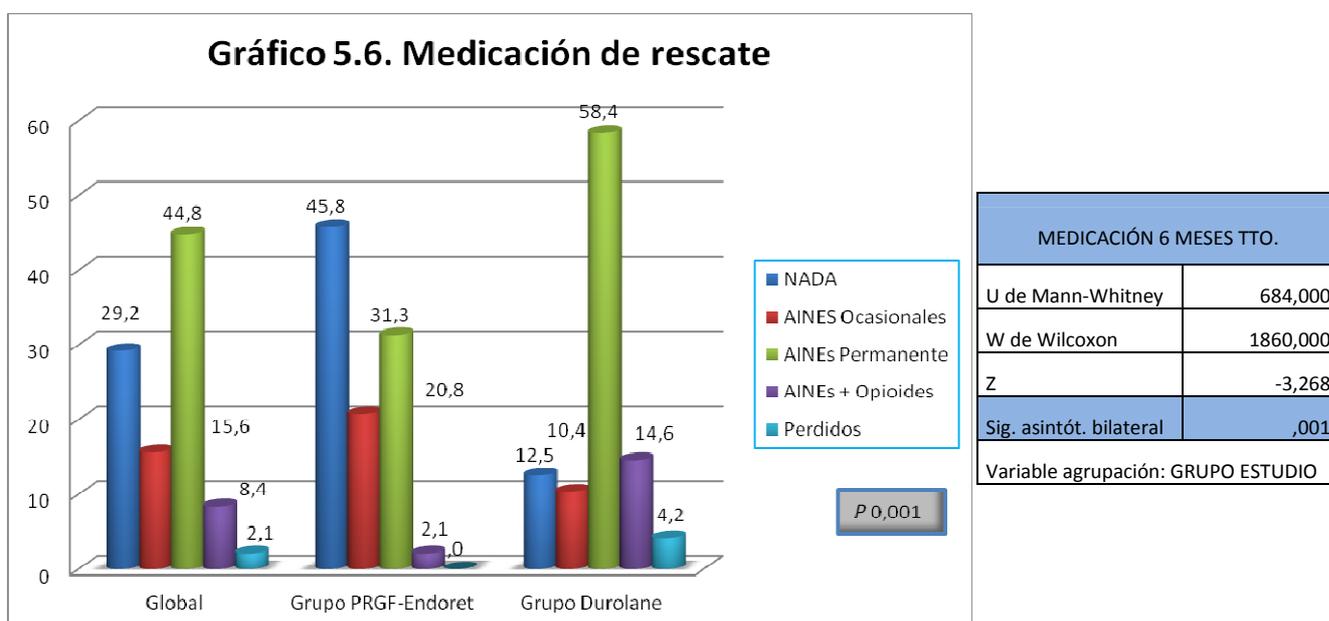
que recibió el tratamiento de Durolane entregó el cuestionario inicial en blanco y posteriormente declinó verbalmente su continuidad en el estudio. Por otro lado hay dos pacientes del grupo control no han entregado alguno de los cuestionarios de los 3 meses y 6 meses, respectivamente.

4.1.2.1 COMPLICACIONES

En cuanto a las complicaciones acontecidas durante el seguimiento clínico fueron en total 16. En el grupo control presentaron 2 casos de artritis inflamatoria transitoria (4.2%) que se resolvieron favorablemente con reposo, la administración de paracetamol y aplicación de frío, en 48 horas. Por otro lado en el grupo control hubo 7 casos de dolor secundario a la infiltración en la rodilla infiltrada (14.6%). En el grupo del PRGF-Endoret otros 7 pacientes (14,6%) presentaron dolor durante la infiltración. En cuanto al grupo PRGF-Endoret ningún paciente presentó complicaciones durante el seguimiento clínico.

4.1.2.2 CONTROL DEL DOLOR. MEDICACIÓN DE RESCATE

Respecto a la medicación de rescate que los pacientes tomaron al final del estudio, el 29,2% de los pacientes reconocieron no tomar ningún medicamento durante los seis meses, el 15,6% de los pacientes tomaron de manera ocasional

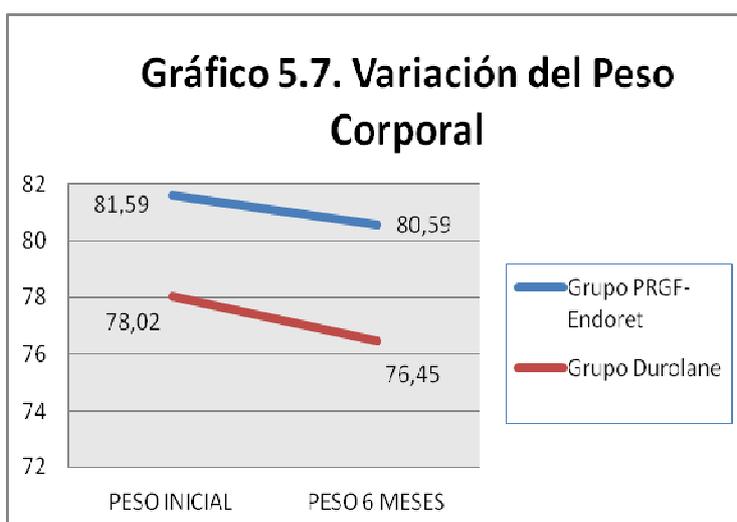


antiinflamatorios que tomaban previamente al inicio del estudio, el 44,8% tomaban antiinflamatorios de forma continua y en el 8,4% además de los antiinflamatorios necesitaban uso de Opioides, como Tramadol, de forma continua (Gráfico 5.6).

Cuando analizamos los resultados por grupos podemos observar como en el grupo de control, Durolane, el porcentaje de pacientes que requirieron medicación de rescate es significativamente mayor respecto al grupo estudio, un 83,4% respecto al 54,2% de los pacientes del grupo PRGF-Endoret®, es decir, casi un 30% del grupo control requirieron medicación. Por otro lado, el 45,8% de los pacientes del grupo PRGF-Endoret® dejaron de tomar cualquier medicamento tras recibir las infiltraciones de PRGF durante todo el seguimiento. Todas las diferencias encontradas entre ambos grupos son estadísticamente significativas.

4.1.2.3 PESO CORPORAL

Aunque no fuera objetivo principal se analizó la posible variación del peso corporal a los 6 meses del estudio. Es lógico pensar que si los pacientes se encontraran mejor podrían hacer más ejercicio y por tanto disminuir su peso. Tras analizar los resultados se observa como se ha producido un descenso en ambos grupos del peso, si bien es cierto que menos del 1% y por tanto no es significativo el descenso (Gráfico 5.7).

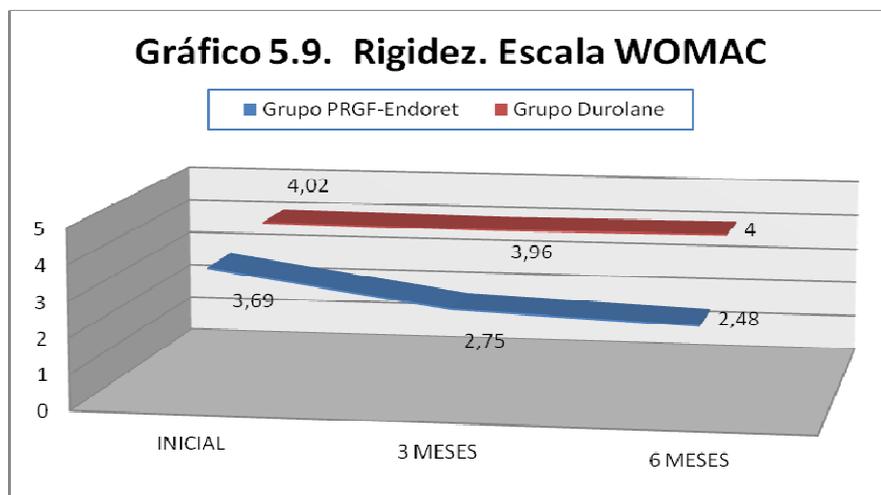
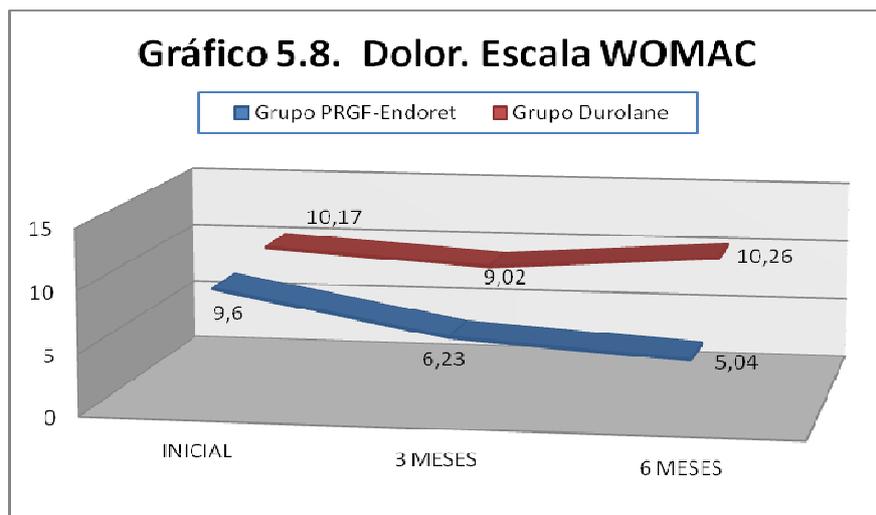


| Variación del Peso Corporal. | | | | |
|------------------------------|-------|------------|---------------------------------|-------|
| DUROLANE | Media | Desv. típ. | Kolmogorov-Smirnov ^a | |
| PESO | 78,02 | 13,45 | DUROLANE | ,0001 |
| PESO 6M | 76,45 | 12,79 | PRGF ENDORET | ,0001 |
| PRGF-Endoret | | | | |
| PESO | 81,59 | 10,19 | U de Mann-Whitney | |
| PESO 6M | 80,59 | 9,58 | Sig. asintót. bilateral | ,132 |

4.1.2.4 ESCALA WOMAC

La escala WOMAC fue utilizada como referencia para el cálculo del tamaño muestral y para calcular el efecto del estudio. Como ya hemos explicado consta de tres apartados que se pueden medir independientemente. En nuestro caso utilizaremos al igual que con las otras escalas las puntuaciones generales para calcular la diferencia entre ambos grupos tras la aplicación de los diferentes tratamientos.

Los resultados obtenidos en cada una de las dimensiones y la puntuación obtenida al comienzo y en los controles a los 3 y 6 meses están reflejados en los gráficos 5.8-5.10. Al inicio del estudio las puntuaciones de todos los parámetros se encontraban en el 50% del total, correspondiendo con el grado moderado de afectación. No existían diferencias entre ambos grupos.



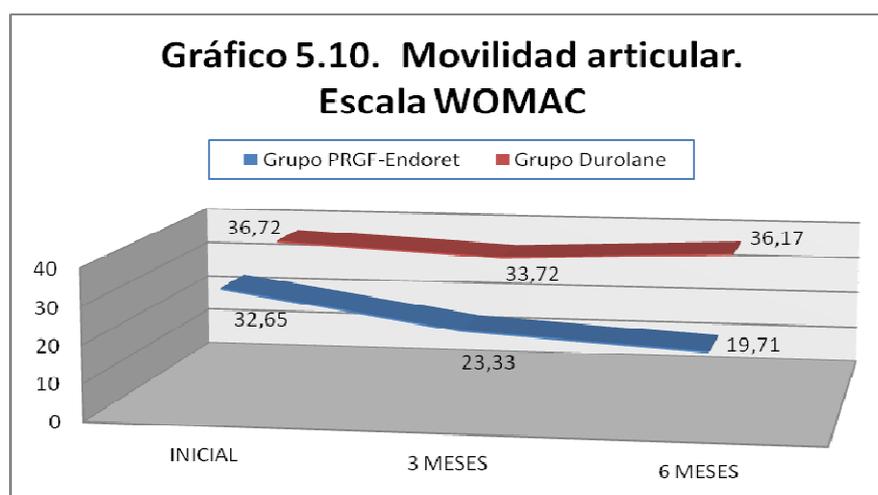


Tabla 5.2. Prueba de Mann-Whitney para WOMAC entre grupos.

| | D 0M | D 3M | D 6M | MA 0M | MA 3M | MA 6M | R 0M | R 3M | R 6M |
|----------------------------------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|
| U de Mann-Whitney | 1035,50 | 652,50 | 415,00 | 904,00 | 655,50 | 473,00 | 1028,00 | 728,50 | 677,00 |
| Z | -,693 | -3,426 | -5,227 | -1,669 | -3,394 | -4,775 | -,753 | -2,897 | -3,271 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,488 | ,001 | ,0001 | ,095 | ,001 | ,0001 | ,451 | ,004 | ,001 |

D: DOLOR; MA: MOVILIDAD ARTICULAR; R: RIGIDEZ

En el análisis a los 3 meses se aprecia una mejoría en la puntuación de las dimensiones dolor, movilidad articular y rigidez en ambos grupos. En el grupo Durolane según las dimensiones los descensos fueron -1,15, -0,06 y -3 puntos respectivamente. En el grupo PRGF-Endoret según las dimensiones fueron -3,37, -0,94 y -9,32 puntos respectivamente. Si bien la mejoría fue superior en el grupo de estudio, existiendo diferencias significativas entre ambos ($p < 0,005$) (Tabla 5.2). Las diferencias encontradas a los 3 meses en ambos grupos son significativas ($p < 0,05$) (Tabla 5.3).

A los 6 meses se aprecia una pérdida de efecto en los pacientes tratados con Durolane, recuperando niveles previos, incluso en algunas como el dolor superó los niveles previos. En cuanto a las variaciones de las puntuaciones fueron de 1,24, 0,04 y 2,45 puntos respecto a la situación a los 3 meses, estas puntuaciones no son estadísticamente significativas. En el caso de los pacientes del grupo PRGF-Endoret®, no sólo se mantiene la mejoría inicial sino que la mejoría sigue progresando.

| Tabla 5.3 Estadísticos de contraste comparativa en el seguimiento. Escala WOMAC. | | | | |
|--|---------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|
| GRUPO DE ESTUDIO | DUROLANE | | PRGF ENDORET | |
| | Z | Sig. asintót. (bilateral) | Z | Sig. asintót. (bilateral) |
| WOMAC DOLOR 3M - WOMAC DOLOR 0M | -2,445 ^a | ,014 | -5,381 ^a | ,0001 |
| MOVILIDAD ARTICULAR 3M - MOVILIDAD ARTICULAR 0M | -2,503 ^a | ,012 | -4,656 ^a | ,0001 |
| RIGIDEZ 3M - RIGIDEZ 0M | -,192 ^a | ,847 | -3,501 ^a | ,0001 |
| WOMAC TOTAL 3M - WOMAC TOTAL 0M | -2,756 ^a | ,006 | -5,027 ^a | ,0001 |
| WOMAC DOLOR 6M - WOMAC DOLOR 0M | -,036 ^a | ,971 | -5,856 ^b | ,0001 |
| MOVILIDAD ARTICULAR 6M - MOVILIDAD ARTICULAR 0M | -,222 ^b | ,824 | -5,611 ^b | ,0001 |
| RIGIDEZ 6M - RIGIDEZ 0M | -,316 ^b | ,752 | -3,838 ^b | ,0001 |
| WOMAC TOTAL 6M - WOMAC TOTAL 0M | -,233 ^b | ,815 | -5,716 ^b | ,0001 |

Los descensos en las puntuaciones por dimensiones fueron de -1,19, -0,27 y -3,62 puntos. Se incrementan las diferencias significativas respecto al grupo control ($p < 0,001$) y mantienen respecto al inicio del estudio una significación estadística ($p < 0,001$).

4.1.2.5 ÍNDICE DE LEQUESNE

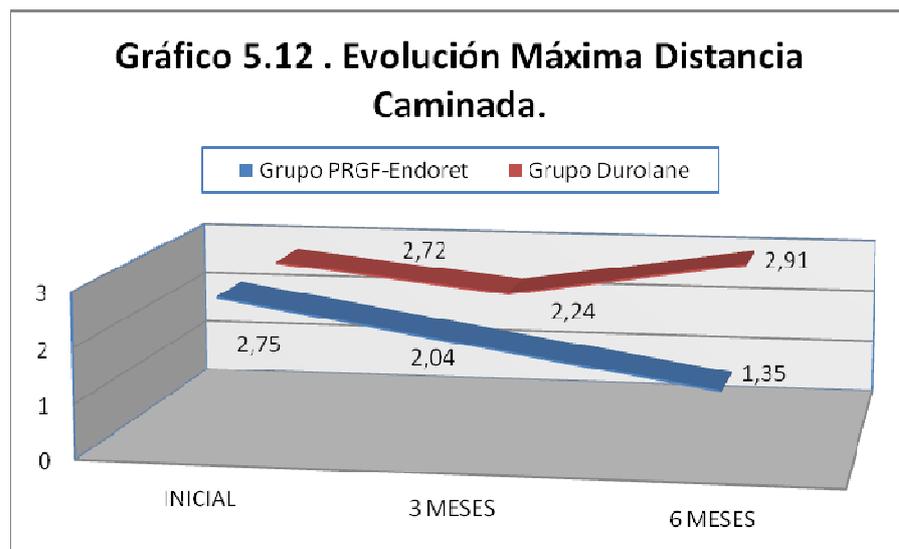
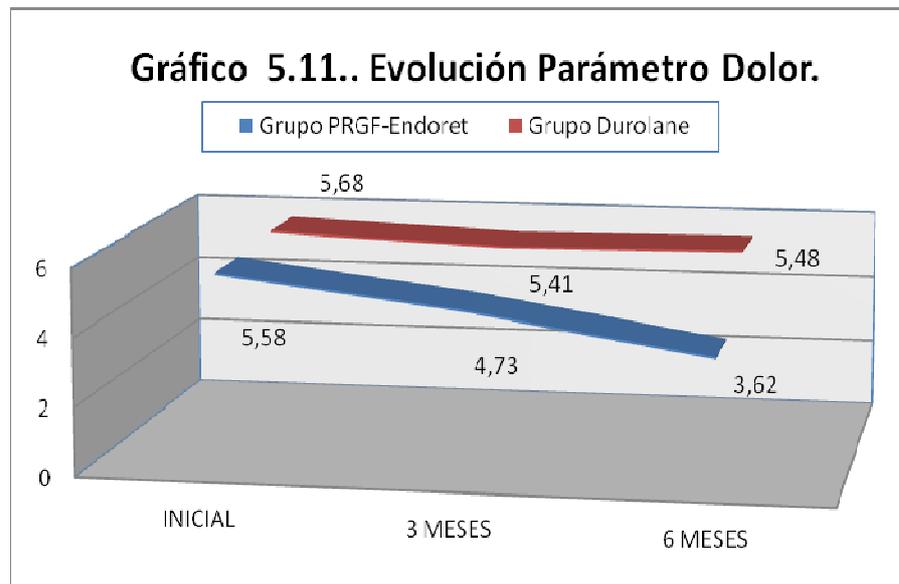
El Índice de Lequesne se divide en tres dimensiones, Dolor, Máxima distancia Caminada (MDC) y Actividades de la Vida Diaria (AVD).

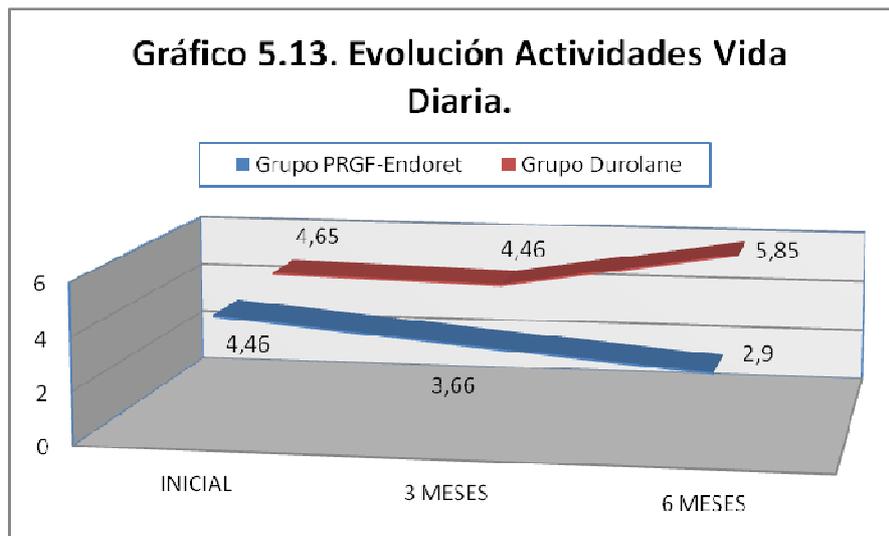
Al inicio del estudio los pacientes presentaban según las puntuaciones totales grado severo o muy severo según el Índice de Lequesne, con unas puntuaciones medias de 13,05 DS \pm 3,82, para el grupo de Durolane, y 12,79 DS \pm 3,77, para el grupo de PRGF-Endoret, sin existir diferencias estadísticas entre ambos, tanto en las puntuaciones totales, como en las de las diferentes dimensiones (Tabla 5.4).

| Tabla 5.4. Índice de Lequesne. Puntuaciones totales iniciales. | | | | | |
|--|----|---------------|------------|---------------------------|-------------|
| GRUPO DE ESTUDIO | N | Media | Desv. típ. | U de Mann-Whitney | |
| DUROLANE | 47 | 13,053 | 3,8225 | Sig. asintót. (bilateral) | ,655 |
| PRGF ENDORET | 48 | 12,792 | 3,7782 | | |

Inicialmente como se muestra en la tabla 5.5 no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las diferentes dimensiones.

Como se muestra en los gráficos 5.11-5.13 las puntuaciones presentaron un descenso sobre los niveles previos en ambos grupos. A los 3 meses de seguimiento se aprecian descensos en las puntuaciones, siendo mayor en el grupo PRGF-Endoret®. Estos descensos sólo fueron estadísticamente significativos en el grupo PRGF-Endoret®, siendo además significativo respecto al grupo control, en todas las dimensiones salvo la MDC ($p < 0,05$)





Los resultados obtenidos a los 6 meses confirman la tendencia creciente de las puntuaciones en los pacientes del grupo control, presentando valores peores que al inicio del estudio en las dimensiones de máxima distancia caminada y actividades de la vida diaria. Este empeoramiento en la dimensión AVD fue estadísticamente significativo. En el grupo PRGF-Endoret® las puntuaciones a los 6 meses muestran una disminución progresiva, superando las diferencias previas a los 3 meses.

Tabla 5.5. Prueba de Mann-Whitney para Índice de Lequesne entre grupos.

| | D 0M | D 3M | D 6M | MDC 0M | MDC 3M | MDC 6M | AVD 0M | AVD 3M | AVD 6M |
|----------------------------------|--------|-------------|--------------|---------|---------|-------------|---------|-------------|--------------|
| U de Mann-Whitney | 1074,0 | 844,50 | 476,00 | 1096,00 | 1062,00 | 669,00 | 1049,50 | 790,50 | 438,50 |
| Z | -,412 | -1,993 | -4,81 | -,244 | -,327 | -3,422 | -,588 | -2,381 | -5,055 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,680 | ,046 | ,0001 | ,807 | ,743 | ,001 | ,557 | ,017 | ,0001 |

Todas las diferencias encontradas entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Además las puntuaciones fueron significativas respecto a las puntuaciones iniciales ($p < 0,001$) (Tabla 5.5 y 5.6).

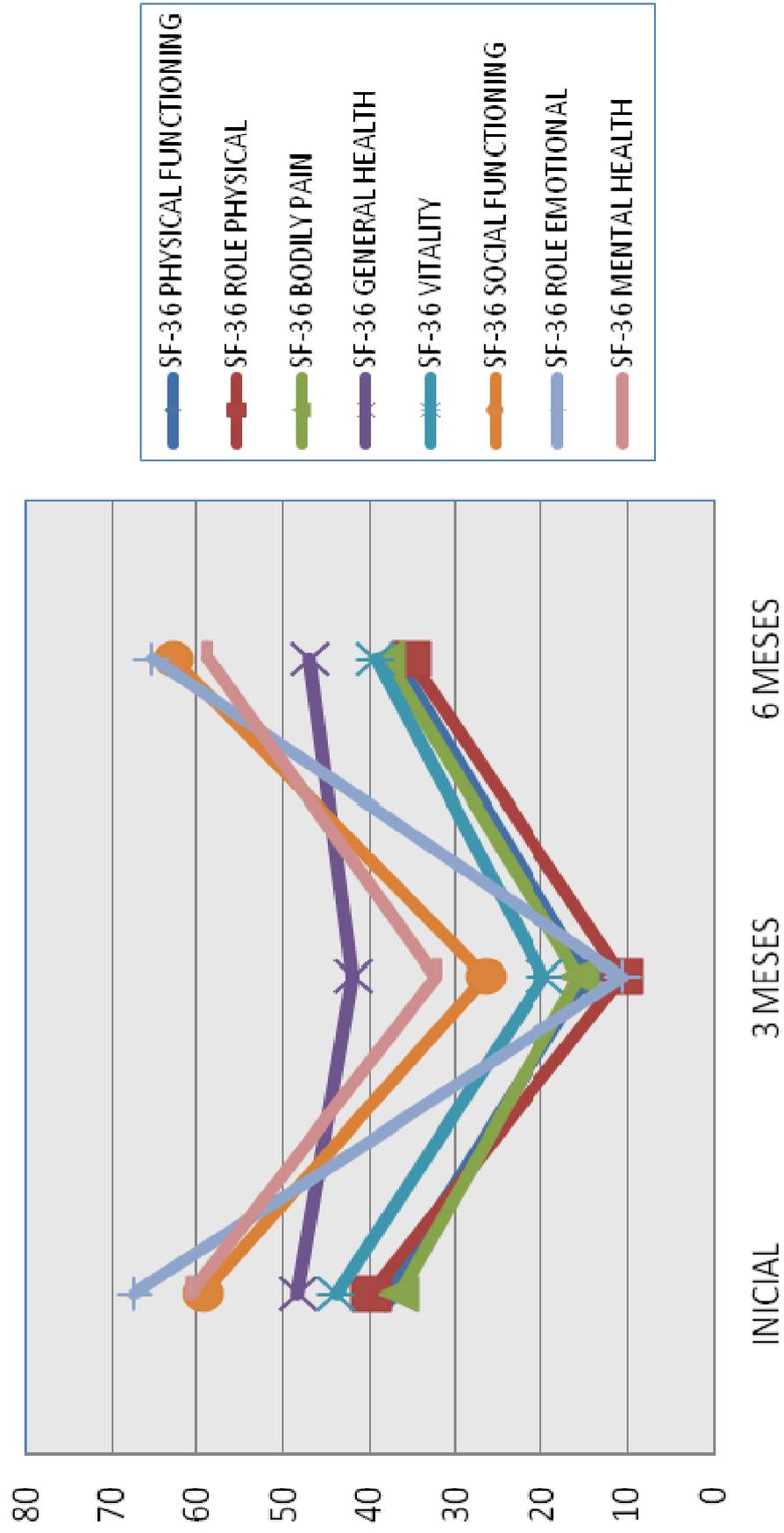
| Tabla 5.6 Estadísticos de contraste comparativa en el seguimiento. Índice de Lequesne. | | | | |
|--|---------------------|------------------------------|---------------------|------------------------------|
| GRUPO DE ESTUDIO | DUROLANE | | PRGF ENDORET | |
| | Z | Sig. asintót. (bilateral) | Z | Sig. asintót. (bilateral) |
| LEQUESNE DOLOR 3M - LEQUESNE DOLOR 0M | -1,073 ^a | ,283 | -3,326 ^a | ,001 |
| LEQUESNE AVD 3M - LEQUESNE AVD 0M | -,409 ^a | ,682 | -3,787 ^a | ,0001 |
| LEQUESNE TOTAL 3M - LEQUESNE TOTAL 0M | -1,033 ^a | ,302 | -4,438 ^a | ,0001 |
| LEQUESNE MAXIMA DISTANCIA CAMINADA 0M - LEQUESNE MAXIMA DISTANCIA CAMINADA 3M | -1,445 ^a | ,148 | -2,484 ^a | ,013 |
| LEQUESNE DOLOR 6M - LEQUESNE DOLOR 0M | -,802 ^b | ,423 | -5,430 ^b | ,0001 |
| LEQUESNE MAXIMA DISTANCIA CAMINADA 6M - LEQUESNE MAXIMA DISTANCIA CAMINADA 0M | -,434 ^a | ,665 | -4,575 ^b | ,0001 |
| LEQUESNE AVD 6M - LEQUESNE AVD 0M | -2,073 ^a | ,038 | -5,442 ^b | ,0001 |
| LEQUESNE TOTAL 6M - LEQUESNE TOTAL 0M | -,633 ^a | ,527 | -5,908 ^b | ,0001 |

4.1.2.6 SF-36

Los pacientes al inicio del estudio presentaban en las diferentes dimensiones puntuaciones similares sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al principio del estudio. Para la comparación entre ambos grupos de estudio utilizaremos las dos áreas fundamentales, estado funcional y bienestar emocional, para valorar las posibles diferencias estadísticamente significativas, puesto que al englobar todas las diferentes dimensiones facilita su interpretación.

Como podemos observar tanto en el gráfico 5.14, como en la tabla 5.7, los pacientes que recibieron las infiltraciones de Ácido Hialurónico, presentaron durante los 3 primeros meses un empeoramiento generalizado respecto a los niveles previos. Los descensos se encontraban entre el 13,15% del Estado de Salud al 85% del Rol Emocional. Esta tendencia cambia a los 6 meses en todas las dimensiones, llegando a superar los valores iniciales únicamente en las dimensiones Dolor Corporal y Función Social con pequeños incrementos del 4,62% y 5,83% respectivamente, (destacados en azul en la tabla 5.7). Variaciones que se corresponden con las puntuaciones obtenidas en las demás dimensiones tras 6 meses de seguimiento.

Gráfico 5.14. Evolución puntuaciones de dimensiones SF-36. Grupo Durolane

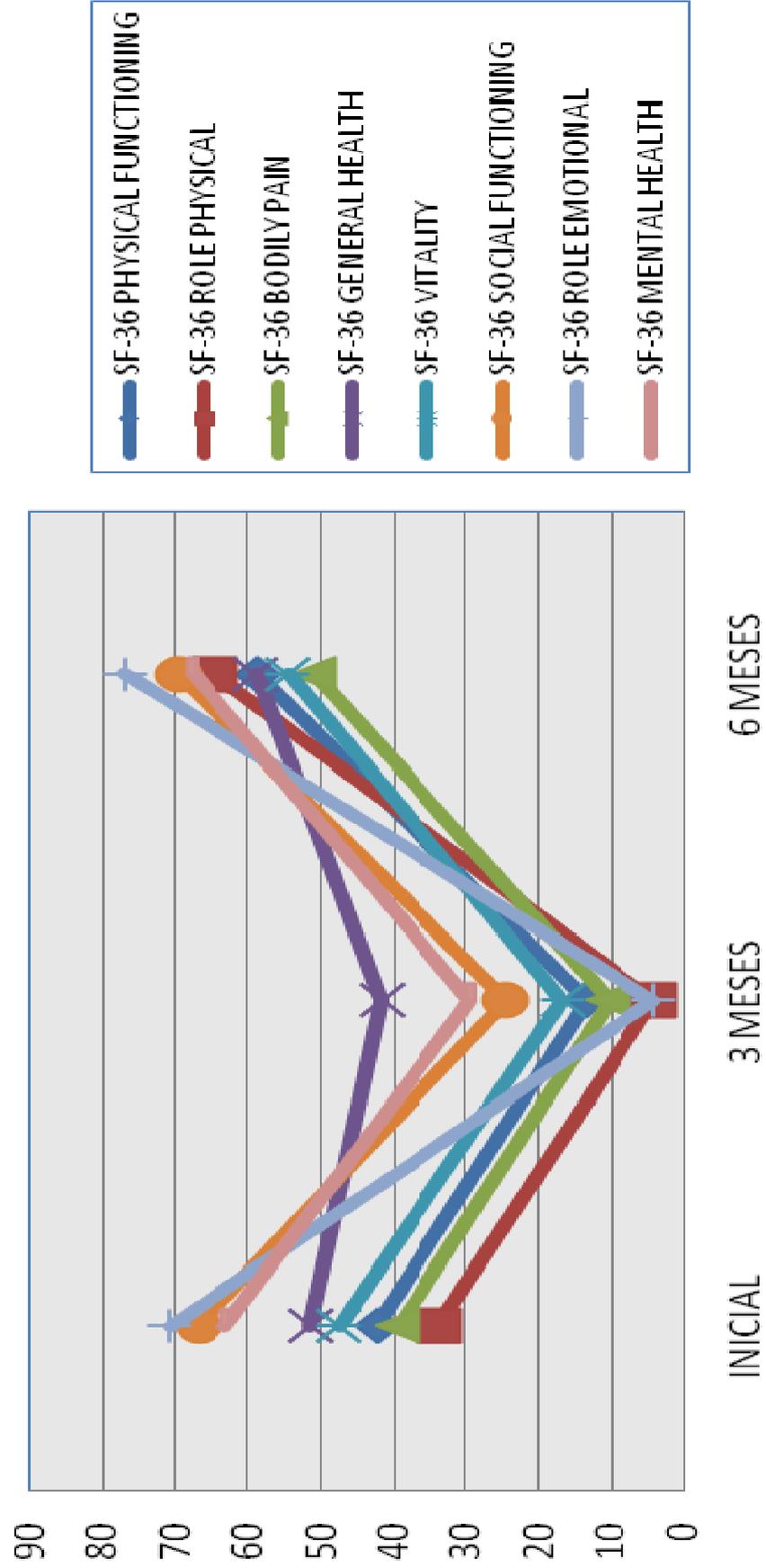


| Tabla 5.7. Resultados del SF-36. Evolución grupo Durolane. | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Seguimiento clínico | | | |
| Dimensiones | Media Inicial | Media 3 meses | Media 6 meses |
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING (0-100) | 38,27 ± 24,86 | 14,79 ± 19,48 | 36,87 ± 26,86 |
| SF-36 ROLE PHYSICAL (0-100) | 39,89 ± 44,13 | 10,64 ± 31,17 | 35,33 ± 42,68 |
| SF-36 BODILY PAIN (0-100) | 36,51 ± 23,57 | 15,66 ± 23,08 | 38,20 ± 28,64 |
| SF-36 GENERAL HEALTH (0-100) | 48,34 ± 19,81 | 41,98 ± 14,97 | 47,02 ± 20,15 |
| SF-36 VITALITY (0-100) | 43,94 ± 25,34 | 19,79 ± 14,02 | 39,31 ± 25,64 |
| SF-36 SOCIAL FUNCTIONING (0-100) | 59,31 ± 28,73 | 26,59 ± 20,29 | 62,77 ± 32,00 |
| SF-36 ROLE EMOTIONAL (0-100) | 67,39 ± 45,81 | 10,64 ± 31,17 | 65,21 ± 44,98 |
| SF-36 MENTAL HEALTH (0-100) | 60,71 ± 19,99 | 32,34 ± 17,00 | 58,77 ± 22,69 |

Los resultados obtenidos durante los 6 meses de seguimiento de los pacientes del grupo estudio se muestran en la tabla 5.8 y gráfico 5.15. Las dimensiones iniciales peor valoradas fueron las físicas, Función, Rol, dolor corporal, como era de esperar. A los tres meses los pacientes presentaron un descenso marcado de todas las puntuaciones, por tanto un empeoramiento. A los 6 meses se muestra no sólo la recuperación de su estado previo sino que además muestran en todas las dimensiones mejoría de éstas. Estos incrementos superiores al 10% respecto a las puntuaciones iniciales fueron más marcados en las dimensiones físicas (destacados en azul en la tabla 5.8).

| Tabla 5.8. Resultados del SF-36. Evolución grupo PRGF-Endoret. | | | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| Seguimiento clínico | | | |
| Dimensiones | Media Inicial | Media 3 meses | Media 6 meses |
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING (0-100) | 42,26 ± 24,20 | 13,54 ± 16,92 | 58,63 ± 21,51 |
| SF-36 ROLE PHYSICAL (0-100) | 33,85 ± 43,91 | 4,17 ± 20,19 | 64,76 ± 39,73 |
| SF-36 BODILY PAIN (0-100) | 39,27 ± 19,82 | 10,33 ± 15,78 | 51,02 ± 23,13 |
| SF-36 GENERAL HEALTH (0-100) | 51,52 ± 19,81 | 41,67 ± 14,08 | 58,90 ± 17,06 |
| SF-36 VITALITY (0-100) | 47,50 ± 22,02 | 16,87 ± 9,09 | 54,48 ± 20,45 |
| SF-36 SOCIAL FUNCTIONING (0-100) | 66,93 ± 21,95 | 24,48 ± 16,09 | 69,79 ± 25,89 |
| SF-36 ROLE EMOTIONAL (0-100) | 70,83 ± 42,18 | 4,17 ± 20,19 | 76,95 ± 37,68 |
| SF-36 MENTAL HEALTH (0-100) | 63,08 ± 20,62 | 29,33 ± 11,35 | 67,67 ± 19,99 |

Gráfico 5.15. Evolución puntuaciones de dimensiones SF-36. Grupo PRGF-Endoret



Cuando analizamos si las diferencias encontradas entre ambos grupos tanto a los 3 como a los 6 meses de seguimiento son significativas, obtenemos, tras un análisis de normalidad, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y aplicación de la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney al no cumplir tampoco criterios de normalidad, que entre ambos grupos no había diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las dimensiones a los 3 meses (Tabla 5.9).

| Tabla 5.9. Comparativa a los 3 meses de ambos grupos. | | | | | |
|---|-------------------|---------------|-------|---------------------------|-------------------------|
| | U de Mann-Whitney | W de Wilcoxon | Z | Sig. asintót. (bilateral) | Kolmogorov-Smirnov Sig. |
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING (0-100) | 1111,00 | 2287,00 | -,145 | ,884 | ,0001 |
| SF-36 ROLE PHYSICAL (0-100) | 1055,00 | 2231,00 | -1,20 | ,230 | ,0001 |
| SF-36 BODILY PAIN (0-100) | 999,00 | 2175,00 | -1,10 | ,270 | ,0001 |
| SF-36 GENERAL HEALTH (0-100) | 1111,00 | 2287,00 | -,14 | ,884 | ,0001 |
| SF-36 VITALITY (0-100) | 1055,00 | 2231,00 | -1,20 | ,230 | ,0001 |
| SF-36 SOCIAL FUNCTIONING (0-100) | 1111,00 | 2287,00 | -,14 | ,884 | ,0001 |
| SF-36 ROLE EMOTIONAL (0-100) | 1055,00 | 2231,00 | -1,20 | ,230 | ,0001 |
| SF-36 MENTAL HEALTH (0-100) | 1111,00 | 2287,00 | -,145 | ,884 | ,0001 |

En el caso de las dimensiones a 6 meses (Tabla 5.10) observamos que sí existían diferencias significativas en las dimensiones Función Física, Rol Físico, Dolor Corporal, Salud General y Vitalidad; mientras que pese a un mayor incremento respecto a las basales no ocurre lo mismo en las dimensiones psicológicas, Función Social, Rol Emocional y Salud Mental.

| Tabla 5.10. Comparativa a los 6 meses de ambos grupos. | | | | | |
|--|-------------------|---------------|-------|---------------------------|-------------------------|
| | U de Mann-Whitney | W de Wilcoxon | Z | Sig. asintót. (bilateral) | Kolmogorov-Smirnov Sig. |
| SF-36 PHYSICAL FUNCTIONING (0-100) | 587,50 | 1668,50 | -3,91 | ,0001 | ,015 |
| SF-36 ROLE PHYSICAL (0-100) | 687,50 | 1768,50 | -3,30 | ,001 | ,001 |
| SF-36 BODILY PAIN (0-100) | 767,00 | 1848,00 | -2,56 | ,010 | ,0001 |
| SF-36 GENERAL HEALTH (0-100) | 720,00 | 1801,00 | -2,91 | ,004 | ,0001 |
| SF-36 VITALITY (0-100) | 697,50 | 1778,50 | -3,08 | ,002 | ,001 |
| SF-36 SOCIAL FUNCTIONING (0-100) | 985,00 | 2066,00 | -,91 | ,361 | ,080 |
| SF-36 ROLE EMOTIONAL (0-100) | 947,000 | 2028,00 | -1,20 | ,229 | ,004 |
| SF-36 MENTAL HEALTH (0-100) | 837,50 | 1872,50 | -1,87 | ,062 | ,013 |

4.1.3 RESULTADOS BIOQUÍMICOS

Con el objetivo de poder realizar un análisis posterior, se realizó una cuantificación de la concentración de los Factores de Crecimiento PDGF-AB e IGF-1. Se decidió analizar estos factores, además de por razones económicas, debido al alto coste de los sistemas ELISAs, por el hecho de ser los más analizados en la literatura. Por otro lado, deseamos valorar la posible correlación entre la concentración de los factores y posible mayor efecto terapéutico.

Tras tomar muestras a los pacientes, se seleccionaron 40 muestras al azar, puesto que se disponían únicamente 40 kits, se realizó un análisis mediante el sistema ELISA (R&D Systems, Abingdon, UK) se obtuvieron una concentración media de PDGF-AB 106,62 pg/ml, DS \pm 362,18 (Rango 318,73-1761,14) para su posterior correlación con el efecto clínico (Tabla 5.11).

| Tabla 5.11. Concentración de factores de crecimiento. | | | | | |
|---|----|--------|---------|-----------|-------------------|
| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típica |
| PDGF 1A | 40 | 318,73 | 1761,14 | 1067,6196 | 362,17653 |
| IGF-1 | 40 | 40,00 | 120,00 | 71,0500 | 16,40505 |

4.2 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

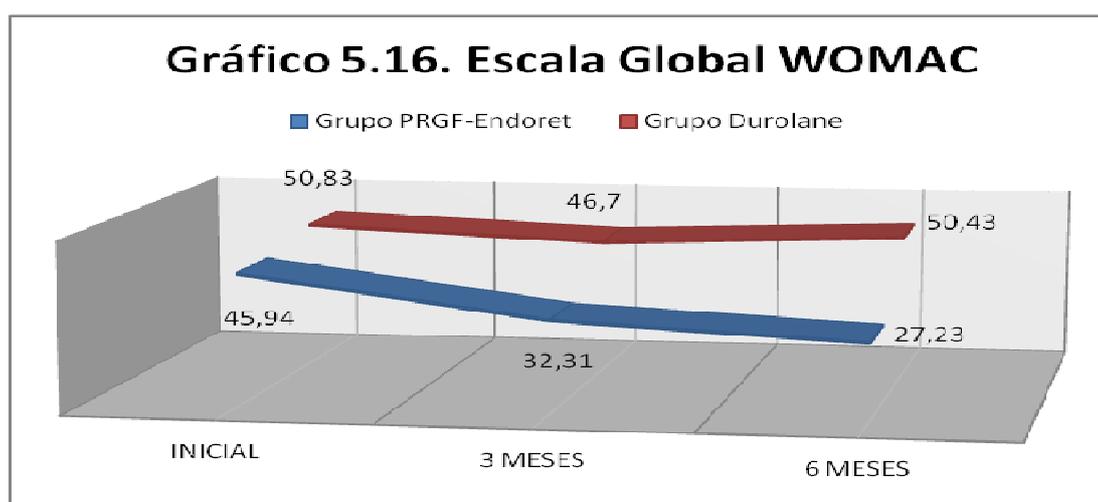
El objetivo general del estudio fue valorar la efectividad del tratamiento de la osteoartritis mediante la aplicación de PRGF, para lo cual esperamos encontrar una diferencia superior al 15% en los test de referencia en comparación con tratamiento con Ácido Hialurónico en pacientes con osteoartritis. Por lo que vamos a realizar un análisis de los resultados obtenidos en los diferentes test de referencia que hemos utilizado.

4.2.1 ESCALA WOMAC

Para la valoración final de la evolución de ambos grupos durante el seguimiento clínico de 6 meses se ha realizado el análisis estadístico sobre la puntuación final, puesto como se ha mencionado antes los resultados parciales eran

ya significativos, aunque en el caso de la escala WOMAC se recomienda realizar un análisis por parámetros.

En el gráfico 5.16 se muestran las progresiones de los diferentes grupos, tanto a los 3 como a los 6 meses. A los 3 meses se produjo una mejoría en ambos grupos con unas diferencias de 4,13 puntos en el grupo control, mientras que en grupo de estudio fue de 13,63 puntos siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$) (tablas 5.12, 5.13).



Tras comprobar la falta de cumplimiento de criterios de normalidad de la puntuación total de la escala WOMAC a los tres meses mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y por tanto no poder utilizar pruebas paramétricas, en este caso, obtuvimos mediante la prueba de U de Mann-Whitney diferencias estadísticamente significativas.

| Tabla 5.12. Pruebas de normalidad para Puntuaciones totales Escala WOMAC. | | | | | | | |
|---|--------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| GRUPO DE ESTUDIO | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
| | | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| DIFWOMACTOTAL 3M | DUROLANE | ,170 | 45 | ,002 | ,902 | 45 | ,001 |
| | PRGF ENDORET | ,099 | 48 | ,200* | ,976 | 48 | ,416 |
| DIFWOMACTOTAL 6M | DUROLANE | ,088 | 45 | ,200* | ,988 | 45 | ,912 |
| | PRGF ENDORET | ,065 | 48 | ,200* | ,988 | 48 | ,912 |

| Tabla 5.13. Estadísticos de contraste. | |
|--|----------|
| DIFWOMACTOTAL3M | |
| U de Mann-Whitney | 597,000 |
| W de Wilcoxon | 1773,000 |
| Z | -3,837 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,0001 |

A los 6 meses de seguimiento el grupo control presentada una mejoría de 0,4 puntos respecto a la puntuación inicial, mientras que el grupo de estudio mejoró la diferencia alcanzando la diferencia de 18,71 puntos. Al igual que previamente esta diferencia fue significativa ($p < 0,001$) (Tabla 5.14). Los pacientes del grupo control presentaron una mejoría no significativa de 0.78% respecto a la puntuación inicial. Por otro lado los pacientes del grupo PRGF-Endoret presentaron una mejoría respecto a su puntuación inicial del 40.72%

| Tabla 5.14. Prueba de muestras independientes Para Escala WOMAC a los 6 meses. | | | |
|--|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| | | DIFWOMACTOTAL6M | |
| | | Se han asumido varianzas iguales | No se han asumido varianzas iguales |
| Prueba de Levene para la igualdad de varianzas | F | 3,086 | |
| | Sig. | ,082 | |
| Prueba T para la igualdad de medias | t | 6,257 | 6,220 |
| | Sig. (bilateral) | ,0001 | ,0001 |
| | Diferencia de medias | 18,79529 | 18,79529 |
| | 95% IC para la diferencia | Inferior | 12,82901 |
| | Superior | 24,76157 | 24,80451 |

Al analizar los porcentajes de mejoría de los pacientes del grupo de estudio, observamos como los pacientes tratados con 3 infiltraciones de PRGF-Endoret espaciadas 2 semanas han presentado una mejoría respecto a su nivel basal de un 40.72%, es decir, un 19,49% respecto a la puntuación máxima de la escala. Si comparamos los resultados respecto a la puntuación obtenida por el grupo de

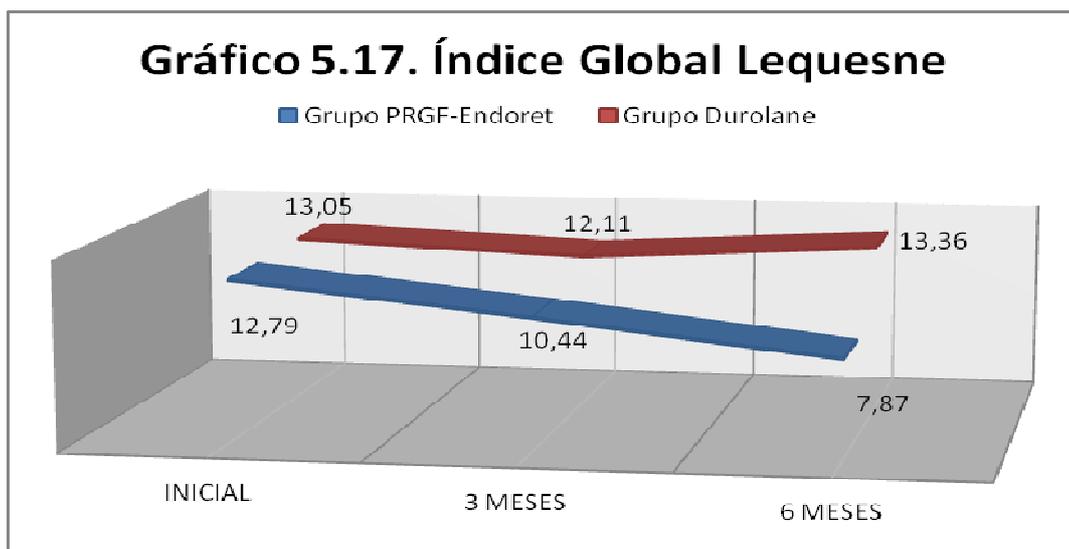
control, se aprecia una mejoría absoluta del 24,17% a los 6 meses de seguimiento respecto a la puntuación máxima.

Si comparamos los porcentajes de mejora en las diferentes dimensiones observamos como el porcentaje de mejoría del grupo PRGF-Endoret® respecto al grupo control fue de 50.34% en la dimensión dolor, 31.98% en la rigidez y una mejoría del 41.9% en la movilidad articular.

Los pacientes tratados con PRGF-Endoret® mejoraron un 39,94% respecto al grupo control. Ambas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

4.2.2 ÍNDICE DE LEQUESNE

Los resultados obtenidos en el Índice de Lequesne se han analizado en conjunto como recomienda la literatura científica. El gráfico 5.17 muestra la evolución del índice global de ambos grupos a lo largo de los 6 meses del estudio.



Las puntuaciones a los 3 meses muestran un descenso de 0,94 puntos en el grupo de control, mientras que en el grupo de estudio se produjo un descenso total de 2,35 puntos. Esta diferencia no es estadísticamente significativa como muestran las tablas 5.15 y 5.16 ($p < 0.05$).

A los 6 meses estas diferencias entre ambos grupos aumentan significativamente, puesto que mientras que la puntuación del grupo control

asciende superando la basal en 0,31 puntos, el grupo de PRGF-Endoret presenta una mejoría de 4,92 puntos respecto a la situación inicial ($p < 0.001$).

Tabla 5.15. Pruebas de normalidad Lequesne Global.

| GRUPO DE ESTUDIO | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|------------------|--------------|---------------------------------|----|-------|--------------|----|-------|
| | | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| DIFLEQ3M | DUROLANE | ,103 | 45 | ,200* | ,964 | 45 | ,170 |
| | PRGF ENDORET | ,120 | 48 | ,080 | ,886 | 48 | ,0001 |
| DIFLEQ6M | DUROLANE | ,102 | 45 | ,200* | ,978 | 45 | ,542 |
| | PRGF ENDORET | ,078 | 48 | ,200* | ,992 | 48 | ,984 |

Tabla 5.16. Prueba de muestras independientes Índice global de Lequesne.

| | | DIFLEQ3M | DIFLEQ6M | |
|--|---------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
| | | Se han asumido varianzas iguales | Se han asumido varianzas iguales | |
| Prueba de Levene para la igualdad de varianzas | F | 2,116 | 2,653 | |
| | Sig. | ,149 | ,107 | |
| Prueba T para la igualdad de medias | t | 1,731 | 7,144 | |
| | Sig. (bilateral) | ,087 | ,0001 | |
| | Diferencia de medias | 1,43025 | 5,21014 | |
| | 95% IC para la diferencia | Inferior | -,21084 | 3,76166 |
| | | Superior | 3,07134 | 6,65863 |

De nuevo al comprobar los porcentajes de mejoría del grupo PRGF-Endoret, se aprecia como los pacientes han presentado una mejoría absoluta del 20,5% respecto a su nivel previo al inicio del estudio y del 22,88% si comparamos la puntuación final con respecto al grupo control, en ambos casos a los 6 meses de seguimiento, siendo ambas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

4.2.3 SF-36

Como hemos referido con anterioridad, para comparar los resultados entre ambos grupos utilizaremos las valoraciones globales de las dos áreas principales, de esta manera podremos analizar en global los resultados obtenidos y su evolución a lo largo del estudio en ambos grupos.

En la siguiente tabla 5. 17 presentamos los resultados obtenidos en ambos grupos al inicio del estudio.

| Tabla 5.17 Valoración inicial SF-36. | | | | |
|---|--------|--------|---------|-----------------|
| ESTANDARIZADO PREVIO DUROLANE | | | | |
| Estadísticos descriptivos | | | | |
| | Mínimo | Máximo | Mediana | Desv. típ. |
| STANDARDIZED PHYSICAL COMPONENT | 12,12 | 53,87 | 32,58 | 9,77519 |
| STANDARDIZED MENTAL COMPONENT | 25,30 | 67,62 | 46,20 | 13,87811 |
| ESTANDARIZADO PREVIO PRGF-Endoret | | | | |
| STANDARDIZED PHYSICAL COMPONENT | 14,11 | 52,87 | 32,79 | 10,13229 |
| STANDARDIZED MENTAL COMPONENT | 22,85 | 69,21 | 47,99 | 13,29967 |

Al realizar el análisis de los 3 meses de ambos grupos observamos como se ha producido un descenso en ambas variables. En el caso del grupo de control se aprecia un descenso de 3,49 puntos en el componente físico y de 19,41 puntos en el componente emocional. Si comprobamos el grupo PRGF-Endoret podemos apreciar como se ha producido un descenso de 4,45 puntos en el componente físico y de 22,98 puntos en el componente emocional (Tabla 5.18 y 5.19).

| Tabla 5.18. Valoración a los 3 meses SF-36. DUROLANE. | | | | |
|--|-------------------------|-----------------|-------------|------------|
| ESTANDARIZADO 3 MESES DE SEGUIMIENTO | | | Estadístico | Error típ. |
| STANDARDIZED PHYSICAL COMPONENT 3 MESES | Media | | 29,09 | ,89884 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 27,2823 | |
| | | Límite superior | 30,9009 | |
| | Desv. típ. | | 6,16212 | |
| | Mínimo | | 25,04 | |
| | Máximo | | 44,55 | |
| STANDARDIZED MENTAL COMPONENT 3 MESES | Media | | 26,79 | 1,34610 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 24,0821 | |
| | | Límite superior | 29,5012 | |
| | Desv. típ. | | 9,22840 | |
| | Mínimo | | 22,94 | |
| | Máximo | | 53,11 | |

| Tabla 5.19. Valoración a los 3 meses SF-36. PRGF-Endoret. | | | | |
|--|----------------------------|-----------------|-------------|------------|
| ESTANDARIZADO 3 MESES DE SEGUIMIENTO | | | Estadístico | Error típ. |
| STANDARDIZED PHYSICAL COMPONENT 3 MESES | Media | | 28,34 | ,67528 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 26,9810 | |
| | | Límite superior | 29,6980 | |
| | Desv. típ. | | 4,67848 | |
| | Mínimo | | 25,04 | |
| | Máximo | | 44,55 | |
| STANDARDIZED MENTAL COMPONENT 3 MESES | Media | | 25,01 | ,86768 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 23,2595 | |
| | | Límite superior | 26,7506 | |
| | Desv. típ. | | 6,01146 | |
| | Mínimo | | 22,94 | |
| | Máximo | | 53,11 | |

Para comparar las puntuaciones obtenidas a los 3 meses por ambos grupos, realizamos una comprobación de normalidad previamente de ambas variables una vez calculada la variable diferencia (Tabla 5.20).

| Tabla 5.20. Pruebas de normalidad para SF-36. | | | | | | | |
|--|---|---------------------------------|----|------|--------------|----|------|
| | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
| | | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| DIFERENCIA PRE-POST STANDARD PHYSICAL | 1 | ,119 | 46 | ,098 | ,968 | 46 | ,230 |
| | 2 | ,067 | 48 | ,200 | ,971 | 48 | ,270 |
| DIFERENCIA PRE-POST STANDARD MENTAL | 1 | ,154 | 46 | ,008 | ,906 | 46 | ,001 |
| | 2 | ,134 | 48 | ,032 | ,915 | 48 | ,002 |

Como podemos observar en el caso del Estado Funcional aplicaremos pruebas paramétricas al cumplir criterios de normalidad, como es la T-Student (Tabla 5.21), mientras que en el caso del Bienestar Emocional deberemos utilizar la prueba no paramétrica de U-Mann Whitney ya que el K-S presenta diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudio (Tabla 5.22).

Tabla 5.21. Prueba de muestras independientes para Estándar Físico SF-36.

| | | DIFERENCIA PRE-POST STANDARD PHYSICAL | |
|--|---------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | | Se han asumido varianzas iguales | No se han asumido varianzas iguales |
| Prueba de Levene para la igualdad de varianzas | F | ,082 | |
| | Sig. | ,775 | |
| Prueba T para la igualdad de medias | t | -,327 | -,326 |
| | gl | 92 | 90,305 |
| | Sig. (bilateral) | ,745 | ,745 |
| | 95% IC para la diferencia | Inferior Superior | -6,38056 4,57745 |

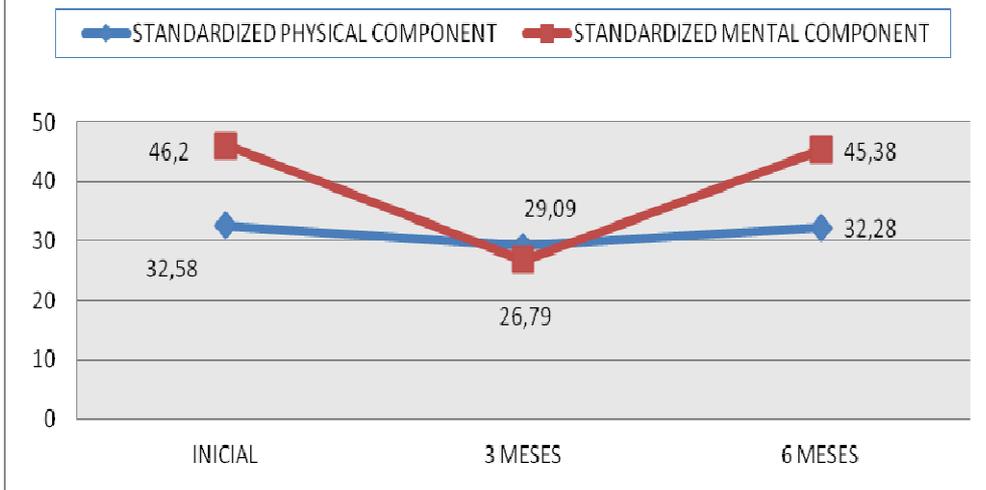
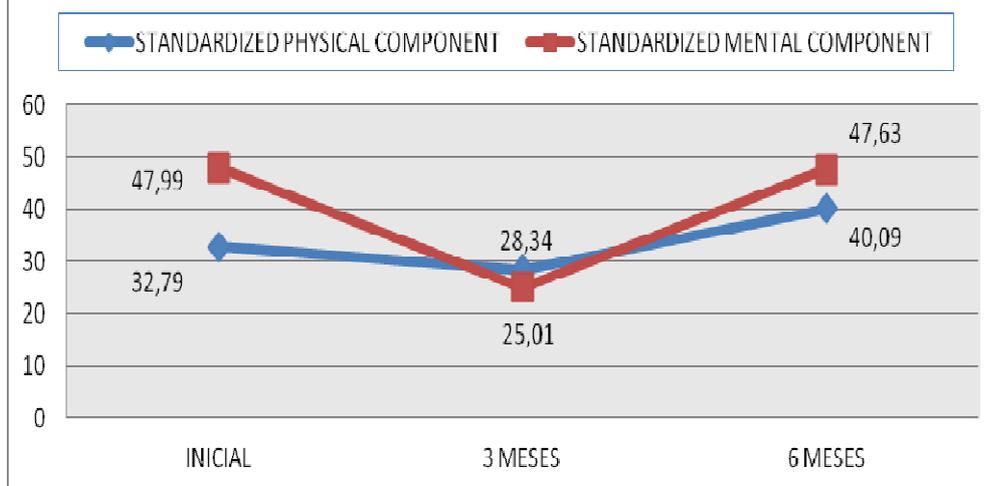
Tabla 5.22. Prueba U-Mann Whitney para valoración estándar Mental.

| | DIFERENCIA PRE-POST STANDARD MENTAL |
|---------------------------|-------------------------------------|
| U de Mann-Whitney | 961,000 |
| W de Wilcoxon | 2137,000 |
| Z | -1,082 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,279 |

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las variables Estado Funcional al igual que Bienestar Emocional, a los 3 meses de seguimiento.

Al analizar las puntuaciones de los 6 meses de seguimiento observamos, como al igual que en los cuestionarios específicos WOMAC e Índice de Lequesne, se produce una mejoría franca de las puntuaciones. Dato que corresponde con la variación de las puntuaciones parciales de las diferentes dimensiones (Gráfico 5.18 y 5.19).

En el grupo control se aprecia un ascenso de ambos componentes respecto a los 3 meses, pero sin alcanzar los niveles previos, -0.30 puntos para el componente físico y -0,82 puntos para el componente emocional.

Gráfico 5.18. Evolución SF-36 Grupo Durolane**Gráfico 5.19. Evolución SF-36 Grupo PRGF-Endoret**

Al analizar las puntuaciones del grupo estudio observamos como respecto a los 3 meses presentan un ascenso significativo superando las puntuaciones previas de los pacientes en el caso del componente físico.

Se aprecia un incremento respecto a la situación basal de 7,3 puntos en el componente físico y para el componente emocional de -0,36 puntos (Tabla 5.23 y 5.24).

| Tabla 5.23. Valoración a los 6 meses SF-36. DUROLANE. | | | | |
|---|----------------------------|-----------------|-------------|------------|
| ESTANDARIZADOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO | | | Estadístico | Error típ. |
| STANDARDIZED PHYSICAL COMPONENT 6 MESES | Media | | 32,28 | 1,70493 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 28,8424 | |
| | | Límite superior | 35,7146 | |
| | Desv. típ. | | 11,43704 | |
| | Mínimo | | 14,09 | |
| | Máximo | | 55,55 | |
| STANDARDIZED MENTAL COMPONENT 6 MESES | Media | | 45,38 | 2,12597 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 41,0905 | |
| | | Límite superior | 49,6598 | |
| | Desv. típ. | | 14,26142 | |
| | Mínimo | | 15,25 | |
| | Máximo | | 70,16 | |

| Tabla 5.24. Valoración a los 3 meses SF-36. PRGF-Endoret. | | | | |
|---|----------------------------|-----------------|-------------|------------|
| ESTANDARIZADOS 6 MESES DE SEGUIMIENTO | | | Estadístico | Error típ. |
| STANDARDIZED PHYSICAL COMPONENT 6 MESES | Media | | 40,09 | 1,46423 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 37,1424 | |
| | | Límite superior | 43,0371 | |
| | Desv. típ. | | 10,03829 | |
| | Mínimo | | 22,03 | |
| | Máximo | | 58,61 | |
| STANDARDIZED MENTAL COMPONENT 6 MESES | Media | | 47,63 | 1,81419 |
| | IC para la media al 95% | Límite inferior | 43,9830 | |
| | | Límite superior | 51,2865 | |
| | Desv. típ. | | 12,43746 | |
| | Mínimo | | 16,02 | |
| | Máximo | | 63,19 | |

Para comparar los resultados a 6 meses, realizamos una comprobación de normalidad previamente de ambas variables una vez calculada la variable diferencia (Tabla 5.25).

Tabla 5.25. Pruebas de normalidad para SF-36 6 meses.

| | | Kolmogorov-Smirnov ^a | | | Shapiro-Wilk | | |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|----|-------|--------------|----|------|
| | | Estadístico | gl | Sig. | Estadístico | gl | Sig. |
| DIFERENCIA PRE-POST STANDARD PHYSICAL | 1 | ,111 | 44 | ,200* | ,973 | 44 | ,399 |
| | 2 | ,068 | 47 | ,200* | ,979 | 47 | ,547 |
| DIFERENCIA PRE-POST STANDARD MENTAL | 1 | ,121 | 44 | ,104 | ,943 | 44 | ,031 |
| | 2 | ,114 | 47 | ,162 | ,980 | 47 | ,594 |

Como podemos observar tanto en el caso del Estado Funcional como del Bienestar Emocional aplicaremos pruebas paramétricas al cumplir criterios de normalidad, como es la T-Student (Tabla 5.26).

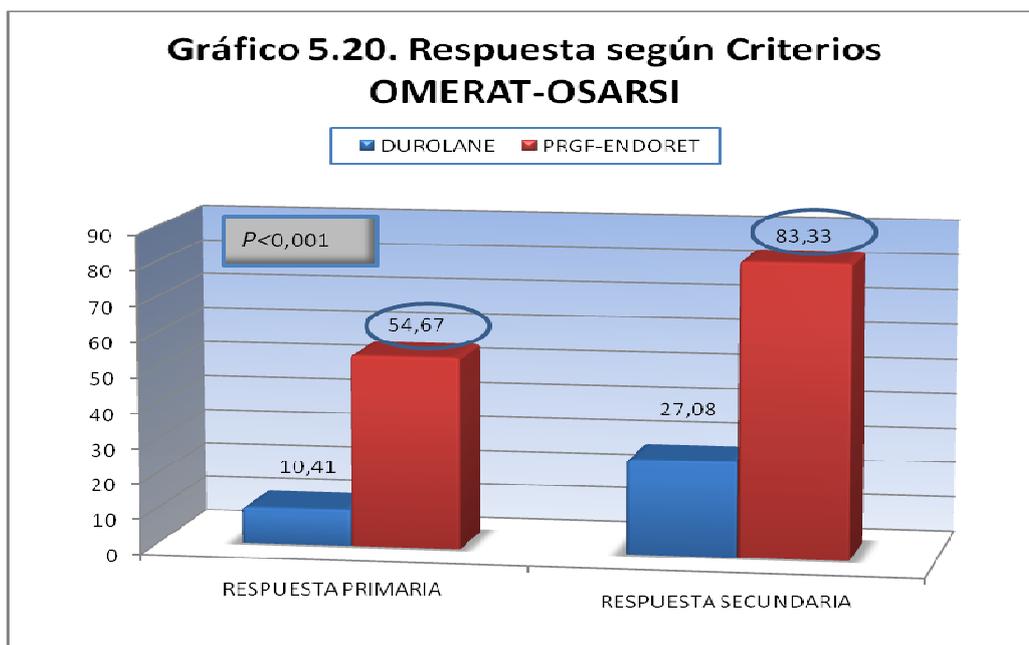
Tabla 5.26. Prueba de muestras independientes para SF-36 6 meses.

| DIFERENCIA PRE-POST STANDARD PHYSICAL | | Se han asumido varianzas iguales | No se han asumido varianzas iguales |
|--|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Prueba de Levene para la igualdad de varianzas | F | 4,138 | |
| | Sig. | ,045 | |
| Prueba T para la igualdad de medias | t | 3,770 | 3,716 |
| | gl | 89 | 71,503 |
| | Sig. (bilateral) | ,0001 | ,0001 |
| | Diferencia de medias | 7,67662 | 7,67662 |
| | 95% IC para la diferencia | Inferior Superior | 3,63062 11,72262 |
| DIFERENCIA PRE-POST STANDARD MENTAL | | Se han asumido varianzas iguales | No se han asumido varianzas iguales |
| Prueba de Levene para la igualdad de varianzas | F | 1,286 | |
| | Sig. | ,260 | |
| Prueba T para la igualdad de medias | t | -,327 | -,329 |
| | gl | 89 | 88,267 |
| | Sig. (bilateral) | ,744 | ,743 |
| | 95% IC para la diferencia | Inferior Superior | -6,19570 4,44285 |

Cuando analizamos en conjunto los resultados obtenidos a los 6 meses de seguimiento, podemos apreciar cómo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para el área de Estado Funcional ($p < 0.001$), con una magnitud de 7,67 puntos a favor del tratamiento con PRGF-Endoret, mientras que no se han encontrado diferencias entre ambos grupos para la Bienestar Emocional, como era de esperar según los resultados mostrados previamente.

4.2.4 RESPUESTA OMERACT-OARSI

Por último, para valorar el grado de efectividad del tratamiento con PRGF-Endoret, valoramos los resultados obtenidos según los criterios de la OMERACT-OARSI del 2004. Mencionados con anterioridad, se considera respuesta primaria cuando al menos se produce una reducción del 50% del dolor o de la actividad funcional, según la escala WOMAC. Se consideran pacientes respondedores secundarios aquellos que en al menos 2 de las siguientes premisas cumplían, una reducción del 20% o superior del dolor, actividad funcional o de la escala global. Según estos criterios obtuvimos un 54,67% de pacientes con una respuesta primaria al tratamiento con PRGF-Endoret y un 83,33% de pacientes con una respuesta secundaria al tratamiento. En el caso de los pacientes que fueron infiltrados con AH estos porcentajes son significativamente inferiores, tan sólo un 10,41% de los



pacientes respondieron de forma primaria y un 27,08% de forma secundaria, al tratamiento con Durolane® (Gráfico 5.20).

Como se muestra en la Tabla 5.27, el porcentaje de respuesta en las diferentes dimensiones de la escala WOMAC es superior al 40% en el grupo de PRGF-Endoret®. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas a los 6 meses de seguimiento ($p < 0,001$) (Tabla 5.28).

Tabla 5.27. Estadístico de ambos grupos según porcentaje de respuesta.

| GRUPO DE ESTUDIO | | Media | Desv. típ. |
|------------------|-------------|----------|------------|
| DUROLANE | RESPTOTAL | ,8225 | 39,05229 |
| | RESPDOLOR6M | 1,5859 | 42,65379 |
| | RESPMOV6M | 1,4338 | 41,58067 |
| PRGF ENDORET | RESPTOTAL | -42,0351 | 26,85832 |
| | RESPDOLOR6M | -48,7656 | 26,27968 |
| | RESPMOV6M | -40,4716 | 29,34924 |

Tabla 5.28. Estadísticos del porcentaje de respuesta entre grupos.

| | RESPTOTAL | RESPDOLOR6M | RESPMOV6M |
|------------------------------|-----------|-------------|-----------|
| U de Mann-Whitney | 387,500 | 315,000 | 425,000 |
| W de Wilcoxon | 1563,500 | 1491,000 | 1601,000 |
| Z | -5,420 | -5,972 | -5,136 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,0001 | ,0001 | ,0001 |

4.2.5 ANÁLISIS DE REGRESIÓN.

Finalmente realizamos un análisis de regresión entre las diferentes variables analizadas previamente, como las variables edad, concentración de PDGF y IGF, grado de OA y la Dimensión de Dolor según la escala WOMAC.

Tras realizar una regresión logística, la única variable que influyó significativamente en la mejoría superior al 40% del dolor a los 6 meses fue el sexo. El resto de variables clínicas analizadas, concentración de factores, IMC, lateralidad, situación laboral no alcanzaron significación estadística. (Tabla 5.29).

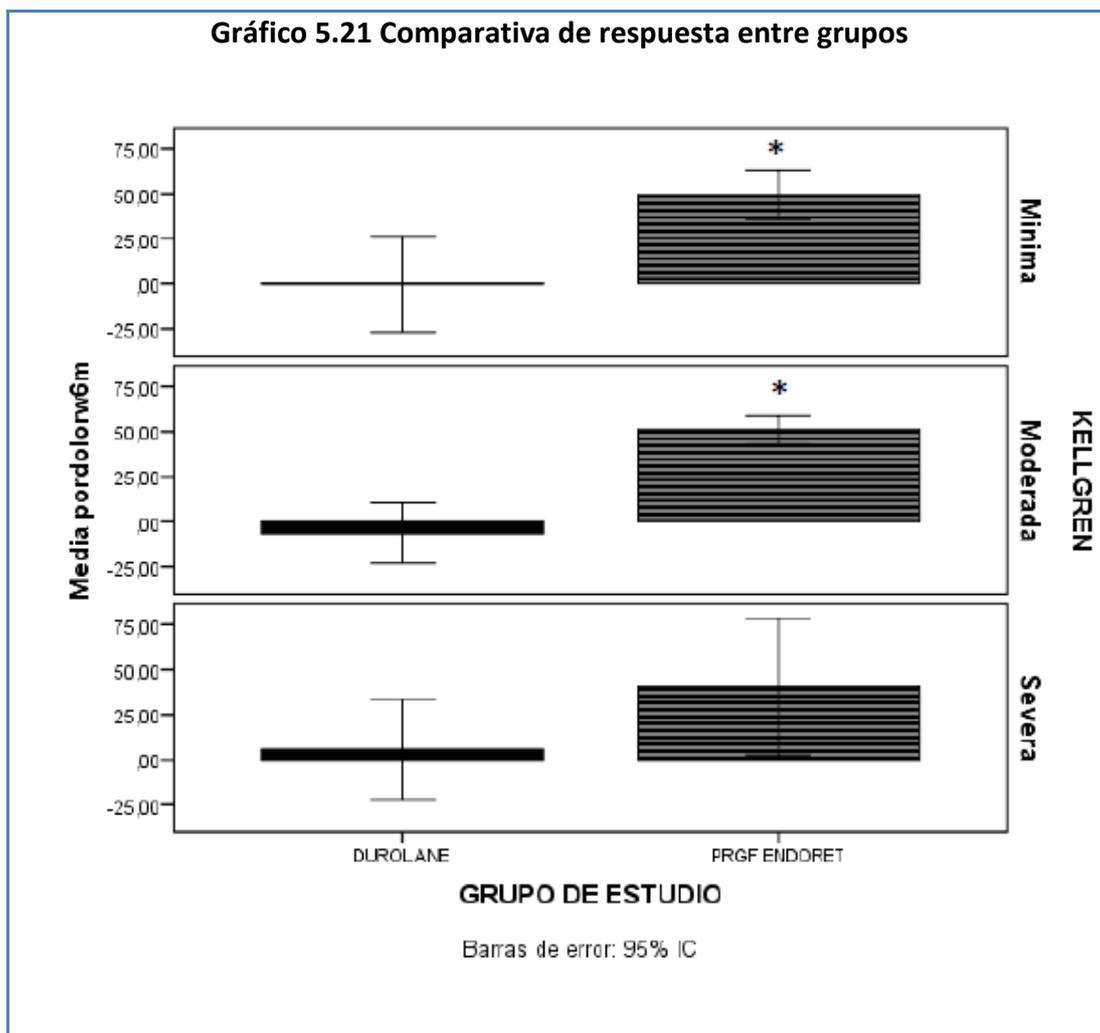
Tabla 5.29. Variables que influyen significativamente en la mejoría del dolor superior al 40% (6 meses).

| | B | E.T. | Wald | gl | Sig. | OR | I.C. 95% para OR | |
|--|--------------|-------------|--------------|----------|-------------|--------------|------------------|--------------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| SEXO (1) | 1,168 | ,533 | 4,807 | 1 | ,028 | 3,215 | 1,132 | 9,132 |
| Variable(s) introducida(s) en el paso 1: TTO, SEXO. | | | | | | | | |

Al analizar la posible relación existente con el grado de osteoartritis, de media todos los pacientes tratados con PRGF presentaron una respuesta superior al 40% independientemente del grado de degeneración, si bien es cierto que los pacientes que presentaron mejor respuesta al tratamiento con PRGF fueron aquellos con artrosis leve-moderada, y en menor medida los pacientes con afectación severa (Tabla 5.30). En cuanto al grupo control los pacientes que presentaron una respuesta positiva al tratamiento fueron los pacientes con afectación severa al final del seguimiento (Gráfico 5.21).

Tabla 5.30. Mejoría de la Dimensión Dolor de la escala WOMAC en relación a Clasificación de Kellgren.

| GRUPO DE ESTUDIO | RESPDOLOR6M | N | Media | Desviación típica | Error típico | Intervalo de confianza para la media al 95% | |
|------------------|-------------|----|----------|-------------------|--------------|---|-----------------|
| | | | | | | Límite inferior | Límite superior |
| DUROLANE | 2 | 18 | ,1940 | 53,54093 | 12,61972 | -26,4313 | 26,8193 |
| | 3 | 19 | 6,3944 | 34,80217 | 7,98417 | -10,3797 | 23,1685 |
| | 4 | 9 | -5,7816 | 36,00990 | 12,00330 | -33,4613 | 21,8980 |
| PRGF ENDORET | 2 | 14 | -49,4145 | 23,80926 | 6,36329 | -63,1615 | -35,6674 |
| | 3 | 26 | -50,9841 | 20,09144 | 3,94026 | -59,0992 | -42,8690 |
| | 4 | 8 | -40,4198 | 45,20910 | 15,98383 | -78,2156 | -2,6241 |



Para la valoración del efecto del tratamiento en relación a la edad de los pacientes, realizamos un análisis estratificado por grupos de edad, teniendo como punto de corte la mediana de los pacientes y que coincide con la media de la población global del estudio, por lo que se estratificó en dos grupos, menores de 63 años y mayores de 63 años.

En el grupo del AH se observa cómo los pacientes menores de 63 años presentan una mejor respuesta que los mayores, aunque esta diferencia no es significativa (Tabla 5.31 y 5.32).

Tabla 5.31. Evolución de la dimensión Dolor de la escala WOMAC en relación a grupos de edad y tratamiento.

| | | Statistic | Bootstrap ^a | | | |
|-----------------|-----------------|------------|------------------------|-------------------------------|----------|---------|
| | | | Sesgo | Intervalo de confianza al 95% | | |
| | | | | Inferior | Superior | |
| DUROLANE | MENORES 63 AÑOS | Media | -,6111 | -,0214 | -2,2778 | ,9986 |
| | | Desv. típ. | 3,69640 | -,15384 | 2,37986 | 4,66260 |
| | MAYORES 63 AÑOS | Media | ,6071 | -,0100 | -,6429 | 1,9634 |
| | | Desv. típ. | 3,68520 | -,11865 | 2,60971 | 4,53362 |
| PRGF ENDORET | MENORES 63 AÑOS | Media | -4,7931 | -,0223 | -5,6897 | -3,7595 |
| | | Desv. típ. | 2,66431 | -,10311 | 1,49712 | 3,60479 |
| | MAYORES 63 AÑOS | Media | -4,2105 | -,0299 | -5,3684 | -3,2632 |
| | | Desv. típ. | 2,39395 | -,08460 | 1,40805 | 3,13068 |

En el grupo de estudio PRGF-Endoret® se observa cómo no existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con una mínima mejoría en el grupo de menores de 63 años (Tabla 5.33).

Tabla 5.32. Estadísticos de contraste. DUROLANE.

| a. DUROLANE b. GRUPOS SEGUN EDAD | DIFWOMACDOLOR6M |
|-------------------------------------|-----------------|
| U de Mann-Whitney | 215,000 |
| W de Wilcoxon | 386,000 |
| Z | -,838 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,402 |

Tabla 5.33 Estadísticos de contraste. PRGF-Endoret

| a. PRGF ENDORET b. GRUPOS SEGUN EDAD | DIFWOMACDOLOR6M |
|---|-----------------|
| U de Mann-Whitney | 197,000 |
| W de Wilcoxon | 632,000 |
| Z | -1,677 |
| Sig. asintót. (bilateral) | ,093 |

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN.

El resultado del ensayo clínico muestra cómo el tratamiento de la osteoartritis mediante la infiltración de Plasma Rico en Factores de Crecimiento, utilizando el sistema PRGF-Endoret, mejora significativamente la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes. El análisis inicial muestra cómo PRGF-Endoret® es significativamente más efectivo que el Ácido Hialurónico (Durolane) en más del 15% valorado inicialmente.

Como hemos mencionado al principio, la osteoartritis es la enfermedad articular más frecuente, presentando una prevalencia superior al 10% en la población mayor de 50 años ^[1] aumentando a la par que se eleva la esperanza de vida mundial. Supone un gran coste sanitario y social elevado ^[23].

La osteoartritis es el resultado de varios factores mecánicos y biológicos que desequilibran la dinámica de la articulación produciendo una degradación del cartílago y posterior afectación del hueso subcondral. La degeneración articular es difícil de tratar debido tanto a las diferentes funciones de las estructuras articulares, como por el pobre poder de curación del cartílago ^[43-46]. El tratamiento de la osteoartritis de rodilla busca mejorar la sintomatología asociada, disminuyendo el dolor y la limitación funcional que presentan los pacientes mediante el control de la homeostasis, para así recuperar las estructuras o al menos bloquear la progresión de tal manera que se pueda evitar o frenar la necesidad de procesos invasivos más agresivos. Dentro del tratamiento médico encontramos fármacos que actúan sobre los síntomas, como los AINEs, también fármacos que actúan sobre el cartílago tratando de frenar la historia natural de la enfermedad, los SYSADOAs, y por último tratamientos intraarticulares con Ácido Hialurónico (viscosuplementación) que tratan de mejorar la homeostasis de la articulación ^[2]. Todos son tratamientos aceptados en artrosis pero presentan limitaciones por sus efectos adversos gastrointestinales, su hepatotoxicidad y nefrotoxicidad ^[3,4]. Además tienen un efecto limitado en el tiempo y tampoco existen metanálisis que demuestren su efectividad a largo plazo ^[7,8].

Los condrocitos y el resto de elementos de las articulaciones se pueden ver afectados por múltiples factores que alteran la homeostasis articular y su función. Esta alteración del equilibrio produce una desestructuración de la matriz extracelular,

y degeneración de los tejidos produciendo osteoartritis. Para llevarse a cabo los procesos de reparación o regeneración de los tejidos lesionados interactúan multitud de elementos; diversos componentes celulares, proteínas, metabolitos y electrolitos, todos ellos englobados dentro de un ambiente adecuado. Desde la fase inflamatoria hasta la fase de remodelado tisular, las plaquetas juegan un papel fundamental debido a sus propiedades hemostáticas, quimiotácticas, actividad proliferativa y diferenciación tisular ^[130-132]. Es por estas propiedades que en los últimos años los estudios han buscado el efecto beneficioso de las plaquetas y los factores de crecimiento, sobre la reparación tisular.

Desde que en 1981 se realizó la descripción del PDGF como primer factor de crecimiento, localizado en los gránulos alfa de las plaquetas, se han descrito multitud de ellos. Los factores actúan como: mediadores en los procesos de regeneración tisular, favorecen la angiogénesis, estimulan células como tenocitos y células sinoviales ^[12,134,135,143], facilitan la proliferación de células mesenquimales indiferenciadas ^[171], estimulan condrocitos ^[173], favorecen la formación ósea e inhiben la actividad osteoclástica ^[193-195], también favorecen la formación de matriz extracelular mediante la producción de proteoglicanos, colágeno tipo II que adhieren a los condrocitos ^[209,210].

Por otro lado Anitua y cols. ^[274] en los estudios sobre tejidos articulares muestran cómo se produce un aumento de la producción de AH intrínseco tras la administración de PRGF, o cómo disminuye la producción de MMP-1,-3. Otros estudios muestran la disminución de la concentración de factores mediadores de la inflamación como IL-1 β o TNF α Y MMP-13 ^[36,273].

Existen estudios tanto in vitro como in vivo que cuestionan los efectos favorables asociados a los FC, y por tanto no aconsejan su aplicación. En estudios clínicos en cirugía maxilofacial no presentaron cambios en la formación ósea observando cómo la administración continua de PDGF incluso aumentaba la resorción ósea ^[230]. Otros estudios cuestionan la cicatrización en tendinopatías ^[303-305]. También existe en la artrosis un aumento patológico de nuevos vasos que favorece la formación ósea, efectos que pueden empeorar con la aplicación de PRGF

[43,44]. Por otro lado la sobreexpresión de TGF- β a largo plazo favorece la destrucción del cartílago según Glansbeek y cols. [350]. Estos estudios que presentan resultados negativos estudian de manera aislada los FC y por tanto pueden inducir a error, puesto que creemos que el efecto beneficioso del PRGF se debe a una concentración de todos los FC disponibles tanto a nivel plaquetario como a nivel plasmático.

En muchos casos es difícil razonar el efecto de tantas sustancias, pero creemos que no sólo los FC son importantes, sino que además las plaquetas son necesarias por el contenido en su interior de sustancias necesarias para la formación de la malla de fibrina, como citoquinas proinflamatorias, condroitín sulfato, fibrinógeno y otros sustancias que actúan en las fases iniciales de la cicatrización [145-149]. Son muchos los estudios que avalan la efectividad del PRGF en diferentes patologías desde lesiones cutáneas, defectos óseos y lesiones corneales. Creemos que es la aplicación en conjunto del PRGF, tanto FC como plaquetas, lo que tiene un efecto regenerador de los tejidos lesionados y no la aplicación por separado de ambos [12,134,135,143].

Desde las sociedades científicas y los grupos de estudios se ha cuestionado los resultados clínicos de muchos trabajos relacionados con los diferentes tratamientos propuestos, puesto que únicamente valoran la diferencia estadística encontrada. Es por esto que la OMERACT-OARSI buscó el consenso para determinar de la mejor manera posible la valoración de la calidad de vida de los pacientes y por tanto de establecer unos criterios de respuesta a los tratamientos. Aunque dichas recomendaciones se realizaron en 2004, a día de hoy son pocos los estudios que valoran los resultados obtenidos bajo dichos criterios de respuesta [349].

6.1 DATOS EPIDEMIOLÓGICOS.

Al realizar el diseño del estudio tuvimos en cuenta los criterios de selección de otros estudios [137,271,357,359,] que aparecen en la literatura. De esta manera podemos interpretar los resultados y compararlos en la medida de lo posible con otros estudios. En todos los estudios se excluyen pacientes con enfermedades sistémicas que puedan influir en el desarrollo de la osteoartritis, como artritis reumatoide, o pacientes inmunodeprimidos, o con obesidad mórbida. En cuanto a diferencias con

otros estudios, mencionar que en nuestro caso no hemos excluido pacientes con afectación bilateral de las rodillas o artrosis en otras articulaciones, como coxartrosis, pues por un lado la interpretación de los resultados podría estar enmascarada por la evolución de la patología concomitante y puesto que la población se reduciría considerablemente. Es cierto que la mayoría de los pacientes con osteoartritis presentan afectación bilateral y en otras articulaciones, por lo que los resultados se pueden extrapolar a la población general más fácilmente. En nuestro estudio el 27,1% de los pacientes fueron infiltrados bilateralmente, y existe un predominio de rodillas derechas infiltradas con un 43,8% respecto al 29,2% de rodillas izquierdas infiltradas. En todos los estudios con PRP se incluyen pacientes con diferentes grados de afectación articular, a diferencia de los estudios con Viscosuplementación que excluyen los grados severos, sin especificar las razones.

En cuanto a los tratamientos previos se excluyeron todos los pacientes que habían sido infiltrados con AH en un período inferior a 6 meses o tomaran tratamiento médico con menos de 3 meses de retirada. De esta manera evitamos efecto residual de estos tratamientos y su posible interferencia. Los estudios previos no muestran el porcentaje de tratamientos de los pacientes al iniciar el estudio ni aquellos que habían sido infiltrados con anterioridad. La mayoría de los pacientes en el momento del estudio estaban medicados con AINEs, más 90% de los pacientes, y sólo un 6,3% de los pacientes estuvo tomando SYSADOAs junto con AINEs. Mencionar que al principio del estudio un paciente no estaba tomando ningún medicamento de manera habitual, y según refirió sólo de manera ocasional algún paracetamol previamente.

Aunque está aceptado el tratamiento con AH para el tratamiento de la osteoartritis sorprende que sólo un 42,7% de los pacientes hubieran sido infiltrados previamente al estudio.

La prevalencia de la OA de rodilla está relacionada con el sexo y peso corporal, siendo más frecuente en mujeres y personas obesas, según la literatura. En nuestro estudio el porcentaje de mujeres suponía el 60,4% del total, y el IMC medio fue de 30,85. En ambos casos corresponde con los datos epidemiológicos generales.

Respecto a otros estudios el porcentaje es levemente mayor al igual que el IMC. Como hemos mencionado antes, la prevalencia también aumenta con la edad, en nuestro estudio la edad media de 63,61 años es superior a la de otros estudios que no superan los 60 años. Esto se debe a que entre los criterios de inclusión se acotó la edad superior a los 50 años, mientras que otros no la limitaban. Cuando analizamos los datos no existe relación entre el peso y los resultados clínicos.

En ningún estudio previo de pacientes con osteoartritis de rodillas se hace mención a la situación laboral en el momento del estudio, en nuestro caso el 53,1% de los pacientes estaba en edad activa, de los cuales un 5,2% estaba de baja en el momento del estudio. Al finalizar el estudio un paciente se incorporó a su trabajo habitual y tres pacientes se pusieron en lista de espera quirúrgica por empeoramiento clínico. Estos tres casos pertenecían al grupo de control.

6.2 RESULTADOS CLÍNICOS

6.2.1 ÁCIDO HIALURÓNICO. DUROLANE

Desde que se inició la aplicación del Ácido Hialurónico en pacientes con osteoartritis de rodilla son muchos los estudios que tratan de mostrar su efectividad para el control del dolor y funcionalidad en estos pacientes.

Analizando el meta-análisis llevado a cabo por Bellamy y cols.^[10] sabemos que la aplicación de AH en pacientes con osteoartritis es segura, y presenta mayor efectividad entre la 5ª y 13ª semana de tratamiento postinfiltración. Presentan el mismo efecto que la administración de AINEs y a largo plazo presentan mayor beneficio que la administración de corticoides intraarticulares. Si se hace hincapié en la revisión de la heterogeneidad de los productos analizados y sobre todo la discrepancia observada al realizar en análisis estadístico comparativo, en general se muestra una mejoría del 28-54% en la dimensión de dolor según la escala WOMAC y del 9-32% para la función.

En nuestro caso elegimos el AH Durolane® por estar a disposición del centro donde se realizó el ensayo clínico, por costes económicos, y puesto que la literatura mostraba su eficacia como hemos mencionado con anterioridad. Dentro de los

diferentes productos comercializados de AH, presenta la peculiaridad de la posología, siendo de los pocos AH que se infiltran una única vez, pudiendo repetirse el tratamiento a los seis meses.

Cuando analizamos las variaciones en la escala WOMAC en nuestro estudio observamos cómo los pacientes en general presentan una mejoría de 11,69% y 8,17% a los 3 meses respecto a la situación basal, en las dimensiones de Dolor y Movilidad articular respectivamente. Tras 6 meses de seguimiento los pacientes empeoran presentando niveles similares a los previos. Estos datos obtenidos son inferiores a los mostrados en diferentes estudios como el trabajo de Leighton y cols.^[351], donde el efecto del Durolane era superior al 40% en el 50% de los pacientes del estudio a las 26 semanas. También el estudio de Samper Bernal y cols.^[352] muestra unos porcentajes de mejora a los 6 meses del 30% en el 54% de los casos. Skwara y cols.^[353] presentaron en su estudio una mejoría del 23,48% en la escala Lequesne a las 12 semanas con la aplicación del Ostenil® en 5 infiltraciones. Es superior al 12,27% de mejoría mostrado por los pacientes infiltrados a los 3 meses.

Los datos obtenidos por tanto difieren respecto a los mostrados en la literatura. Estas diferencias pueden deberse a la metodología aplicada, es decir, a las características intrínsecas de la población analizada. En los estudios previos analizando los criterios de inclusión, observamos que existe una gran variabilidad en los grados de condropatía incluidos; se incluyen desde el grado I hasta el grado III, pero en ningún estudio se incluyen los pacientes con grado IV según la escala de Kellgren. En nuestro caso incluimos pacientes con grado IV, al analizar los resultados observamos cómo estos pacientes no presentan resultados inferiores a los otros grupos por lo que puede que el grado de afectación no sea la causa de estos resultados. Por otro lado la edad media de los pacientes incluidos en los diferentes estudios era inferior a los 50 años, siendo bastante inferior respecto a la de nuestro estudio. Tampoco encontramos diferencias estadísticas según edad y resultados obtenidos.

Si bien es cierto que Altman y cols.^[354] muestran en su estudio con Durolane cómo no existían diferencias estadísticamente significativas con respecto al placebo a

largo plazo. Cuestionan que dichos resultados pudieran deberse a variación en los criterios de inclusión también. Los pacientes tratados con AH presentaron una mejoría significativa a las 6 semanas únicamente. De hecho en el análisis estratificado muestran como sólo los pacientes con OA unilateral y sin afectación sistémica presentan una tasa de respuesta significativa respecto al placebo.

En 2011, Bannuru y cols.^[355] afirman en su meta-análisis que el AH presenta un efecto beneficioso a partir de las 4 semanas, alcanzando el efecto máximo a las 8 semanas, pero que este efecto desaparece completamente a las 24 semanas.

El último meta-análisis realizado por Rutjes y cols.^[356] muestra resultados al menos controvertidos. Afirman que la utilización de la viscosuplementación presenta resultados poco relevantes a cambio de unos posibles efectos adversos serios. Tras analizar 89 ensayos clínicos de los últimos 20 años observan únicamente leve mejoría clínica del dolor sin efecto funcional en los pacientes. Recogen un total de 30-50% de complicaciones locales y algunas severas como cardiovasculares y gastrointestinales. Se cuestionan la afirmación previa de otros estudios publicados en otras revisiones, valorando la posible exigencia de los ensayos clínicos analizados y la metodología utilizada como razones para obtener estos datos negativos.

A día de hoy creemos que la utilización de AH para el tratamiento de la OA de rodilla está indicado por el efecto beneficioso que muestran los pacientes tratados, aunque no haya una evidencia científica que avale su aplicación.

6.2.2 PRP

En los últimos 10 años son varios los artículos publicados que valoran los efectos del PRP en pacientes con osteoartritis^[137,269-271,357-360]. De hecho son pocos los ensayos clínicos que comparan la efectividad del PRP con respecto al Ácido Hialurónico^[269,271,357,358,361].

Uno de los grandes problemas que plantean los estudios publicados es que cada uno ha utilizado diferentes AH como grupo control por lo que es posible cuestionar los resultados según la clase de AH. Existe disparidad en el protocolo utilizado. Entre las diferencias que se encuentran están como ya hemos dicho las

diferentes marcas comerciales, Arthrum® H 2% (LCA Pharmaceutical, Chartres France) [271], Euflexxa® (Copenhagen, Denmark) [357], Erectus® 1.2% (CSC Pharmaceuticals Handels GmbH) [358], otros no lo especifican aunque comparan AH de bajo peso molecular y alto peso molecular [269] o como en nuestro caso que utilizamos el AH Durolane®. Por otro lado, presentan diferente posología, con administración semanal en total de 3 infiltraciones [271.358] o una única infiltración como el Durolane® [352].

Otro de los problemas que aparecen a la hora de extrapolar los resultados de los ensayos es que todos presentan un protocolo para la obtención del PRP diferente. En la tabla 6.1, se muestran los diferentes protocolos resumidos de los estudios realizados con PRP en pacientes con OA de rodilla. A día de hoy no existen estudios clínicos comparativos entre los diferentes sistemas de obtención de PRP, y por tanto es imposible valorar qué sistema es el mejor. En nuestro caso hemos utilizado el sistema PRGF-Endoret, desarrollado por Anitua, y siguiendo su protocolo de infiltraciones, dado que es el sistema con mayor evidencia científica asociada y fácil reproducibilidad.

| Tabla 6.1. Características de los diferentes protocolos de obtención PRP | | | | | | | | | |
|--|-----------------|--------------|-------|---------|----|---------|----|--------------------|--------------------------|
| | Volumen inicial | Centrifugado | | | | | | Volumen Infiltrado | Observaciones |
| | | Primero | | Segundo | | Tercero | | | |
| | ml | r.p.m/g | T min | | | | | | |
| Filardo [270] | 150 | 1.800 | 15 | 3.500 | 10 | | | 5 | Criopreservación muestra |
| Napolitano [359] | 8 | 3.100 | 8 | | | | | 5 | |
| Wang-Saegusa [137] | 20 | 1.800 | 8 | | | | | 5 | |
| Sapmson [360] | 60 | 1.700 | 15 | | | | | 6 | GPS III |
| Kon [269] | 150 | 1.480 | 6 | 3.400 | 15 | | | 5 | Criopreservación muestra |
| Spakova [358] | 27 | 3.200 | 15 | 1.500 | 10 | 3.200 | 10 | 3 | |
| Sánchez [271] | 34 | 640g | 8 | | | | | 6-8 | |
| Sánchez [357] | 36 | 580g | 8 | | | | | 8 | |
| Vaquerizo | 20-54 | 580g | 8 | | | | | 6-12 | |

Uno de los objetivos de nuestro estudio era valorar la concentración de diferentes factores de crecimiento con la intención de poder demostrar que la concentración plasmática de FC es similar en la población general y por tanto el sistema de obtención de PRP descrito por Anitua es válido.

Analizando los diferentes artículos observamos como las concentraciones de PDGF-AB y IGF-1 son similares en todos y comparables a las concentraciones obtenidas en nuestro estudio (Tabla 6.2). Estas concentraciones se han obtenido mediante el mismo protocolo. Podemos observar cómo se obtienen concentraciones mayores con otros sistemas automáticos como el GPS-III, si bien no existe correlación clínica con concentraciones superiores. Si bien observamos la correlación negativa entre la concentración del IGF-I y la edad, disminuyendo la concentración con ésta. Por otro lado sí es cierto, como es obvio, la concentración de PDGF-AB es proporcional a la concentración de plaquetas y por tanto como se aprecia en los estudios de Weibrich ^[231] o Woodell-May y cols. ^[36] que los sistemas GPS-III o PCCS-2001 obtienen concentraciones significativamente mayores que las obtenidas con el sistema manual de Anitua. A día de hoy no está claro cuál es el mejor sistema de obtención de PRP, si bien está aceptado que la concentración plaquetaria debe estar entre 503.000 y 1.729.000 plaquetas/ μ l. Concentraciones inferiores no obtienen efecto mientras que concentraciones superiores a $1,8 \times 10^6$ plaquetas/ μ l producen un efecto paradójico inhibitorio ^[231]. En nuestro estudio no analizamos la concentración plaquetaria, pero al comparar las concentraciones de FC obtenidas, son similares a las publicadas en otros estudios que utilizan la técnica de Anitua, por lo que podemos considerarla como una técnica fácilmente reproducible y con independencia de la muestra poblacional.

| Tabla 6.2. Concentración de PDGF e IGF-I en diferentes estudio. | | | |
|---|--------------|--------------|------------------|
| | PDGF (ng/cc) | IGF-1(ng/ml) | |
| Sánchez ^[271] | 17.41±9.66 | 54.85±18.41 | PRGF-Endoret |
| Weibrich ^[231] | 47±21.5 | 71±28.1 | Protocolo Anitua |
| Anitua ^[274] | 16.87 | 126.9 | PRGF-Endoret |
| Woodell-May ^[36] | 91.7±24.1 | 155±34 | Sistema GPS III |
| Vaquerizo | 10.67±3.62 | 71.05±16.4 | PRGF-Endoret |

Cuando analizamos los períodos existentes entre las infiltraciones observamos cómo existe también disparidad de períodos, desde protocolos con infiltraciones semanales ^[358,359], hasta períodos de 3 semanas ^[270]. No existe ningún consenso acerca de la frecuencia de las infiltraciones ni su número. Creemos que para homogeneizar los resultados y disminuir sesgos a la hora de interpretar los resultados debíamos utilizar la frecuencia más utilizada en la práctica habitual. Es por esto que utilizamos la frecuencia de 2 semanas entre infiltraciones desarrollada por los Drs. Anitua y cols. ^[274], Cugat y cols. ^[137] y Sánchez y cols. ^[271]. Parece que utilizar este intervalo permite la redistribución del concentrado de PRGF por la superficie articular y que actúen los factores de crecimiento. Está demostrado que aunque la mayoría se liberen en las primeras horas, queda la maya de fibrina con FC en su interior que se van liberando progresivamente. De hecho es el intervalo más utilizado en la literatura ^[269,271,274].

6.2.3 COMPARATIVA RESULTADOS CLÍNICOS.

Para poder valorar el efecto del tratamiento de la OA mediante la infiltración de un medicamento tenemos que utilizar cuestionarios de calidad de vida. Como ya hemos mencionado previamente en la introducción, existen diferentes tipos de cuestionarios, genéricos y específicos, en nuestro caso hemos realizado en estudio utilizando un cuestionario general SF-36 y los cuestionarios específicos WOMAC y Lequesne. La utilización conjunta de ambos cuestionarios proporciona información complementaria. La elección de estos cuestionarios se realizó al estar validados y traducidos correctamente ^[343,345-347]. Esto nos complica la extrapolación de los resultados puesto que dependiendo del estudio utilizan otras escalas no validadas, como el Índice de KOOS o IKDC ^[270], y por tanto no se puede comparar los resultados.

Inicialmente los estudios que aparecen en la literatura son estudios prospectivos valorando el efecto de la aplicación de Plasma rico en plaquetas en pacientes con OA de rodilla. Los estudios de Wang-Saegusa y cols. ^[137], Filardo y cols. ^[270] o Napolitano y cols. ^[359] muestran la efectividad del PRP para el tratamiento de

las lesiones degenerativas de rodilla. El estudio prospectivo de Wang-Saegusa y cols. muestran los resultados obtenidos tras la aplicación de PRGF según la técnica de Anitua, a los 6 meses ^[137]. Pese a no tener grupo control, muestra como los pacientes al final del seguimiento presentan una mejoría clínica de 30,7%, 20,52% y 27,2% en las dimensiones de dolor, rigidez articular y capacidad funcional respectivamente. Estos mismos resultados se observaron en el Índice de Lequesne siendo en ambos casos estadísticamente significativos. Es el único estudio publicado que muestra el grado de afectación general en pacientes con OA mediante el análisis del SF-36. Los pacientes presentaron una mejoría en las dimensiones física y emocional, si bien sólo el incremento fue significativo en la dimensión física ($p < 0,005$). En nuestro estudio se aprecia al final del seguimiento una mejoría significativa de la dimensión física, incluso respecto al grupo control. Por otro lado, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la dimensión emocional. Como podemos observar al final de ambos estudios es a nivel del componente físico donde se ve el efecto de la aplicación del Plasma Rico en Factores de Crecimiento.

Filardo y cols. ^[270] estudiaron los efectos a largo plazo de la aplicación de PRP en pacientes con gonartrosis. Aunque no podemos comparar sus resultados por utilizar escalas internacionales no validadas en español (IKDC), muestra unos resultados positivos con mejorías superiores al 67% respecto a la situación basal a los 12 meses de seguimiento clínico. Posteriormente se aprecia un descenso de la calidad de vida respecto a las rodillas sanas aunque existe un efecto residual hasta los 24 meses de seguimiento. Los mejores resultados funcionales se obtienen en pacientes jóvenes y con poca degeneración del cartílago. Si bien es cierto que al analizar los resultados observamos como los grupos iniciales no eran iguales presentando diferencias estadísticamente significativas tanto en relación a la edad como al IMC, hecho que puede sesgar los resultados obtenidos. Aunque parezca raro que el efecto del PRP pueda durar tanto, está claro que la acción de los Factores de Crecimiento es puntual. La estimulación que producen a nivel intraarticular, junto con la disminución del dolor, producen en los pacientes una mejoría clínica que favorece la realización actividades, como caminar, que antes eran dolorosas y que al realizarlas

fortalecerían las extremidades y evitarían la sobrecarga previa y degeneración articular.

Por otro lado, Napolitano y cols. ^[359] valoraron la aplicación de PRP en diferentes tipos de pacientes haciendo distinción entre osteoartritis de rodilla y lesiones del cartílago. El protocolo utilizado es diferente al nuestro, puesto que las infiltraciones aun siendo tres, se realizaban semanalmente, además de que el proceso de centrifugación era distinto. En ambos grupos obtuvieron resultados estadísticamente significativos a los 6 meses de seguimiento con mejoría del dolor en la escala WOMAC del 33.78% y de un 40,2% a nivel funcional. Los resultados obtenidos fueron inferiores en pacientes con lesiones del cartílago únicamente aunque superaron el 20% en cualquier caso. Como podemos observar los resultados obtenidos son comparables a los obtenidos en nuestro estudio. Aunque el protocolo es diferente, observamos como la aplicación de PRP es efectiva para el control del dolor en pacientes con OA.

Sampson y cols. ^[360] estudiaron el efecto del PRP en pacientes con OA de rodilla. Utilizaron el sistema GPS-III (Biomet Biologics, Warsaw, IN) con tres infiltraciones espaciadas 4 semanas. Al final de las 52 semanas de seguimiento observaron una mejoría significativa del dolor en los pacientes infiltrados, tanto en reposo, como en movimiento según la escala KOOS y Brittberg-Peterson Visual Analog Pain. Se trata de un estudio piloto de 14 pacientes, pero el 84,6% presentaron mejoría. Tan sólo dos pacientes refirieron encontrarse peor. No podemos comparar los resultados con nuestro estudio pues utilizaron escalas diferentes pero muestra el efecto beneficioso de la aplicación de los PRP.

Durante los últimos años y tras los resultados obtenidos en estos estudios previos diferentes grupos han valorado el efecto del Plasma rico en plaquetas comparándolo con la administración de AH.

Sánchez y cols. ^[271] publicaron el primer ensayo clínico comparando el PRGF-Endoret® con AH. Tras realizar en ambos grupos 3 infiltraciones semanales, analizaron los resultados a las 5 semanas. Obtuvieron una mejoría en la escala WOMAC de dolor del 33,4% en el grupo de PRGF-Endoret y tan sólo un 10% en el

grupo control. Aunque fuera un estudio piloto inicialmente, muestra como desde las pocas semanas de seguimiento el PRGF posee un efecto mayor que el AH. Los resultados absolutos son comparables a los descritos en las series previas.

Kon y cols.^[269] en 2011 publicaron su ensayo comparando diferentes AH, de bajo y alto peso molecular, con PRP. Tanto a los 2 meses de seguimiento como al final del estudio, a los 6 meses, los pacientes tratados mediante PRP presentaban mejores resultados estadísticamente significativos comparados con los otros grupos, tanto en la escala IKDC como EQ-VAS. Los pacientes según la escala utilizada presentaron una mejoría a los 6 meses del 35,6% y 25,86% en las escalas IKDC y EQ-VAS respectivamente. El porcentaje de mejoría respecto al AH fue superior al 10% en ambos casos. Un dato relevante es que aunque todos los pacientes presentaron buena evolución, los pacientes mayores de 50 años la mejoría fue peor, mientras que los pacientes con degeneración del cartílago presentaron mejores resultados que los pacientes con artrosis leve y avanzada.

En nuestro estudio, cuando comparamos nuestros resultados según la clasificación de Kellgren, observamos que no existían diferencias significativas entre el grado de OA y la evolución clínica ($p < .3$). Si bien es cierto que los pacientes que presentaban mejores resultados a los 6 meses en las escalas WOMAC y Lequesne son los pacientes con OA leve y moderada (grados II y III), y los pacientes con grado IV los que presentan menor porcentaje de mejoría. Si analizamos los resultados según la edad de los pacientes observamos cómo no existían diferencias entre ambos grupos independientemente de la edad, pues aunque existe una mínima diferencia a favor de los pacientes menores de 63 años, ésta no es estadísticamente significativa. Aunque nuestros resultados coinciden en la respuesta positiva de los grados menos avanzados y en pacientes de menor edad, a diferencia de lo publicado por otros autores, los demás grupos sí presentan una respuesta favorable al tratamiento.

Aunque los resultados obtenidos en nuestro estudio no tengan la suficiente significación estadística, sí coinciden con los resultados mostrados previamente por Kon y cols. y por tanto los pacientes que presentan mejor respuesta al tratamiento

con PRP, son los pacientes jóvenes, en nuestro caso menores de 63 años, y aquellos con grados de osteoartritis leve o moderada según la clasificación de Kellgren.

Posteriormente en 2012 Spaková y cols. ^[358] realizaron un ensayo clínico comparando PRP con en AH Erectus[®]. Como ya hemos mencionado con anterioridad, los criterios de inclusión y el protocolo son diferentes a los utilizados en nuestro estudio. Los pacientes del grupo PRP presentaron una mejoría en la Escala WOMAC del 51.36% respecto al 28,48% de mejoría que obtuvieron los pacientes infiltrados con AH. Menciona que existe un empeoramiento no significativo a partir de los 3 meses. El porcentaje de mejora es similar, incluso superior al nuestro, si bien es cierto que en nuestro caso la mejoría inicial a los tres meses se mantiene, incluso aumenta, a los 6 meses.

Sánchez y cols. ^[357] publicaron su ensayo clínico comparando la aplicación de PRGF-Endoret con AH, en este caso el Euflexxa[®]. Aunque el AH no es comparable, es el primer estudio que utiliza el mismo protocolo descrito por Anitua y cols. ^[274]. Al final de las 24 semanas de seguimiento todos los pacientes presentaron una mejoría significativa, aunque fue mayor en los pacientes tratados con PRGF. Obtuvieron un 35.1% de mejoría en la escala WOMAC los pacientes del grupo PRGF respecto al 32% del grupo control. Como podemos apreciar, a diferencia de nuestros resultados el AH, en este caso Euflexxa[®], presenta una efectividad clara y comparable a los resultados obtenidos en otros estudios. Comparando los resultados obtenidos con los de nuestro estudio observamos como el porcentaje de mejoría es comparable al 40,72% obtenido por nosotros.

Debemos mencionar que las características intrínsecas de ambos grupos a priori son diferentes, puesto que en nuestro estudio los pacientes presentan una mayor edad media y una afectación articular mayor. Esto pudiera condicionar los resultados dispares obtenidos en el caso de los pacientes tratados con AH, planteando que en los casos de edad avanzada y afectación severa de la articulación no estaría indicado el uso de AH; pero no ocurre igual en los pacientes del grupo estudio y por tanto es cuestionable la influencia de dichas variables. Como dato curioso, los pacientes con OA grado IV del grupo control fueron los que mejor

respondieron a la infiltración con AH a los 6 meses. No podemos realizar un análisis de ambos factores en el estudio de Sánchez y cols. puesto que no disponemos de los datos, pero creemos que la respuesta de los pacientes es independiente de la edad y grado de OA.

Este estudio de Sánchez y cols. es uno de los pocos que hace referencia a los criterios descritos por la OMERAT-OSARSI en 2004, para valorar la respuesta de los pacientes a un tratamiento. Teniendo en cuenta estos criterios, existe un 38,2% de pacientes con buena respuesta al tratamiento respecto al 24,1% de pacientes que respondieron al AH. Esta diferencia fue muy significativa. Si tenemos en cuenta el porcentaje de pacientes que presenta una respuesta secundaria al tratamiento, el total de pacientes que respondieron al tratamiento fue del 57,3% respecto al 52,9%. En nuestro estudio la diferencia entre ambos grupos fue muy significativa, por un lado los pacientes del grupo PRGF mejoraron hasta el 83,33%, de los cuales un 54,67% mejoraron al menos un 50% en cuanto al dolor o funcionalidad inicialmente. Por el contrario en el grupo tratado con AH tan sólo mejoraron el 27,08% de los pacientes. Ante los resultados positivos que hemos obtenido llama la atención que dos casos, un 4,17% de los pacientes, no sólo mejoraron nada sino que al final del seguimiento a los 6 meses estaban peor que al principio. A día de hoy no tenemos ninguna explicación para este fenómeno, aunque podría ser una falta de respuesta sistémica al PRGF o resistencia al tratamiento debiendo realizar un estudio inmunológico de estos casos para encontrar, si existe, alguna relación con otras patologías. Inicialmente estos pacientes no presentan datos epidemiológicos que muestren una asociación significativa, como peso, sexo, grado de OA o edad.

Recientemente, Filardo y cols.^[361] han presentado un nuevo estudio comparativo del tratamiento de la OA de rodilla con PRP comparado con AH. Afirman que en pacientes de mediana edad con signos moderados de OA, los resultados obtenidos por el PRP no son superiores al AH. Llama la atención que tras analizar los resultados publicados no incluyen los grados avanzados de OA mientras que sí los grados I; además de no realizar un análisis de los resultados según la edad. Se observa una mejoría significativa en los pacientes tratados con PRP en los estadios I y

II, mientras que en los pacientes con OA grado III no presentaban mejoría estadísticamente significativa respecto a los pacientes tratados con AH. Teniendo en cuenta los resultados mostrados sí coinciden con los obtenidos en nuestro estudio, y otros previos, que de nuevo se confirma el efecto beneficioso en pacientes jóvenes y grados leve y moderado de OA.

Son pocos los estudios que valoran los efectos de un tratamiento, independientemente de éste, en relación al estado general de salud. Cuando analizamos los resultados obtenidos en la escala SF-36 observamos cómo a los 3 meses del seguimiento se aprecia un descenso de las puntuaciones, este empeoramiento inicial se produce en ambos grupos, siendo incluso superior en el grupo PRGF-Endoret. Tras revisar los datos obtenidos y confirmar los resultados nos cuestionamos el porqué de este empeoramiento inicial. Cabe la posibilidad que debido a las expectativas creadas por los pacientes ante el tratamiento con Factores de Crecimiento, los resultados iniciales no fueran tan buenos como se esperaban, y por tanto explicaría las puntuaciones. Esto mismo hace que a los 6 meses las puntuaciones fueran superiores, pues ya los pacientes apreciarían su mejora física respecto a su situación previa.

Por otro lado, observamos que sólo en las dimensiones físicas los pacientes han presentado mejoría respecto al inicio del estudio. Uno de los problemas que se encuentran al utilizar cuestionarios generales de salud es que otros procesos concomitantes no relacionados con la enfermedad a estudiar, pueden afectar a los resultados generales. Esto mismo refleja Skwara y cols. en su trabajo ^[353]. Sólo encuentran diferencias estadísticamente significativas en los parámetros físicos ($p=0.013$). En nuestro caso los pacientes no presentaron diferencia en los parámetros emocionales tras 6 meses, aunque sí mostraron una diferencia estadísticamente significativa respecto a la situación previa en los parámetros físicos, incluso respecto al grupo control.

Por último, al analizar las complicaciones acontecidas en nuestro estudio, comparadas con las descritas en la literatura, podemos observar cómo presentamos un porcentaje similar a lo publicado. Autores como Kon y cols. no presentaron

ninguna complicación tanto secundarias a la infiltración como durante el seguimiento [269].

Spaková y cols. [358] aunque refiere inicialmente que no presentaron complicaciones, menciona un empeoramiento en el 10% de los pacientes infiltrados con PRP, que se resolvió favorablemente a las 48 horas. Sánchez y cols. [353] refirieron un 28,41% de complicaciones, siendo el 50% de éstas para cada grupo. En el 96% de los casos de PRGF y 92% de los pacientes tratados con AH dichas complicaciones no estaban asociadas con el tratamiento. Todas se resolvieron en las 48 horas siguientes a la infiltración. Destacar dos pacientes que presentaron picores y entumecimiento de muslos tras la infiltración de AH y un caso de dolor tras la tercera infiltración de PRGF. En nuestro estudio se presentaron 16,67% de complicaciones. Al igual que en otros estudios todas se resolvieron favorablemente en las primeras 48 horas de seguimiento. La complicación más frecuente fue el dolor durante la infiltración en ambos grupos, hecho que pudiera deberse a la técnica más que al PRGF o al Durolane. Sí es cierto que está descrito en ambos casos la posible aparición de una artritis reactiva dolorosa durante las primeras 72 horas que mejora espontáneamente sin requerir tratamiento alguno. En cuanto al grupo PRGF-Endoret ningún paciente presentó complicaciones durante el seguimiento clínico.

Filardo y cols. [361] presentaron mayor porcentaje de pacientes con dolor tras la infiltración de PRP significativamente respecto al AH, no así en el caso de inflamación que ambos grupos presentaron un 10.3% de casos. Cuestionan que esta mayor tasa de dolor pudiera deberse a que en su caso la presencia de leucocitos, y por tanto proteasas, podría tener un efecto negativo; aunque no exista una clara evidencia.

6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del estudio se encuentran la ausencia de grupo control tratado con placebo. En la actualidad los estudios clínicos con grupo control de placebo están cuestionados por los valores éticos cuestionables de someter a una técnica invasiva al paciente con los riesgos que conlleva. Por este motivo en nuestro caso utilizamos como grupo control a pacientes sometidos a tratamiento con Ácido

Hialurónico, considerados como alternativa no quirúrgica al tratamiento de la artrosis según la literatura. Si bien es cierto que los datos comparativos respecto al grupo control no pueden extrapolarse completamente a otros estudios, puesto como hemos mencionado con anterioridad el grupo control en los diferentes estudios previos realizados utilizaron diferente AH.

Por otro lado, al tener un seguimiento largo de los pacientes, uno de los sesgos que pueden aparecer es la pérdida de pacientes por diferentes motivos. Para prevenir este problema se localizaron telefónicamente cada mes a los pacientes, recordándoles las citas de consulta, acudiendo a consultas a los 3 y 6 meses del estudio. El porcentaje de ausencias en las consultas de traumatología es inferior al 5% en el último año, indicando el compromiso de los pacientes. Nuestro estudio se diseñó por “intención de tratar” por lo que analizamos los resultados contando con todos los pacientes. No obstante, sólo hemos presentado un caso de retirada inicial del estudio de un paciente que no entregó ningún cuestionario, y dos casos que no entregaron alguno de los cuestionarios.

Una de las críticas que se han realizado desde la comunidad científica es la falta de valoración objetiva de los efectos en el cartílago articular tras la aplicación de PRP. Aunque la aplicación de la ecografía está demostrada y aceptada para la medición del adelgazamiento del cartílago articular ^[360], son escasos los estudios que utilizan la evaluación ecográfica para valorar un efecto de cualquier tratamiento para la degeneración articular. De hecho sólo existe el estudio de Sampson ^[360] que además de valorar los resultados obtenidos subjetivamente, utiliza la ecografía para la medición del cartílago articular. Muestra que no existían diferencias estadísticamente significativas, pero que sí existe un aumento del espesor del cartílago en la superficie articular del fémur, tanto en los cóndilos como en la escotadura, independientemente de la edad de los pacientes. En nuestro estudio se cuestionó dicha valoración objetiva por parte del Comité Ético, pero tras analizar la literatura y por motivos de infraestructura, no se realizó. Si bien es un objetivo para estudios posteriores.

6.4 PLANTEAMIENTO DE FUTURAS INVESTIGACIONES

El tratamiento de las lesiones degenerativas mediante tratamientos biológicos, favoreciendo la regeneración de los tejidos lesionados, es necesario como opción terapéutica previa o en sustitución al tratamiento quirúrgico definitivo. En este sentido este ensayo clínico utilizando el plasma rico en factores de crecimiento para el tratamiento de la Osteoartritis de rodilla, ha determinado su efectividad para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aunque no fuera objetivo del estudio hemos conseguido retrasar la implantación de una artroplastia de rodilla en la mayoría de los pacientes tratados con PRGF, disminuyendo el riesgo de complicaciones derivadas de la intervención como de la artroplastia, y disminuyendo el gasto sanitario.

Todo esto hace necesario que se estudie cuál es la mejor dosificación para optimizar el tratamiento, estudiar aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento por si existieran factores inmunológicos que determinaran una resistencia al tratamiento.

Es por estas cuestiones que se realizará un seguimiento clínico de los pacientes durante 12 meses para la evaluación de la respuesta, que tras un análisis previo parece mantener efecto positivo aunque menor, y se realizará un nuevo ensayo clínico para valorar el posible efecto beneficioso exponencial de la aplicación de dos ciclos de infiltraciones cada 6 meses, referencia HUPA-EC-05-2011.

Por último, dado el efecto regenerador que presentan los PRP, y ante la disparidad de resultados que presentan los estudios publicados en otras patologías, creemos necesario la realización de nuevos estudios que valoren su aplicación dentro del campo de la Cirugía Ortopédica y la Traumatología. En el último año son varios los trabajos que cuestionan el poder regenerador en patología del manguito de los rotadores y que contradicen la experiencia clínica. Por este motivo se va a realizar un nuevo ensayo clínico: "PAPEL DE LA TERAPIA BIOLÓGICA EN LA TENDINOPATÍA DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES. EFECTIVIDAD DEL PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO RESPECTO A LA CAPACIDAD FUNCIONAL Y EL DOLOR EN

COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL MEDIANTE CORTICOIDES.”

Nº Protocolo: HUPA-EC-02-2012. Nº EudraCT: 2012-001056-19. Versión: 2.0, 1 de Octubre de de 2012

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES.

1. Con el presente estudio se demuestra que la aplicación de Plasma rico en Factores de crecimiento, PRGF-Endoret®, es un tratamiento efectivo para los pacientes con Osteoartritis de Rodilla y por tanto creemos indicada su estandarización como opción terapéutica para la OA de rodilla.
2. El Plasma rico en Factores de crecimiento mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes en un 40% respecto a su situación basal previa al tratamiento y en el 20% en comparación con el tratamiento mediante viscosuplementación con AH de alto peso molecular tras 6 meses de seguimiento clínico.
3. Los pacientes con Osteoartritis de rodillas en tratamiento con Plasma rico en Factores de crecimiento, PRGF-Endoret®, mejoran significativamente en los cuestionarios específicos de salud WOMAC y Lequesne, mientras que en el cuestionario general SF-36 sólo presentan una mejoría significativa en las dimensiones físicas sin presentar cambios en las dimensiones emocionales.
4. El sistema PRGF-Endoret® es un método sencillo y valido para la obtención de plasma rico en plaquetas, consiguiendo concentraciones de Factores de Crecimiento comparables según los diferentes estudios.
5. Al final de los 6 meses de seguimiento clínico no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento con PRGF-Endoret® teniendo en cuenta el grado de OA según la clasificación de Kellgren y Lawrence, si bien es cierto que los pacientes que presentan mejor respuesta clínica son los grados II y III. Los resultados obtenidos son independientes de la edad de los pacientes, no se aprecian diferencias significativas según ésta.
6. El tratamiento de la Osteoartritis de Rodilla con AH, Durolane® es una opción segura, con pocas complicaciones, con un efecto beneficioso máximo a los 3 meses, significativo, que va disminuyendo progresivamente

hasta los 6 meses de seguimiento. En nuestro estudio los pacientes que presentaron mejor respuesta al tratamiento fueron los pacientes menores de 63 años y los pacientes con OA grado IV, aunque no sea significativa.

7. El tratamiento de la OA mediante la aplicación de PRGF-Endoret obtiene un 83,33% de pacientes con buena respuesta según los criterios de la OMERACT-OARSI. Por tanto es un tratamiento adecuado.

CAPÍTULO 8

ANEXOS.

ANEXO I CUESTIONARIO SF-36

1.- En general, usted diría que su **salud** es:

- 1 Excelente
- 2 Muy buena
- 3 Buena
- 4 Regular
- 5 Mala

2.- ¿Cómo diría que es su **salud actual**, comparada con la de hace un año?

- 1 Mucho mejor ahora que hace un año
- 2 Algo mejor ahora que hace un año
- 3 Más o menos igual que hace un año
- 4 Algo peor ahora que hace un año
- 5 Mucho peor ahora que hace un año

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE
USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

4.- Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

5.- Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1 Sí, me limita mucho
- 2 Sí, me limita un poco
- 3 No, no me limita nada

-
- 6.- Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
- 7.- Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
- 8.- Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
- 9.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
- 10.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
- 11.- Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada
- 12.- Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?
- 1 Sí, me limita mucho
 - 2 Sí, me limita un poco
 - 3 No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

- 13.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 Sí
2 No
- 14.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?
- 1 Sí
2 No
- 15.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?
- 1 Sí
2 No
- 16.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?
- 1 Sí
2 No
- 17.- Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
2 No
- 18.- Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
2 No
- 19.- Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?
- 1 Sí
2 No

20.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

21.- ¿Tuvo **dolor** en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1 No, ninguno
- 2 Sí, muy poco
- 3 Sí, un poco
- 4 Sí, moderado
- 5 Sí, mucho
- 6 Sí, muchísimo

22.- Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1 Nada
- 2 Un poco
- 3 Regular
- 4 Bastante
- 5 Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de **vitalidad**?

- 1 Siempre
- 2 Casi siempre
- 3 Muchas veces
- 4 Algunas veces
- 5 Sólo alguna vez
- 6 Nunca

- 24.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy **nervioso**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 25.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan **bajo de moral** que nada podía animarle?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 26.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **calmado y tranquilo**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 27.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo **mucha energía**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 28.- Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió **desanimado y triste**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca

- 29.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió **agotado**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 30.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió **feliz**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 31.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió **cansado**?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Muchas veces
 - 4 Algunas veces
 - 5 Sólo alguna vez
 - 6 Nunca
- 32.- Durante las 4 últimas semanas, ¿ con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?
- 1 Siempre
 - 2 Casi siempre
 - 3 Algunas veces
 - 4 Sólo alguna vez
 - 5 Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA CADA UNA DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33.- Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

34.- Estoy tan sano como cualquiera.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

35.- Creo que mi salud va a empeorar.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

36.- Mi salud es excelente.

- 1 Totalmente cierta
- 2 Bastante cierta
- 3 No lo sé
- 4 Bastante falsa
- 5 Totalmente falsa

ANEXO II CUESTIONARIO WOMAC

Apartado A

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto DOLOR siente usted en las caderas y/o rodillas como consecuencia de su artrosis. Para cada situación indique cuánto DOLOR ha notado en los últimos 2 días. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?

Al andar por un terreno llano.

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

Al subir o bajar escaleras.

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

Por la noche en la cama.

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

Al estar sentado o tumbado.

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

Al estar de pie.

| | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Ninguno | Poco | Bastante | Mucho | Muchísimo |

Apartado B

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta **RIGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus **caderas y/o rodillas** en los **últimos 2 días**. **RIGIDEZ** es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

¿Cuánta rigidez nota después de despertarse por la mañana?

Ninguna
 Poca
 Bastante
 Mucha
 Muchísima

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

Ninguna
 Poca
 Bastante
 Mucha
 Muchísima

Apartado C

INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su **artrosis de caderas y/o rodillas**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?

1. Bajar las escaleras.

Ninguna
 Poca
 Bastante
 Mucha
 Muchísima

2. Subir las escaleras

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

3. Levantarse después de estar sentado.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

4. Estar de pie.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

5. Agacharse para coger algo del suelo.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

6. Andar por un terreno llano.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

7. Entrar y salir de un coche.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

8. Ir de compras.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

9. Ponerse las medias o los calcetines.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

10. Levantarse de la cama.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

11. Quitarse las medias o los calcetines.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

12. Estar tumbado en la cama.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

13. Entrar y salir de la ducha/bañera.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

14. Estar sentado.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

15. Sentarse y levantarse del retrete.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

16. Hacer tareas domésticas pesadas.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

17. Hacer tareas domésticas ligeras.

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

ANEXO III CUESTIONARIO ÍNDICE LEQUESNE

| INDICE DE SEVERIDAD DE OSTEOARTRITIS DE RODILLA DE LEQUESNE | | | |
|---|--|--------------------------------------|----------|
| SUBESCALAS | ITEMS | PUNTOS | PACIENTE |
| DOLOR | DURANTE EL DESCANSO NOCTURNO | | |
| | | NADA | 0 |
| | | SÓLO AL MOVERSE O CIERTAS POSICIONES | 1 |
| | | SIN MOVERSE | 2 |
| | DURACIÓN DE LA RIGIDEZ MATINAL O DOLOR AL LEVANTARSE | | |
| | | NADA | 0 |
| | | MENOS 15 MINUTOS | 1 |
| | | 15 MINUTOS O MÁS | 2 |
| | PERMANECER PARADO DURANTE 30 MINUTOS AUMENTA DOLOR | | |
| | | NO | 0 |
| | | SI | 1 |
| | DOLOR AL CAMINAR O PASEAR | | |
| | | NO | 0 |
| | | SOLO AL CAMINAR ALGUNA DISTANCIA | 1 |
| | NADA MÁS COMENZAR A CAMINAR | 2 | |
| DOLOR O MALESTAR CUANDO SE LEVANTADE LA POSICIÓN SENTADA SIN AYUDA DE LAS MANOS | | | |
| | NO | 0 | |
| | SI | 1 | |
| MAXIMA DISTANCIA CAMINADA | ILIMITADA | 0 | |
| | MÁS DE UN KILOMETRO PERO LIMITADA | 1 | |
| | APROXIMADAMENTE UN KM. (CERCA DE 15 MIN.) | 2 | |
| | DE 500 - 900 METROS (ENTRE 8 -15 MIN.) | 3 | |
| | DE 300 - 500 METROS | 4 | |
| | DE 100 - 300 METROS | 5 | |
| | MENOS DE 100 METROS | 6 | |
| CAMINA CON AYUDA | NO | 0 | |
| | CAMINA CON BASTÓN O MULETA | 1 | |
| | CAMINA CON DOS MULETAS O BASTONES | 2 | |

| ACTIVIDADES DE LA VIDA | ¿PUEDE SUBIR UN PISO DE LA ESCALERA? | | |
|---|--------------------------------------|------------|---|
| | | FACILMENTE | 0 |
| | CON DIFICULTAD MEDIA | 0,5 | |
| | CON MODERADA DIFICULTAD | 1 | |
| | CON GRAN DIFICULTAD | 1,5 | |
| | IMPOSIBLE | 2 | |
| ¿PUEDE BAJAR UN PISO DE LA ESCALERA? | | | |
| | FACILMENTE | 0 | |
| | CON DIFICULTAD MEDIA | 0,5 | |
| | CON MODERADA DIFICULTAD | 1 | |
| | CON GRAN DIFICULTAD | 1,5 | |
| | IMPOSIBLE | 2 | |
| ¿PUEDE PONERSE DE CUCLILLAS? | | | |
| | FACILMENTE | 0 | |
| | CON DIFICULTAD MEDIA | 0,5 | |
| | CON MODERADA DIFICULTAD | 1 | |
| | CON GRAN DIFICULTAD | 1,5 | |
| | IMPOSIBLE | 2 | |
| ¿PUEDE CAMINAR SOBRE UN TERRENO DESIGUAL? | | | |
| | FACILMENTE | 0 | |
| | CON DIFICULTAD MEDIA | 0,5 | |
| | CON MODERADA DIFICULTAD | 1 | |
| | CON GRAN DIFICULTAD | 1,5 | |
| | IMPOSIBLE | 2 | |
| TOTAL | | 0-24 | |

CAPÍTULO 9

BIBLIOGRAFÍA.

1. Carmona L, R Gabriel R, Ballina FJ, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2.000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol* 2001; 28: 18-25.
2. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb; 16(2): 137-62.
3. White WB, West CR, Borer JS, et al. Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol*. 2007; 99(1): 91-98.
4. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000; 284(10): 1247-55.
5. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002; 325(7365): 619.
6. Garner SE, Fidan DD, Frankish R, Maxwell L. Rofecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jan 25;(1): CD005115.
7. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1459.
8. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c4675.
9. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1410.
10. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2): CD005321.
11. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2009 Aug; 91(8): 987-96.
12. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007 Nov; 28(31):4551-60.
13. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med*. 2007 Feb; 35(2): 245-51.
14. Molloy T, Wang Y, Murrell G. The roles of growth factors in tendon and ligament healing. *Sports Med* 2003; 33: 381-94.

15. Siclari A, Mascaro G, Gentili C, Cancedda R, Boux E. A cell-free scaffold-based cartilage repair provides improved function hyaline-like repair at one year. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Mar; 470(3): 910-9.
16. Sanchez M, Anitua E, Cole A, Da Silva A, Azofra J, Andia I. Management of post-surgical Achilles tendon complications with a preparation rich in growth factors: A study of two-cases. *Injury Extra*. 2009; 40: 11-15.
17. Kelley W. *Textbook of Rheumatology*. Capítulo 79, Vol. 2, 4ª Edición 1993. 1374-83.
18. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039-49.
19. Comas M, Sala M, Román R, Hoffmeister L, Castells X. Variaciones en la estimación de la prevalencia de artrosis de rodilla según los criterios diagnósticos utilizados en los estudios poblacionales *Gac Sanit*. 2012; 24(1): 28-32.
20. Petersson IF, Boegard T, Saxne, T, et al. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren & Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35–54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: 493–6.
21. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995 Aug; 38(8): 1134-41.
22. Wilson MG, Michet CJ Jr, Ilstrup DM, Melton LJ 3rd. Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: a population-based incidence study. *Mayo Clin Proc*. 1990 Sep; 65(9): 1214-21.
23. Brandt KD, Mazzuca SA, Katz BP, et al. Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2015.
24. Kijowski R, Blankenbaker DG, Stanton PT, Fine JP, De Smet AA. Radiographic findings of osteoarthritis versus arthroscopic findings of articular cartilage degeneration in the tibiofemoral joint. *Radiology*. 2006 Jun; 239(3): 818-24.
25. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. T2 relaxation time of cartilage at MR imaging: comparison with severity of knee osteoarthritis. *Radiology*. 2004 Aug; 232(2): 592-8.
26. Wright T, Goldring S. Reaching Consensus and Highlighting Future Directions for Research: The Osteoarthritis Summit Breakout Sessions. *HSS J*. 2012 Feb; 8(1): 80–83.
27. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957; 16(4): 494-502
28. Andia I, Sánchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Jan; 12(1): 7-22.
29. Ollivierre F, Gubler U, Towle CA, et al. Expression of IL-1 genes in human and bovine chondrocytes: a mechanism for autocrine control of cartilage matrix degradation. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 141: 904.

30. Murphy G, Cockett MI, Stephens PE, et al. Stromelysin is an activator of procollagenase. A study with natural and recombinant enzymes. *Biochem J* 1987; 248: 265.
31. Okada Y, Konomi H, Yada T, et al. Degradation of type IX collagen by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) from human rheumatoid synovial cells. *FEBS Lett* 1989; 244: 473.
32. Dean DD, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage. *J Clin Invest* 1989; 84: 678.
33. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, et al. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1988; 2: 706.
34. Westacott CI, Sharif M. Cytokines in osteoarthritis: mediators or markers of joint destruction? *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 254.
35. O'Shaughnessey KM, Panitch A, Woodell-May JE. Blood-derived anti-inflammatory protein solution blocks the effect of IL-1 β on human macrophages in vitro. *Inflamm Res*. 2011 Oct; 60(10): 929-36.
36. Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, Welch Z, O'Shaughnessey K, Hoepfner J. Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1 β and TNF α -stimulated human articular chondrocytes. *J Orthop Res*. 2011 Sep; 29(9): 1320-6.
37. Schouten JS, Van den Ouweland FA, Valkenburg HA, Lamberts SW. Insulin-like growth factor-1: a prognostic factor of knee osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 274.
38. Wahl SM, McCartney-Francis N, Mergenhagen SE. Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF-beta. *Immunol Today* 1989; 10: 258.
39. Sofat N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of osteoarthritis. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 463-79.
40. Bondeson J, Blom AB, Wainwright S, et al. The role of synovial macrophages and macrophage produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 647-57.
41. Rutgers M, Saris D, Yang KG, et al. Joint injury and osteoarthritis: soluble mediators in the course and treatment of cartilage pathology. *Immunotherapy* 2009;1:435-45.
42. Scanzello CR. Pathologic and Pathogenic Processes in Osteoarthritis: The Effects of Synovitis *HSS J*. 2012 Feb; 8(1): 20–2.
43. Walsh DA, McWilliams DF, Turley MJ, et al. Angiogenesis and nerve growth factor at the osteochondral junction in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatology* 2010; 49: 1852-61
44. Brandt KD, Dippie P, Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Medical Clinics of North American*. Vol. 93(1): 1-24,xv.
45. Carames B, Taniguchi N, Otsuki S, et al. Autophagy is a protective mechanism in normal cartilage and its aging-related loss is linked with cell death and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 62: 791-801.
46. Poole AR. Osteoarthritis as a Whole Joint Disease. *HSS J*. 2012 Feb; 8(1): 4–6.

47. Weinans H. Periarticular bone changes in osteoarthritis. *HSS J.* 2012 Feb; 8(1): 10-2.
48. Mankin HJ, Mow VC, Buckwalter JA, Iannotti JP, Ratcliffe A. Form and function of articular cartilage, in SR Simon (ed): *Orthopaedic Basic Science*. Rosemont, Ill: American Academy of Orthopaedic Surgeons 1994; 56: 381-2.
49. Felson DT. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthritis Rheum.* 1990 Dec; 20(3 Suppl 1): 42-50.
50. Fernández-Moreno M, Soto-Hermida A, Oreiro N, Pértega S, Fenández-López C, Rego-Pérez I, Blanco FJ. Mitochondrial haplogroups define two phenotypes of osteoarthritis. *Front Physiol.* 2012; 3: 129.
51. Sharma L, Song J, Felson DT, Cahue S, Shamiyeh E, Dunlop DD. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA.* 2001 Jul 11; 286(2): 188-95.
52. Cahue S, Dunlop D, Hayes K, Song J, Torres L, Sharma L. Varus-valgus alignment in the progression of patellofemoral osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2004 Jul; 50(7): 2184-90.
53. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1996; 125(5): 353–9.
54. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56(1): 129–36.
55. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996; 39(4): 648–56.
56. Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, et al. Low-selenium diet, bone, and articular cartilage in rats. *Nutrition* 1994; 10(6): 538–43.
57. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum* 2006; 54(4): 1255–61.
58. Engstrom G, De Verdier MG, Nilsson PM, et al. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to dietary intake of antioxidants beta-carotene, vitamin C, vitamin E and selenium: a population-based prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 2009; 60: s235–6.
59. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, et al. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(4): 433–9.
60. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 635–46.
61. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998; 41(8): 1343–55.
62. Loeser RF. The Effects of Aging on the Development of Osteoarthritis. *HSS J.* 2012 Feb; 8(1): 18–19.

63. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, et al. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1990; 33(4): 525–32.
64. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women’s Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3194–204.
65. Olson SA, Furman B, Guilak F. Joint Injury and Post-Traumatic Arthritis. *HSS J.* 2012 Feb; 8(1): 23–25.
66. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ. Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2000 Sep 5; 133(5): 321-8.
67. Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, et al. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2004; 50(10): 3145–52.
68. Roos EM, Ostenberg A, Roos H, et al. Long-term outcome of meniscectomy: symptoms, function, and performance tests in patients with or without radiographic osteoarthritis compared to matched controls. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9(4): 316–24.
69. Roos H, Laurén M, Adalberth T, Roos EM, Jonsson K, Lohmander LS. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls. *Arthritis Rheum.* 1998 Apr; 41(4): 687-93.
70. Buckwalter JA, Lane NE. Athletics and osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 1997 Nov-Dec; 25(6): 873-81.
71. Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum* 1995; 38(4): 539–46.
72. Spector TD, Harris PA, Hart DJ, et al. Risk of osteoarthritis associated with longterm weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum* 1996; 39(6): 988–95.
73. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Ann Intern Med* 1997; 127(2): 97–104.
74. Sharma L, Dunlop DD, Cahue S, et al. Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malaligned and lax knees. *Ann Intern Med* 2003; 138(8): 613–9.
75. Buckwalter JA. The Role of Mechanical Forces in the Initiation and Progression of Osteoarthritis. *HSS J.* 2012 Feb; 8(1): 37–38.
76. Burger H, van Daele PL, Odding E, Valkenburg HA, Hofman A, Grobbee DE et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. The Rotterdam Study. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan; 39(1): 81-6.
77. Jordan JM. Impact of Race/Ethnicity in OA Treatment. *HSS J.* 2012 Feb; 8(1): 39–41.

78. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec; 62(12): 1145-55.
79. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4): CD004376.
80. Lozada CJ (2009). Management of osteoarthritis. In GS Firestein et al., eds., *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th ed., vol. 2, pp. 1563–77. Philadelphia: Saunders Elsevier.
81. Ringdahl E, Pandit S. Treatment of knee osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2011 Jun 1; 83(11): 1287-92.
82. O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 1999 Jan; 58(1): 15-9.
83. Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD004376.
84. Van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum*. 1999 Jul; 42(7): 1361-9.
85. Messier SP. Effects of Exercise Interventions in Older Adults with Knee Osteoarthritis. *HSS J*. 2012 Feb; 8(1): 49–50.
86. Yonclas PP, Nadler RR, Moran ME, Kepler KL, Napolitano E. Orthotics and assistive devices in the treatment of upper and lower limb osteoarthritis: an update. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 Nov; 85(11 Suppl): S82-97.
87. Burch FX, Tarro JN, Greenberg JJ, Carroll WJ. Evaluating the benefits of patterned stimulation in the treatment of osteoarthritis of the knee: a multi-center, randomized, single-blind, controlled study with an independent masked evaluator. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Aug; 16(8): 865-72.
88. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7; (4): CD002823.
89. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004; 328(7446): 991.
90. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K: Topical diclofenac versus placebo: A double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 26: 2659-63, 1999.
91. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, et al: Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 32: 2384-92, 2005.
92. Rains C, Bryson HM: Topical capsaicin: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 7: 317-28, 1995.

93. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(9): 1905-15.
94. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD004257.
95. Doherty M, Hawkey C, Goulder M, Gibb I, Hill N, Aspley S et al. A randomised controlled trial of ibuprofen, paracetamol or a combination tablet of ibuprofen/paracetamol in community-derived people with knee pain. *Ann Rheum Dis.* 2011 Sep; 70(9): 1534-41.
96. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3: CD005522.
97. Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4): CD003115.
98. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ; Vioxx, Acetaminophen, Celecoxib Trial (VACT) Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA.* 2002; 287(1): 64-71.
99. Watson M, Brookes ST, Faulkner A, Kirwan J. WITHDRAWN: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18; (1): CD000142.
100. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2004 Dec 4; 329(7478): 1317.
101. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795.
102. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18; (2): CD002946.
103. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25; (1): CD005117.
104. Roberge CJ, Gaudry M, de Médecis R, et al. Crystal-induced neutrophil activation. IV. Specific inhibition of tyrosine phosphorylation by colchicine. *J Clin Invest* 1993; 92: 1722.
105. Nüesch E, Rutjes AW, Trelle S, Reichenbach S, Jüni P. Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7; (4): CD007323.
106. Kloppenburg M, Breedveld FC, Terwiel JP, et al. Minocycline in active rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 629.

107. Yu LP Jr, Smith GN Jr, Brandt KD, et al. Reduction of the severity of canine osteoarthritis by prophylactic treatment with oral doxycycline. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1150.
108. Newstadt DH. Intraarticular steroid therapy. In: *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*, Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Mankin HJ (Eds), WB Saunders Co, Philadelphia 1992. p.493.
109. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19; (2): CD005328.
110. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ* 2004; 328: 869.
111. Gatter RA, Andrews RP, Cooley DA, et al. American college of rheumatology guidelines for performing office synovial fluid examinations. *J Clin Rheumatol* 1995; 1: 194.
112. Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:370.
113. Alonso Carro G; Villanueva Blaya P. Aplicaciones clínicas y efectos terapéuticos de la viscosuplementación en la artrosis de rodilla *Rev Ortop Traumatol* 2002; 5: 458-64.
114. Peyron JG, Balazs EA. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joints. *Pathol Biol (Paris)* 1974; 22: 731-6.
115. Waddell DD, Bert JM. The use of hyaluronan after arthroscopic surgery of the knee. *Arthroscopy*. 2010 Jan; 26(1): 105-11.
116. Punzi L, Schiavon F, Cavasin F, Ramonda R, Gambari PF, Todesco S. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 247-50.
117. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balazs EA. Rheology of hyaluronic acid. *Biopolymers* 1968; 6: 777-91.
118. Forrester JV, Balazs EA. Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology* 1980; 40: 435-46.
119. Hakansson L, Hallgren R, Venge P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid: In vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion and metabolism. *J Clin Invest* 1980; 66:2 98-305.
120. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006 May; 33(5): 946-50.
121. Smith MM, Gosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987; 7: 113-22.
122. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: Interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 75-82.
123. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 3115.

124. Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172: 1039.
125. Felson DT, Anderson JJ. Hyaluronate sodium injections for osteoarthritis: hope, hype, and hard truths. *Arch Intern Med* 2002; 162: 245.
126. Leopold SS, Redd BB, Warne WJ, et al. Corticosteroid compared with hyaluronic acid injections for the treatment of osteoarthritis of the knee. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A: 1197.
127. Jüni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3610.
128. Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterr Z Stomatol.* 1970 Sep; 67(9): 338-59.
129. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion.* 1990 Oct; 30(8): 741-7.
130. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg.* 1993 Jun; 165(6): 728-37.
131. Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Surg.* 1993 Jul; 166(1): 74-81.
132. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004 Jan; 91(1): 4-15.
133. Anitua E, Andía I. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. Plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). Ed. Puesta al día publicaciones, SL. Vitoria 2000: 81-92.
134. Tayapongsak P, O'Brien DA, Monteiro CB, Arceo-Diaz LY. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994 Feb; 52(2):161-5; discussion 166.
135. Ledent E, Wasteson A, Berlin G. Growth factor release during preparation and storage of platelet concentrates. *Vox Sang.* 1995; 68(4): 205-9.
136. Ekdahl M, Wang JH, Ronga M, Fu FH. Graft healing in anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2008 Oct; 16(10): 935-47.
137. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Balletbó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Mar; 131(3): 311-7.
138. Anitua E. Un enfoque biológico en la implantología. PRGF en otras áreas de la medicina. Ed. Team Work Media España. Vitoria 2008: 301-17.
139. Nurden AT, Nurden P, Sánchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci.* 2008 May 1; 13: 3532-48.
140. Stellos K, Kopf S, Paul A, Marquardt JU, Gawaz M, Huard J et al. Platelets in regeneration. *Semin Thromb Hemost.* 2010 Mar; 36(2): 175-84.
141. George JN, Nurden AT, Phillips DR. Molecular defects in interactions of

- platelets with the vessel wall. *N Engl J Med*. 1984 Oct 25; 311(17): 1084-98.
142. George JN. Platelets. *Lancet*. 2000 Apr 29; 355(9214): 1531-9.
143. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Jan; 29(1): 37-41.
144. Reed GL, Fitzgerald ML, Polgár J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*. 2000 Nov 15; 96(10): 3334-42.
145. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets*. 2001 Aug; 12(5): 261-73.
146. Heilmann E, Hourdillé P, Pruvost A, Paponneau A, Nurden AT. Thrombin-induced platelet aggregates have a dynamic structure. Time-dependent redistribution of glycoprotein IIb-IIIa complexes and secreted adhesive proteins. *Arterioscler Thromb*. 1991 May-Jun; 11(3): 704-18.
147. Ouyang XY, Qiao J. Effect of platelet-rich plasma in the treatment of periodontal intrabony defects in humans. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Sep 20; 119(18): 1511-21.
148. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trends Biotechnol*. 2006 May; 24(5): 227-34.
149. Burnstock G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Mar 1; 22(3): 364-73.
150. Landsown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen* 2002; 10: 271-85.
151. Weyrich AS, Prescott SM, Zimmerman GA. Platelets, endothelial cells, inflammatory chemokines, and restenosis: complex signaling in the vascular play book. *Circulation*. 2002 Sep 17; 106(12):1433-5.
152. Cheng Y, Austin SC, Rocca B. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science* 2002; 296: 474-5.
153. Vega JA, García-Suárez O, Martínez Almagro A. Cartílago articular y factores de crecimiento (primera parte). *Mapfre Medicina* 2000; 11: 212-225.
154. Stone DK. Receptors: structure and function. *Am J Med* 1998; 105 (3): 244-50
155. Canalis E, McCarthy T, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. *J Clin Invest* 1988; 81: 277-81.
156. Grageda E. Platelet-Rich Plasma and Bone Graft Material: A review and standardized research protocol. *Implant Dentistry* 2004; 13 (4):301-9.
157. Valbonesi M, Giannini G, Migliori F, Dalla Costa R, Galli A. The role of autologous fibrin-platelet glue in plastic surgery: a preliminary report. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 334-8.
158. Cullinae AB, O'Callaghan P, McDermott K, Keohane C, Cleary PE. Effects of autologous platelet concentrate and serum on retinal wound healing in an animal model. *Graef Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 35-41.
159. Tarroni G, Tessarin C, De Silvestro L. Local therapy with platelet-derived growth factors for chronic diabetic ulcers in haemodialysis patients. *G Ital Nefrol* 2002; 19: 630-3.
160. Southwood LL, Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Delivery of growth

- factors using gene therapy to enhance bone healing. *Vet Surg*. 2004 Nov-Dec; 33(6): 565-78.
161. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, Strasser E, Schlegel A, Wiltfang J et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion*. 2001 Oct; 41(10): 1217-24.
162. Ross R, Raines EW, Bowen-Pope DF. The Biology of platelet-derived growth factor. *Cell* 1986; 46: 155-69.
163. Harris SE, Bonewald LF, Harris MA, Sabatini M, Dallas S, Feng JQ et al. Effects of transforming growth factor beta on bone nodule formation and expression of bone morphogenetic protein 2, osteocalcin, osteopontin, alkaline phosphatase, and type I collagen mRNA in long-term cultures of fetal rat calvarial osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 1994 Jun; 9(6): 855-63.
164. Li Y, Foster W, Deasy BM, Chan Y, Prisk V, Tang Y et al. Transforming growth factor-beta1 induces the differentiation of myogenic cells into fibrotic cells in injured skeletal muscle: a key event in muscle fibrogenesis. *Am J Pathol*. 2004 Mar; 164(3): 1007-19.
165. Antoniades HN, Calanopoulos T, Neville-Golden J, Kisty CH, Lynch SE. Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 565-9.
166. Sitaras NM, Sariban E, Pantazis P, Zetter B, Antoniades HN. Human iliac artery endothelial cells express both genes encoding the chains of platelet-derived growth factor (PDGF) and synthesize PDGF-like mitogen. *J Cell Physiol* 1987; 132: 376-80.
167. Rappolee DA, Mark D, Banda MJ, Werb Z. Wound macrophages express TGF α and other growth factors in vivo: Analysis by mRNA phenotyping. *Science* 1988; 247: 708-12.
168. Deuel TF, Huang JS, Proffitt RT, Baenziger JU, Chang D, Kennedy BB. Human platelet-derived growth factor. *J Biol Chem* 1981; 256 (17): 8896-9.
169. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor. *J Biol Chem* 1982; 237(9): 5154-60.
170. Hauschka PW, Mavrakos AE, Iafrafi MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. *J Biol Chem* 1986; 261 (27): 12665-74.
171. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 529-35.
172. Bowen-Pope DF, Van Koppen A, Schatter-Man G. Is PDGF really important? Testing the hypothesis. *Trends Genet* 1991; 7: 413-8.
173. Deuel TF. Polypeptide growth factors: roles in normal and abnormal cell growth. *Annu Rev Cell Biol* 1987; 3: 443-92.
174. Ljung A, Skoog V, Windenfolk B, Ren Z, Nister M, Ohlson L. Expression of platelet-derived growth factor beta receptor in chondrogenesis of perichondrial transplants. *Scand J Plast Reconst Surg Hand Surg* 1995; 29: 289-95.
175. Hulth A, Johnell O, Miyazono K, Lindberg L, Heinegard D, Heldin CH. Effect of

- transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor BB on articular cartilage in rats. *J Orthop Res* 1996; 14: 547-53.
176. Pernette JV, Joosten LAB, Van Der Draan PM, Van Der Berg VB. Responsiveness of articular cartilage from normal and inflamed mouse knee joints to various growth factors. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 455-60.
 177. Kieswetter K, Schwartz Z, Alderete M, Dean DD, Boyan DB. Platelet derived growth factor stimulates chondrocyte proliferation but prevents endochondral maturation. *Endoc* 1997; 6: 257-64.
 178. Grageda E. Platelet-Rich Plasma and Bone Graft Material: A review and standardized research protocol. *Implant Dentistry* 2004; 13(4): 301-9.
 179. Holk JM, Canalis E. PDGF enhances bone cell replication but not differentiated function of osteoblast. *Endoc* 1994; 134: 1423-8.
 180. Howes R, Bowness JM, Grotendorst GR. PDGF enhances demineralized bone matrix-induced cartilage and bone formation. *Calcif Tissue Int* 1988; 42: 34-8.
 181. Nash TJ, Howlett CR, Martin C. Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone* 1994; 15: 203-8.
 182. Vikjaer D, Blom S, Horting-Hansen E. Effect of PDGF on bone formation in calvarial defects. An experimental study in rabbits. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 59-66.
 183. Rybarczyk BJ, Lawrence SO, Simpson-Haidaris PJ. Matrix-fibrinogen enhances wound closure by increasing both cell proliferation and migration. *Blood*. 2003 Dec 1; 102(12): 4035-43.
 184. Seay U, Sedding D, Krick S, Hecker M, Seeger W, Eickelberg O. Transforming growth factor-beta-dependent growth inhibition in primary vascular smooth muscle cells is p38-dependent. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Dec; 315(3): 1005-12.
 185. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 May; 7(5):3 59-71.
 186. Burgess AW. Epidermal growth factor and transforming growth factor A. *Br Med Bull* 1989;45 (2): 401-24.
 187. Roberts AB, Spron MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors* 1993;8: 1-9.
 188. Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, Miller DM, Sporn MB. Transforming growth factor-in human platelets. *J Biol Chem* 1983; 258 (11): 7155-60.
 189. Centrella M, Massagué J, Canalis E. Human platelet-derived transforming growth factor- β stimulates parameters of bone growth in fetal rat calvariae. *Endoc* 1986; 119: 2306-12.
 190. Derynck R, Jarrett JA, Chen EY, Eaton DH, Bell JR, Assoian RK. Human transforming growth factor- β complementary DNA sequence and expression in normal and transformed cells. *Nature* 1985; 316: 701-5.
 191. Duke PT, Hansen P, Iwata KK, Pieler C, Foulkes JG. Identification of another member of the transforming growth factor type β gene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 4715-9.
 192. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Oct;469(10): 2706-15.

- 193.Lind M, Schumacker B, Soballe K. TGF- β enhances de healing in rabbit tibiae. *Act Orthop Scand* 1993; 64: 553-6.
- 194.Sampath TK, Muthukumaran N, Reddi AH. Isolation of osteogenin, an extracellular matrix-associated, bone inductive protein, by heparin affinity chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7109-13.
- 195.Ripamonti U, Bosch C, Van den Heever B. Limited chondroodteogenesis by rhTGF- β I in calvarial defects of adult baboons. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 938-45.
- 196.Vega J.A.; García O.; Fernández D.; Valle M.E. Bioquímica y biología del cartílago articular. *Rev Ortop Trauma* 2002; 5: 391-400.
- 197.Chandrasekhar S, Harvey AK, Stack ST. Degradative and repair responses of cartilage to cytokines and growth factors occur via distinct pathways. *Agents Actions Suppl.* 1993; 39: 121-5.
- 198.Guerne PA, Sublet A, Lotz M. Growth factor responsiveness of human articular chondrocytes: distinct profiles in primary chondrocytes, subcultures chondrocytes, and fibroblasts. *J Cell Physiol* 1994; 158: 476-84.
- 199.Van de Kraan PM, Vitters EL, Van Den Berg WB. Inhibition of proteoglycans synthesis by transforming growth factor in anatomically articular cartilage of murine patellae. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 643-7.
- 200.Van Osch GJ, Van Der Berg WB, Hunziker EB, Hauseomann HJ. Differential effects of IGF-1 and TGF beta-2 on the assembly of proteoglycans in pericellular and territorial matrix by cultured bovine articular chondrocytes. *Osteoarthritis & Cartilage* 1998; 6: 187-95.
- 201.Nixon AJ, Lillich JT, Burton-Wurster N, Lust G, Mohammed HO. Differentiated cellular function in fetal chondrocytes cultured with insulinlike growth factor-I and transforming growth factor-beta. *J Orthop Res* 1998; 38: 531-41.
- 202.Morales TI, Joce ME, Sobel ME, Roberts AB. Autocrine production of TGF beta by calf articular cartilage. *Trans Orthop Res Soc* 1990; 15: 109.
- 203.Huges SE. Differential expression of the fibroblastic growth factor receptor (FGFR) multigene family in normal human adult tissues. *J Histochem Cytochem* 1997;45: 1005-19.
- 204.Bennett SP, Griffiths GD, Schor AM, Leese GP, Schor SL. Growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Surg* 2003; 90(2): 133-46.
- 205.Matsusaki M, Ochi M, Uchio Y. Effects of basic fibroblast growth factor on proliferation and phenotype expression of chondrocytes embedde in collagen gel. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 759-64.
- 206.Uría JA, Balbin M, López JM. Collagenase-3 (MMP-13) expression in chondrosarcoma cells and its regulation by basic fibroblast growth factor. *Am J Pathol* 1998; 153: 91-101.
- 207.Duan C. Beyond carrier proteins. Specifying the cellular responses to IGF signal: roles of IGF-binding proteins. *J Endoc* 2002; 175: 41-54.
- 208.Mohan S, Baylink DJ. Bone growth factors. *Clin Orthop Rel Res* 1991; 263: 30-43
- 209.Trippel SB. Growth factor actions on articular cartilage. *J Rheumatol Suppl.* 1995 Feb; 43: 129-32.

210. Morales TI. The role and content of endogenous insulin-like growth factor-binding proteins in bovine articular cartilage. *Arch Biochem Biophys*. 1997 Jul 15; 343(2): 164-72.
211. Playford RJ, Macdonald CI. Growth factors in spit. *The Lancet* 1997; 350 (9074): 369.
212. Ribault D, Khatib AM, Panasyuk A, Barbara A, Bouizar Z, Mitrovic RD. Mitogenic and metabolic actions of epidermal growth factor on rat articular chondrocytes: modulation by fetal calf serum, transforming growth factor beta, and tyrphostin. *Arch Biochem Biophys* 1997; 337: 149-58.
213. Hiraky Y, Inque H, Kato Y, Fukuya M, Suzuki F. Combined effects of somatomedin-like growth factors with fibroblastic growth factor or epidermal growth factor in DNA synthesis in rabbit chondrocytes. *Molec Cell Biochem* 1987; 76: 185-93.
214. Benassar LJ, Trippel SB. Interaction of epidermal growth factor and insulinlike growth factor-I in the regulation of growth plate chondrocytes. *Exp Cell Res* 1997; 234: 1-6.
215. Lewin GR, Barde YA. Physiology of neurotrophins. *An Rev Neurosci* 1996; 19: 289-317.
216. Reichardt LF, Farinás I. Neurotrophic factors and their receptors. Cowan WM, Jessell TM, Zipursky SL. *Molecular and cellular approaches to neural development*. New York: Oxford University Press 220-63. 1997.
217. Shibayama E, Koizumi H. Cellular localization of the trk neurotrophin receptor family in human nonneuronal tissues. *Am J Pathol* 1996; 148: 1807-18.
218. Yamamoto M, Sobue G, Yamamoto K, Terao S, Mitsuma T. Expression of mRNAs for neurotrophic factors (NGF, BDNF, NT-3, and GDNF) and their receptors (p75NGFR, trkA, trkB, and trkC) in the adult human peripheral nervous system and nonneuronal tissues. *Neurochem Res* 1996; 21: 929-38.
219. Pfander D, Cramer T, Weseloh G, Pullig O, Schuppan D, Bauer M et al. Hepatocyte growth factor in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999 Nov; 7(6):548-59.
220. Dankbar B, Neugebauer K, Wunrau C, Tibesku CO, Skwara A, Pap T et al. Hepatocyte growth factor induction of macrophage chemoattractant protein-1 and osteophyte-inducing factors in osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2007 May; 25(5): 569-77.
221. Enomoto H, Inoki I, Komiya K, Shiomi T, Ikeda E, Obata K et al. Vascular endothelial growth factor isoforms and their receptors are expressed in human osteoarthritic cartilage. *Am J Pathol*. 2003 Jan; 162(1): 171-81.
222. Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, Kowalski J, Werb Z, Ferrara N. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med*. 1999 Jun; 5(6): 623-8.
223. Pufe T, Kurz B, Petersen W, Varoga D, Mentlein R, Kulow S et al. The influence of biomechanical parameters on the expression of VEGF and endostatin in the bone and joint system. *Ann Anat*. 2005 Nov; 187(5-6): 461-72.
224. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg*,

- Med and Pathol 1998; 85 (6): 638-46.
225. Mizayono K, Ten-Dijke P, Ichiyo H, Heldin CH. Receptors for transforming growth factor-beta. *Adv Immunol* 1994; 55: 181-220.
226. Bösch P, Braun F, Eschberger S, Kovac W, Spängler HP. Die beeinflussung der knochenheilung durch hochkonzentriertes fibrin. *Arch Orthop Unfallchir* 1997;89: 259-73.
227. Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone* 1999; 25: 47-50.
228. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58: 297-300.
229. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series. *J Periodontol.* 2000 Oct; 71(10):1654-61.
230. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1119.
231. Weibrich G, Kleis WK. Curasan PRP kit vs PCCS PRP system: collection efficiency and platelets counts of two different methods for the preparation of platelet rich plasma. *Clin Oral Implants* 2002; 13: 437-43.
232. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001; 10(4): 225-8.
233. Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005 Jan-Feb; 20(1): 118-23.
234. Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012 Mar; 28(3): 429-39.
235. Hannon, T. J. Determination of platelet yields from platelet rich plasma for five autotransfusion machines. *Trans Pathophysiology and Techniques of Cardiopulmonary Bypass* 1999; 88: 16.
236. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M, Saito Y, Suzuki H et al. Platelet-rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol.* 2003 Jun; 74(6): 849-57.
237. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol.* 2003 Jun; 74(6): 858-64.
238. Kawase T, Okuda K, Saito Y, Yoshie H. In vitro evidence that the biological effects of platelet-rich plasma on periodontal ligament cells is not mediated solely by constituent transforming-growth factor-beta or platelet-derived growth factor. *J Periodontol.* 2005 May; 76(5): 760-7.
239. Appel Tr, Pöttsch B, Müller J, von Lindern JJ, Bergé SJ, Reich RH. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clinic Oral Impl Res* 2002; 13 (5): 522-8.
240. Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Santisteban J et al. Plasma rich

- in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Oct; 35(10): 1648-52.
241. Guillén MI, Mirabet V, Sopena J, Fernández P, Segura P, Corpa JM. Chondrocyte redifferentiation within platelet factors-rich plasma for articular chondroplasty. *Pat Ap Loc* 2005; 3 (1): 13-23.
242. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May; 62(5): 555-8
243. Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, Reinecke JA. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs.* 2007; 21(5): 323-32.
244. Kaux JF, Le Goff C, Renouf J, Peters P, Lutteri L, Gothot A et al. Comparison of the platelet concentrations obtained in platelet-rich plasma (PRP) between the GPS™ II and GPS™ III systems. *Pathol Biol (Paris).* 2011 Oct; 59(5): 275-7.
245. Grageda E, Lozada JL, Boyne PJ, Caplanis N, McMillan PJ. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol.* 2005; 31(1): 2-17.
246. De Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF, Pimentel SP, Ambrosano GM, Nociti Júnior FH, Sallum EA et al. Platelet-rich plasma may not provide any additional effect when associated with guided bone regeneration around dental implants in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2007 Oct; 18(5): 649-54.
247. Casati MZ, de Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF, Pimentel SP, da Rocha Nogueira Filho G, Nociti FH Jr et al. Platelet-rich plasma does not improve bone regeneration around peri-implant bone defects--a pilot study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Feb; 36(2): 132-6.
248. Aghaloo TL, Moy PK, Freymiller EG. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defects: A pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Oct; 60(10): 1176-81.
249. Carmona JU, Argüelles D, Climent F, Muñoz E, Prades M. Autologous platelet concentrates as a treatment of horses with osteoarthritis: A preliminary pilot clinical study." *Journal of Equine Veterinary Science* 2007; 27: 167-70.
250. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corp Technol* 2004; 36: 28-35.
251. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009; 39(5): 345-54.
252. Hansen L, Langvoll D, Wik T, Kolset SO. Blood platelets stimulate the expression of chondroitin sulfate proteoglycan in human monocytes. *Blood.* 1992 Aug 15; 80(4): 1058-65.
253. Cugat R, Carrillo JM, Serra I, Soler C. Articular cartilage defects reconstruction by plasma rich growth factors. In: Anonymous. Basic science, clinical repair and reconstruction of articular cartilage defects: current status and prospects. *Timeo* 2006: 801-7.
254. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997 Nov; 55(11): 1294-9.
255. Landesberg R. Risk of using platelet-rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg*

- 1998; 56: 116-7.
- 256.Rand ML, Leung R, Packham MA. Platelet function assay. *Transf and Apher Science* 2003; 28: 307-17.
- 257.Rieman, P. Platelet rich plasma reduces bleeding, speeds healing. *Cosmetic Surgery Times* 2000; 36.
- 258.Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986 Sep; 204(3): 322-30.
- 259.Margolis DJ, Kantor J, Santanna J, Strom BL, Berlin JA. Effectiveness of platelet releasate for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Diabetes Care.* 2001 Mar; 24(3): 483-8
- 260.Murray MM. Current status and potential of primary ACL repair. *Clin Sports Med.* 2009 Jan; 28(1): 51-61.
- 261.Sánchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. *J Orthop Trauma.* 2009 Jan; 23(1): 52-9.
- 262.Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sánchez M, Johnson DH. The use of platelet-rich plasma in arthroscopy and sports medicine: optimizing the healing environment. *Arthroscopy.* 2010 Feb; 26(2): 269-78.
- 263.Cervellin M, de Girolamo L, Bait C, Denti M, Volpi P. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellar tendon graft harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, controlled clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Jun 16.
- 264.Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, Grasso MA et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs.* 1987 Jan; 10(1): 47-50.
- 265.Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Mar; 89(3): 417-20.
- 266.Kovács K, Velich N, Huszár T, Fenyves B, Suba Z, Szabó G. Histomorphometric and densitometric evaluation of the effects of platelet-rich plasma on the remodeling of beta-tricalcium phosphate in beagle dogs. *J Craniofac Surg.* 2005 Jan; 16(1): 150-4.
- 267.Scher EL, Day RB, Speight PM. New bone formation after a sinus lift procedure using demineralized freeze-dried bone and tricalcium phosphate. *Implant Dent.* 1999; 8(1): 49-53.
- 268.Hauschild G, Merten HA, Bader A, Uhr G, Deivick A, MeyerLindenberg A et al. Bioartificial bone grafting: Tarsal joint fusion in a dog using a bioartificial composite bone graft consisting of beta-tricalciumphosphate and platelet rich plasma--a case report. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2005; 18(1): 52-4.
- 269.Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid

- viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 2011 Nov; 27(11): 1490-501.
270. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Apr; 19(4): 528-35.
271. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Sep-Oct; 26(5): 910-3.
272. Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 May; 19(5): 863-4.
273. van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med.* 2011 Nov; 39(11): 2362-70.
274. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, de la Fuente M, Azofra J et al. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Dec; 46(12): 1769-72.
275. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Prado R, Muruzabal F, Andia I. Ligamentization of tendon grafts treated with an endogenous preparation rich in growth factors: gross morphology and histology. *Arthroscopy* 2010 Apr; 26(4): 470-80.
276. Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, de la Fuente M, Prado R, Orive G et al. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. *Cell Prolif.* 2009 Apr; 42(2): 162-70.
277. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plast Reconstr Surg.* 2004 Nov; 114(6): 1502-8.
278. Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med.* 2011 Jul; 21(4): 344-52.
279. Sánchez M, Anitua E, Lopez-Vidriero E, Andía I. The future: optimizing the healing environment in anterior cruciate ligament reconstruction. *Sports Med Arthrosc.* 2010 Mar; 18(1): 48-53.
280. Woodall J Jr, Tucci M, Mishra A, Asfour A, Benghuzzi H. Cellular effects of platelet rich plasma interleukin1 release from prp treated macrophages. *Biomed Sci Instrum.* 2008; 44: 489-94.
281. Radice F, Yáñez R, Gutiérrez V, Rosales J, Pinedo M, Coda S. Comparison of magnetic resonance imaging findings in anterior cruciate ligament grafts with and without autologous platelet-derived growth factors. *Arthroscopy.* 2010 Jan; 26(1): 50-7.
282. De Mos M, van der Windt A, Jahr H, et al. Can platelet-rich plasma enhance tendon repair? A cell culture study. *Am J Sports Med* 2008; 36: 1171-8.
283. Schnabel LV, Mohammed HO, Miller BJ, et al. Platelet rich plasma (PRP) enhances anabolic gene expression patterns in flexor digitorum superficialis

- tendons. *J Orthop Res.* 2007; 25(2): 230-40.
284. Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, et al. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol* 2008; 215: 837-45.
285. Anitua E, Andía I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zaldueño M, de la Fuente M et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. *J Orthop Res.* 2005 Mar; 23(2): 281-6.
286. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zaldueño M, de la Fuente M, Azofra J et al. Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-beta1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. *Plast Reconstr Surg.* 2007 Mar; 119(3): 950-9.
287. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zaldueño M, de la Fuente M, Orive G et al. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. *J Biomed Mater Res A.* 2006 May; 77(2): 285-93.
288. Anderson K, Seneviratne AM, Izawa K, Atkinson BL, Potter HG, Rodeo SA. Augmentation of tendon healing in an intraarticular bone tunnel with use of a bone growth factor. *Am J Sports Med* 2001; 29: 689-98.
289. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand* 2004; 75: 93-9.
290. Kovacevic D, Rodeo SA. Biological augmentation of rotator cuff tendon repair. *Clin Orthop* 2008; 466: 622-33.
291. Yasuda K, Tomita F, Yamazaki S, Minami A, Tohyama H. The effect of growth factors on biomechanical properties of the bone-patellar tendon-bone graft after anterior cruciate ligament reconstruction: A canine model study. *Am J Sports Med* 2004; 32: 870-80.
292. Hildebrand KA, Woo SL-Y, Smith DW, et al. The effects of platelet-derived growth factor-BB on healing of the rabbit medial collateral ligament. *Am J Sports Med* 1998; 26: 549-554.
293. Kondo E, Yasuda K, Yamanaka M, Minami A, Tohyama H. Effects of administration of exogenous growth factors on biomechanical properties of the elongation-type anterior cruciate ligament injury with partial laceration. *Am J Sports Med* 2005; 33: 188-96.
294. Weiler A, Peters G, Mäurer J, Unterhauser FN, Südkamp NP. Biomechanical properties and vascularity of an anterior cruciate ligament graft can be predicted by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. A two-year study in sheep. *Am J Sports Med* 2001; 29: 751-61.
295. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-Rich Plasma. From Basic Science to Clinical Applications. *Am J Sports Med* 2009 37: 2259-72.
296. Randelli PS, Arrigoni P, Cabitza P, Volpi P, Maffulli N. Autologous platelet rich plasma for arthroscopic rotator cuff repair: a pilot study. *Disabil Rehabil* 2008: 1-6.
297. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vincentelli F, Fornasari PM, Marcacci M. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop.*

- 2010 Aug;34(6): 909-15.
298. Edwards SG, Calandruccio JH. Autologous blood injection for refractory lateral epicondylitis. *J Hand Surg [Am]*. 2003; 28(2): 272-8.
299. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*. 2006; 34(11): 1774-8.
300. Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma versus corticosteroid injection with a 1-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2010 Feb; 38(2): 255-62.
301. Gaweda K, Tarczynska M, Krzyzanowski W. Treatment of Achilles tendinopathy with platelet-rich plasma. *Int J Sports Med*. 2010 Aug; 31(8): 577-83
302. Gosens T, Peerbooms JC, van Laar W, den Oudsten BL. Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: a double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2011 Jun; 39(6): 1200-8.
303. De Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H et al. Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Jan 13; 303(2): 144-9.
304. Nin JR, Gasque GM, Azcárate AV, Beola JD, Gonzalez MH. Has platelet-rich plasma any role in anterior cruciate ligament allograft healing? *Arthroscopy*. 2009 Nov; 25(11): 1206-13.
305. Silva A, Sampaio R. Anatomic ACL reconstruction: does the platelet-rich plasma accelerate tendon healing? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009 Jun; 17(6): 676-82.
306. Cochran DL, Schenk R, Buser D, Wozney JM, Jones AA. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. *J Periodontol* 1999; 70: 139-50.
307. Lind M. Growth factor stimulation of bone healing. Effects on osteoblasts, osteotomies, and implant fixation. *Act Orthop Scand* 1998; 283: 3-27.
308. Shanaman R, Filstein MR, danesh-Mayer MJ. Localized ridge augmentation using GBR and platelet-rich plasma: case report. *Int J Periodont Rest Dent* 2001; 21: 345-55.
309. Zechner W, Tangl S, Tepper G, Fürst G, Bernhart T, Haas R et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Jan-Feb; 18(1): 15-22
310. Kim SG, Chung CH, Kim YK, Park JC, Lim SC. Use of particulate dentin-plaster of Paris combination with/without platelet-rich plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002 Jan-Feb; 17(1): 86-94.
311. Kim SG, Kim WK, Park JC, Kim HJ. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Sep; 60(9): 1018-25.
312. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Søballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental

- study in dogs. *J Orthop Res.* 2004 May; 22(3): 653-8.
313. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone.* 2004 Apr; 34(4): 665-71.
314. Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Kluter H. Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion* 1999; 39: 144-8.
315. Anitua E, Sanchez M, Merayo-Llodes J, De la Fuente M, Muruzabal F, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF-beta-1-induced myodifferentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Aug 1; 52(9): 6066-73.
316. Alio JL, Colecha JR, Pastor S, Rodriguez A, Artola A. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma. *Ophthalmic Res.* 2007; 39(3): 124-9.
317. Man D, Plosker H, Windland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (plasma gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 229-37.
318. Atri SS, Misra J, Bisht D, Misra K. Use of homologous platelet factors in achieving total healing of recalcitrant skin ulcers. *Surgery* 1990; 108: 508-12.
319. Gilsanz F, Escalante F, Auray C, Olbés AG. Treatment of leg ulcers in β -thalassemia intermedia: Use of platelet-derived wound healing factors from the patient's own platelets. *Br J Haematol* 2001; 115: 170.
320. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin LL, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986 Sep; 204(3): 322-30.
321. Orcajo B, Muruzabal F, Isasmendi MC, Gutierrez N, Sanchez M, Orive G et al. The use of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) in the treatment of a severe mal perforant ulcer in the foot of a person with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Aug; 93(2): e65-7
322. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008 Feb; 84(2): 415-21.
323. McCarthy TL, Casinighino S, Centrella M, Canalis E. Complex pattern of insulin-like growth factor binding protein expression in primary rat osteoblast enriched cultures: regulation by prostaglandin E₂, growth hormones, and insulin-like growth factors. *J Cell Physiol* 1994; 160: 163-75.
324. Farrag TY, Lehar M, Verhaegen P, Carson KA, Byrne PJ. Effect of platelet rich plasma and fibrin sealant on facial nerve regeneration in a rat model. *Laryngoscope.* 2007 Jan; 117(1): 157-65.
325. Rai B, Teoh SH, Ho KH. An in vitro evaluation of PCL-TCP composites as delivery systems for platelet-rich plasma. *J Control Release.* 2005 Oct 3; 107(2): 330-42
326. Yamada Y, Ueda M, Hibi H, Baba S. A novel approach to periodontal tissue

- regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2006 Aug; 26(4): 363-9.
327. Wallace JL, Dickey M, McKnight W, Dudar GK. Platelets accelerate gastric ulcer healing through presentation of vascular endothelial growth factor. *Br J Pharmacol*. 2006 Jun; 148(3): 274-8.
328. Cmolik BL, Spero JA, Magovern GJ. Redo cardiac surgery: Late bleeding complications from topical thrombin-induced factor five deficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 222.
329. Spero JA. Bovine thrombin-induced inhibitor of factor V and bleeding risk in postoperative neurosurgical patients. *Neurosurg* 1993; 78: 817
330. Muntean W, Zenz W, Finding K. Inhibitor to factor V after exposure to fibrin sealant during cardiac surgery in a two-year old child. *Act Paediat* 1994; 83-4.
331. Sosolik RC, Theil KS, Brandt JT. Clinical pathology rounds, anti-bovine thrombin antibody. *Lab Med* 1995; 27: 651.
332. Wironen JF, Jaw RY, Fox WC. Platelet-rich plasma is not osteoinductive in a nude rat assay. Presented at the International Conference of Bone Substitutes, Davos. 2000.
333. Furst G, Donath K, Tangl ST. Sinus augmentation in maxillae using autogenous platelet-rich plasma (PRP) and xenogenic hydroxyapatite. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 393-421.
334. Por YC, Barceló CR, Salyer KE, Genecov DG, Troxel K, Gendler E et al. Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Nov; 36(11): 911-9.
335. Wiltfang J, Kloss FR, Kessler P, Nkenke E, Schultze-Mosgau S, Zimmermann R et al. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res*. 2004 Apr; 15(2): 187-93.
336. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodont Rest Dent* 2002; 22: 45-53
337. Galliani MG, Arrascue VM. Histological study to compare bone healing between experimental mandibular bone defects filled with and without platelet rich plasma, and experimental study in rabbits. *J Dent Res* 2000; 81 (A): 288.
338. Jakse N, Lorenzini M, Eskici A. PRP's influence on bone regeneration. An experimental study in sheep. European Association for Osseointegration 2002. Oral presentation; Brussels.
339. Zuffetti F, Testori T, Fontanella W. European Association for osseointegration. Oral Presentation; Brussels. 2002.
340. Martínez-González JM, Cano-Sánchez J, Gonzalo-Lafuente JC, Campo-Traperó J, Esparza-Gómez GC, Seoane-Lestón JM. ¿Existen riesgos al utilizar los concentrados de plasma rico en plaquetas (PRP) de uso ambulatorio?. *Medicina Oral* 2002; 7(5): 55-70.
341. DiGiovanni J, Bol DK, Wilker E, Beltrán L, Carbajal S, Moats S et al. Constitutive

- expression of insulin-like growth factor-1 in epidermal basal cells of transgenic mice leads to spontaneous tumor promotion. *Cancer Res.* 2000 Mar 15;60(6): 1561-70.
342. Vaquerizo E. Medida de la calidad de vida en pacientes postinfarto agudo de miocardio incluidos en un programa de rehabilitación cardiaca. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2003.
343. Alonso J, Regidor E, Barrio G, Prieto L, Rodríguez C, de la Fuente L. Valores de referencia de la versión española del cuestionario de salud SF-36 en la población. *Med Clin (Barc)* 1998; 222: 410-6.
344. EuroQol Group. EuroQol, a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy.* 1990; 16: 199-208.
345. Bellamy, N., Buchanan, W.W., Goldsmith, C.H. Validation study of WOMAC: a Elath status instrument for measuring clinically, important patient, relevant outcomes following total hip or knee arthroplasty in an osteoarthritis. *J Orthop. Rheumatol.* 1988; 1: 95-108.
346. Escobar, A., Quintana, JM., Bilbao, A., Azkárate, J., Güenaga, JI. Validation of the Spanish version of the WOMAC questionnaire for patients with hip or knee osteoarthritis. Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis index. *Clin Rheumatol.* 2002. Nov; 21(6): 466-71.
347. 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.
348. González Saenz de Tejada, M., Escobar, A., Herdman, M., Herrera, C., García, L., Sarasqueta, C. Adaptation and validation of the osteoarthritis Knee and Hip quality of life (OAKHQOL) questionnaire for use in patients with osteoarthritis in Spain. *Clin Rheumatol.* 2011. Dec; 30(12): 1563-75.
349. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 May; 12(5): 389-99.
350. Glansbeek HL, van der Kraan PM, Lafeber FP, Vitters EL, van den Berg WB. Species-specific expression of type II TGF-beta receptor isoforms by articular chondrocytes: effect of proteoglycan depletion and aging. *Cytokine.* 1997 May; 9(5): 347-51.
351. Leighton RK, Arden N. A Randomized Blinded Trial Comparing One HA Injection to Corticosteroid for Knee Osteoarthritis Pain. *American Academy of Orthopaedic Surgeons, Annual Meeting 2010.* PN 640: 583.
352. Samper Bernal, D; Jiménez Capel, Y; Hinojosa Zaguire, M; Rincón Párraga, R M; Roca Amatria, G; Martí Acebedo, I et al. Efectividad y seguridad de la viscosuplementación con dosis única de ácido Hialurónico estabilizado de origen no animal (NASHA) para el tratamiento del dolor secundario a gonartrosis. *Rev Soc Esp Dolor* 19 (2012); 5 : 259-63.
353. Skwara A, Peterlein CD, Tibesku CO, Rosenbaum D, Fuchs-Winkelmann S. Changes of gait patterns and muscle activity after intraarticular treatment of

- patients with osteoarthritis of the knee: a prospective, randomised, doubleblind study. *Knee*. 2009 Dec; 16(6): 466-72.
354. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T for the Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004; 12(8): 642–9.
355. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis--meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun; 19(6): 611-9.
356. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Aug 7; 157(3): 180-91.
357. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012 Aug; 28(8): 1070-8.
358. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May; 91(5): 411-7.
359. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J et al. Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus*. 2012 Jan; 10(1): 72-7.
360. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Dec; 89(12): 961-9.
361. 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 Nov 23; 13(1): 229.