



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:
Medicina de rehabilitación

“Efectos de la administración intra-articular de plasma rico en plaquetas en pacientes con osteoartritis de rodillas sobre el dolor, la funcionalidad y los valores del tiempo de relajación en T2 en imagen de Resonancia Magnética”

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
Medicina de Rehabilitación

P R E S E N T A:

DRA. DIANA VICTORIA CAMPOS ARÉVALO

PROFESOR TITULAR

DR. DANIEL DAVID CHÁVEZ ARIAS

TUTOR DE TESIS

DRA. ANDREA OLASCOAGA GÓMEZ DE LEÓN

ASESORES

DR. SALVADOR ISRAEL MACÍAS HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO

DR. DANIEL DAVID CHÁVEZ ARIAS
PROFESOR TITULAR

DRA. ANDREA OLASCOAGA GÓMEZ DE LEÓN
TUTOR DE TESIS

DR. SALVADOR ISRAEL MACÍAS HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

Agradecimientos

“Apaga el gris de tu vida y enciende los colores que llevas dentro de ti”.

Pablo Picasso

Gracias a todos aquellos profesores, familiares y amigos que me ayudaron a encender todos los colores que llevaba escondidos dentro de mí.

Un especial agradecimiento a César Alejandro David Cancino, sin ti nada de esto sería posible.

Índice

Agradecimientos.....	4
Resumen.....	6
Introducción.....	8
Epidemiología.....	9
Diagnóstico.....	10
Clasificación radiológica.....	11
Cartílago articular.....	11
Terapéutica.....	12
Cuantificación de los cambios estructurales en el cartílago.....	15
Mapeo del color y tiempo de relajación en T2.....	15
Valoración funcional en OA.....	16
Antecedentes.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
Planteamiento del problema.....	19
Justificación.....	19
Hipótesis.....	20
Objetivo general.....	20
Objetivos específicos.....	20
Metodología.....	20
Criterios de inclusión.....	20
Criterios de eliminación.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Análisis estadístico.....	22
Resultados.....	24
Conclusiones.....	38
Referencias bibliográficas.....	39
Anexos relacionados.....	44

Resumen

Introducción: La osteoartritis (OA) es la forma más común de artritis. Es una de las principales causas de discapacidad crónica en todo el mundo. El uso del plasma rico en plaquetas (PRP) en OA constituye una aplicación reciente, para el tratamiento sintomático y cada vez de mayor frecuencia en su utilización en la práctica clínica debido a su relativamente bajo costo y fácil acceso. Ha demostrado en estudios in vitro en condrocitos humanos artrósicos ser capaz de estimular las células para la formación de nuevo tejido. Sin embargo, es escasa la evidencia sobre su utilidad en OA de rodilla, y con pocos estudios publicados que evalúen los efectos estructurales en el cartílago artrósico. La resonancia magnética (RM) con tiempo de relajación en T2 (TRT2) es un estudio sensible a los cambios leves en la estructura del cartílago articular.

Metodología: Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado simple, doble ciego. En el cual se incluyeron pacientes con OAR grado II de la clasificación radiológica de Kellgren-Lawrence, que cumplieran con criterios clínicos de clasificación de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología, edad de 40 años o más, cualquier género, que aceptaran participar en el estudio mediante la firma de un consentimiento informado, que acudieron a la preconsulta de rehabilitación del Instituto Nacional de Rehabilitación. Se realizó estadística descriptiva para resumir los datos, utilizando media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas que tuvieran distribución normal; mediana y rangos intercuartiles. Las variables cuantitativas se resumieron como frecuencias. Para realizar las comparaciones se aplicó prueba de T para muestras independientes en las variables cuantitativas, prueba de T para muestras relacionadas para observar en cambio dentro de los grupos, y prueba de Chi cuadrada para variables categóricas. Se utilizó ANOVA para las valoraciones clínicas múltiples del TRT2 y un modelo lineal generalizado para medidas repetidas. El valor de significancia alfa fue de 0.05. Se utilizó el programa estadístico SPSS V15

Resultados: Se analizaron un total de 36 sujetos. En su mayoría sujetos del sexo femenino 80.6% (n=29) y del sexo masculino 19.4% (n=7). El promedio de edad fue de 63.5 años (± 8.4) y el promedio en el IMC fue de 27.9 kg/m² (± 2.97). Del total de rodillas evaluadas e intervenidas, 58.3 % (n=15) fueron derechas y, 41.7% (n=21) izquierdas. El 38.9% (n=14) de los sujetos presentó en el interrogatorio dirigido gonalgia bilateral. El 50% (n=18) de los sujetos recibió infiltración intra-articular de la rodilla a estudiar con PRP (grupo experimental), 50% (n=18) con solución salina (grupo control). Se midió la mejoría clínica mediante la escala de dolor de EVA, y funcional mediante las escalas de WOMAC e IAL, tanto basal como a los 6 meses del tratamiento. Al comparar los valores de las escalas en la evaluación basal y a los 6 meses de la intervención, se observó que el grupo experimental tuvo una mayor mediana en el dominio de dolor de WOMAC en la evaluación a los 6 meses, en comparación con el grupo control (2.5 vs. 0.5, p=0.026). Se observaron disminuciones

estadísticamente significativas en las puntuaciones de EVA, IAL y los componentes de dolor y funcionalidad de WOMAC en ambos grupos. Se realizó resonancia magnética (RM) con valores del tiempo de relajación en T2 basales y a los 6 meses del tratamiento. El grupo experimental presentó una disminución significativa del AVG Femoral.

Conclusiones: En este ensayo clínico controlado, doble ciego no se logra comprobar la superioridad del PRP como tratamiento modificador de la enfermedad en la OAR, ni se logra demostrar su superioridad para el manejo analgésico y mejoría de la funcionalidad comparado con placebo, terapia física e higiene articular

Introducción

La osteoartritis (OA) es un trastorno de las articulaciones sinoviales, degenerativo, lentamente progresivo y crónico, que se caracteriza por la pérdida focal del cartílago hialino con proliferación de hueso nuevo y remodelación del contorno de la articulación, principalmente debido al desacoplamiento del equilibrio entre regeneración y degeneración del cartílago (1)(2). Por lo tanto, es una enfermedad caracterizada por dolor y aumento de la sensibilidad en las articulaciones, rigidez, hinchazón, restricción del movimiento y deformidades articulares (3).

La Organización Mundial de la Salud y la Academia Americana de Cirugía Ortopédica la definieron como: “El resultado de sucesos mecánicos y biológicos que desestabilizan la degradación normal de acoplamiento y síntesis del cartílago articular y del hueso subcondral”. Se manifiesta por cambios morfológicos, bioquímicos, moleculares y biomecánicos, tanto en las células como en la matriz extracelular (MEC); conduciendo al reblandecimiento, fibrilación, ulceración y pérdida del cartílago articular, esclerosis del hueso subcondral, formación de osteofitos y quistes subcondrales. Clínicamente se caracteriza por dolor articular, dolor a la palpación, limitación de los arcos de movilidad, crepitación, en ocasiones derrame articular y grados variables de inflamación (4).

La evidencia de estudios recientes indica que la sinovitis desempeña un papel crítico en el cuadro sintomático y progresión estructural de la OA. Se ha informado que la sinovitis se correlaciona fuertemente con la gravedad de los síntomas, tasa de degeneración del cartílago y formación de osteofitos y determina, al menos en parte, el patrón de evolución y progresión de la enfermedad (5).

Se reconocen varios factores de riesgo personales, esto incluye las características sociodemográficas (género femenino, raza afroamericana), predisposiciones genéticas, obesidad (IMC >30), factores relacionados con la dieta. Los factores de riesgo a nivel articular incluyen formas anómalas en el hueso / articulación, debilidad del músculo flexor del muslo, mala alineación articular, participación en ciertas ocupaciones / actividades deportivas y lesiones articulares (6). Informes anteriores han indicado que las citocinas inflamatorias tienen un papel esencial en el inicio y desarrollo de la osteoartritis, apuntando a la sinovial en las articulaciones. A pesar de lo comentado previamente las causas de la osteoartritis son complejas, y la patogénesis relacionada con esta enfermedad se desconoce en su totalidad (3). La capacidad del cartílago dañado para la curación es insuficiente debido a su aislamiento de la circulación sistémica (1).

La OA se divide en osteoartritis primaria y secundaria de acuerdo con la presencia de factores de riesgo local y sistémico (3). Su diagnóstico diferencial suele ser artritis reumatoide o espondilitis anquilosante (1).

Epidemiología

La osteoartritis de rodilla (OAR) afecta a millones de personas, es altamente prevalente en Estados Unidos y el resto del mundo, afectando a personas generalmente mayores de 45 años, de estos el 16.7% presenta OAR sintomática, 28.8% únicamente presenta evidencia radiográfica y el 87% la presenta de forma bilateral. Además, la prevalencia sintomática ha aumentado un 4.1-6% en los últimos 20 años entre mujeres y hombres respectivamente (6). La OA constituye la principal causa de discapacidad musculo-esquelética en mayores de 60 años en países desarrollados y una de las causas de mayores pérdidas en cuanto a años de vida saludable en mujeres en México (7).

En la **tabla 1**, se muestran las prevalencias mundiales en estudios basados en población, documentados en una revisión del año 2019. En general, los datos indicaron una prevalencia mucho mayor para la osteoartritis radiográfica que para la osteoartritis sintomática, y para la OAR que para la osteoartritis de mano y cadera. Además, la OAR fue más frecuente en mujeres que en hombres, especialmente la osteoartritis sintomática (8).

Tabla 1. Prevalencia de la OAR a nivel mundial (8)

RODILLA	Estudios	Edad de la población en estudio	Prevalencia en mujeres (%)	Prevalencia en hombres (%)
Radiografías				
Adultos				
Europa	1	≥ 22 años	14	12
Asia	2	≥ 24 años y 40-75 años	31 y 61	23 y 53
Norteamérica	3	≥ 20 años, ≥ 20 años y 42-52 años*	29, 50 y 14	32 y 44
Población de mediana edad y mayores				
Europa	2	≥45 años y ≥55 años	10 y 29	4 y 16
Asia	3	≥50 años, ≥50 años y ≥54 años	30, 61 y 30	10, 46 y 16
Norteamérica	1	≥45 años	31	24
Oceanía	2	≥45 años* y ≥51 años	22 y 70	65
Población mayor				
Asia	6	≥60 años, ≥60 años, ≥62 años, ≥65 años, ≥65 años y ≥63 años*	43, 79, 47, 37, 54 y 47	22, 58, 41, 18 y 17
Norteamérica	2	≥60 años and ≥63 años*	42 y 35	31
Sintomáticos				
Adultos				
Europa	1	≥19 años	9	3
Asia	1	35-64 años	15	7
Población de mediana edad y mayores				
Europa	1	≥50 años	23	8
Asia	3	≥50 años, ≥50 años y ≥54 años	14,38 y 20	7,7 y 9
Norteamérica	1	≥45 años	19	14
Población mayor				
Europa	1	≥60 años	15	9
Asia	3	≥60 años, ≥62 años, and ≥65 años	15, 10 y 27	6,4,11
Norteamérica	1	≥60 años	14	10
Auto informado				
Adultos				
Europa	5	≥18 años, ≥20 años, ≥25 años, ≥25 años, and 24-64 años	14, 14, 14, 16 y 8	6, 6, 10, 13 y 6
Asia	1	≥15 años	10	7

*Solamente población femenina

En México se sabe que la OAR se ha convertido en un serio problema de salud y que, en base al aumento del promedio de vida actual, se espera un incremento del número de sujetos. Siendo una de las primeras causas de morbilidad en mayores de 60 años. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) la ubica como la segunda causa de morbilidad general, con una prevalencia de 14% (9). En México constituye uno de los 10 principales motivos de consulta y discapacidad. Su prevalencia es mayor en las mujeres, la cual se incrementa después de la menopausia. La prevalencia en población adulta en México es de 10.5%. Predominio en el sexo femenino con el 11.7% y 8.71% del sexo masculino con variaciones importantes de acuerdo a las diferentes regiones del país: Chihuahua 20.5%, Nuevo León 16.3%, Ciudad de México 12.8%, Yucatán 6.7% y Sinaloa 2.5%; en relación a la prevalencia mundial (10).

Diagnóstico

Los criterios que establece el Colegio Americano de Reumatología para la clasificación de OA son los siguientes:

- Clínicos (sensibilidad 95%, especificidad 69%):
 - ✓ Dolor; más
 - ✓ Al menos 3 de los siguientes: edad > 50 años, rigidez articular matutina <30 min, crepitación, hipersensibilidad ósea, crecimiento óseo, sin derrame palpable.

- Clínicos y de laboratorio (sensibilidad 92%, especificidad 75%):
 - ✓ Dolor; más
 - ✓ Al menos 5 de los siguientes: Edad >50 años, rigidez <30 min, crepitación, dolor óseo, crecimiento óseo, no aumento de temperatura local, velocidad de sedimentación globular (VSG) <40 mm/hr, factor reumatoide <1:40, signos de OA en líquido sinovial (claro, viscoso, o cuenta leucocitaria <2,000/mm³).

- Clínicos y radiológicos (sensibilidad 91%, especificidad 86%):
 - ✓ Dolor; más
 - ✓ Al menos 1 de los siguientes: edad >50 años, rigidez articular matutina <30 min, crepitación; más
 - ✓ Osteofitos

Es importante hacer notar que mediante la utilización de los criterios clínicos y radiológicos de forma conjunta se obtiene una mayor sensibilidad y especificidad que con la valoración clínica aislada. (11)

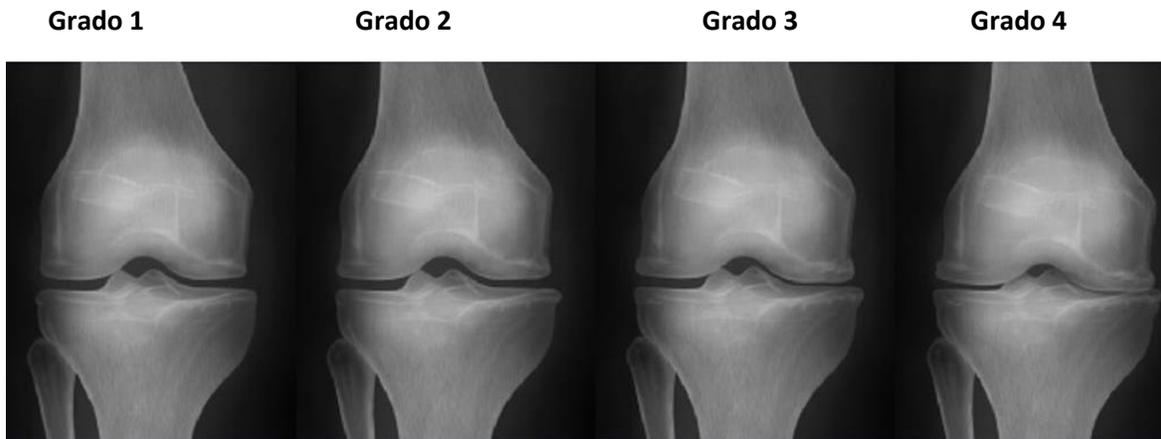
Clasificación radiológica

La clasificación radiológica de Kellgren-Lawrence (12) se utiliza para establecer el grado de severidad de la osteoartritis, y se basa en el estrechamiento articular, formación de osteofitos y presencia de esclerosis del hueso subcondral

Tabla 2 Clasificación de Kellgren-Lawrence (12).

GRADO		CARACTERÍSTICAS
0	Normal	Ausencia de osteofitos, estrechamiento o quistes.
1	Dudoso	Osteofitos posibles, dudoso estrechamiento del espacio articular.
2	Leve	Osteofitos pequeños, posible estrechamiento del espacio articular.
3	Moderado	Osteofitos moderados múltiples, estrechamiento moderado del espacio articular, esclerosis leve, posible deformidad de epífisis
4	Severo	Osteofitos grandes y abundantes, marcado estrechamiento del espacio articular, esclerosis subcondral, deformidad de epífisis.

Imagen 1. Clasificación de Kellgren-Lawrence



Cartílago articular

Es un tipo de tejido conectivo altamente especializado. La función principal del cartílago articular es disminuir la fricción entre las superficies, distribuir las cargas y resistir fuerzas compresivas. Es tejido hialino con un grosor aproximado de 2 a 4 mm. El cartílago articular carece de vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Se encuentra sujeto a un entorno biomecánico duro, sin embargo, presenta una capacidad de curación y reparación intrínseca limitada. (13)

Está compuesto por matriz extracelular (MEC), agua y condrocitos. A su vez, la MEC está formada por fibras de colágeno en un 10-20% (principalmente tipo II- en el cartílago hialino) que le confieren la fuerza tensil y por proteoglicanos. El agua representa el 65-80% del volumen total del cartílago,

80% en la superficie y 65% en la zona profunda; cabe mencionar que en la osteoartritis el contenido de agua se incrementa debido al aumento en la permeabilidad por disrupción y cambios moleculares en la MEC. Los condrocitos representan del 1-5% del volumen total, son células altamente especializadas en la síntesis de proteínas de matriz extracelular y la regulación del metabolismo (13).

Está bien documentado que la pérdida de cartílago articular es la clave para el inicio de las manifestaciones de la enfermedad ya que juega un papel central en la fisiopatogenia de la misma. En la OAR se altera la función de los condrocitos, así como el grado de inflamación de las estructuras articulares, y ocurre una sobreproducción de IL-1 β , TNF- α , IL-8 e IL-6 por los tejidos sinoviales, los cuales estimulan al cartílago, degradando las proteínas de la MEC. Entre éstas últimas, se incluyen macromoléculas tales como proteoglicanos altamente sulfatados, colágeno tipo II, la proteína oligomérica del cartílago y la matriz del hueso subcondral (13).

La estructura única y compleja del cartílago articular hace que el tratamiento y la reparación o restauración de los defectos sean un desafío para el paciente, el cirujano y el fisioterapeuta (13).

Terapéutica

Manejo sintomático.

El manejo óptimo de la OA requiere una combinación de modalidades farmacológicas y no-farmacológicas, con los objetivos de disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad. Como parte del tratamiento farmacológico, el paracetamol es el analgésico oral efectivo de forma inicial para el tratamiento del dolor leve a moderado en pacientes con OA de rodilla (nivel de evidencia Ia) (14).

En caso de que no obtener una respuesta adecuada, o en caso de dolor severo y/o inflamación, debe considerarse un tratamiento farmacológico alternativo basándose en la eficacia y seguridad, así como en las comorbilidades y medicamentos concomitantes (14). Los analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) deben ser utilizados en la menor dosis efectiva, y su uso crónico debe evitarse debido a que conlleva a una tasa elevada de efectos adversos gastrointestinales, renales y cardiovasculares, limitando así su utilización a largo plazo (15)(16).

Dentro del tratamiento no farmacológico, se ha reportado que la fisioterapia es la modalidad más importante (17), y que debe encaminarse a emprender un ejercicio aeróbico regular, ejercicios de fortalecimiento muscular y de movilidad articular. Lo anterior ha sido demostrado con un nivel de evidencia Ia (15).

Fármacos modificadores de la enfermedad

Debido a que la OA es una enfermedad crónica degenerativa, progresiva y para la cual no existe cura, muchos grupos de investigación han intentado encontrar alguna sustancia que detenga el progreso de la enfermedad o mejor aún, revierta el deterioro del cartílago.

Las modalidades actuales de tratamiento están enfocadas a proporcionar una homeostasis normal del tejido y ralentizar el daño estructural resultante y a retrasar la necesidad de cirugía invasiva cuanto más se pueda (2).

En las últimas décadas se ha introducido la viscosuplementación como alternativa terapéutica, consiste en la aplicación intra-articular de sustancias de alto peso molecular, con el objetivo de mejorar la función biomecánica a través de reemplazar la función lubricante y amortiguadora del líquido sinovial (18). La evidencia encontró reducciones clínicamente importantes del dolor, ofreciendo un aumento mejorado en la retención de líquidos en la articulación. Los efectos adversos asociados son mínimos, más con el uso de ácido hialurónico (AH) y típicamente se limitan a dolor en el lugar de la inyección, rigidez y, posiblemente, edema; sin embargo, también es frecuente la presencia de reacciones alérgicas. Su uso es recomendado en OAR grado II o III de la escala Kellgren-Lawrence. Se ha probado su superioridad contra infiltraciones a base de esteroides, pero no ha demostrado lograr modificar la enfermedad a largo plazo, es decir no regenera cartílago ni evita que continúe con el proceso de degeneración (19).

Las inyecciones intra-articulares de esteroides son un método para tratar el dolor en inflamación articular de rodillas, ya que ofrece un acceso directo al área de origen del dolor, aunque su utilidad se limita al tratamiento sintomático temporal (20).

El tratamiento de la OA ha variado desde la terapia convencional basada en fisioterapia, educación física, ortesis, tratamientos farmacológicos basado en antiinflamatorios no esteroideos (AINES), infiltraciones articulares (glucocorticoides y ácido hialurónico) e intervenciones quirúrgicas. Las enfermedades en estadios más avanzados requieren un tratamiento quirúrgico agresivo, consistente en la colocación de una prótesis total de rodilla, esto se asocia a una mayor morbilidad postoperatoria concomitante, problemas de costos y la necesidad de experiencia técnica (1) (2).

Hasta el momento, los esfuerzos por encontrar alguna sustancia que modifique la progresión de la enfermedad han sido infructuosos, por lo que la investigación básica y clínica en este campo sigue en camino. (18) (21).

En la actualidad existe un requisito urgente para tratamientos más eficientes con un mínimo de efectos colaterales y secundarios (3).

Plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento

Ha habido un interés creciente en los últimos años por usar como método terapéutico las infiltraciones intra-articulares a base de plasma rico en plaquetas (PRP) (5).

En la respuesta fisiológica ante una lesión, se inicia un proceso de reparación en el cual participan las plaquetas. Éstas son fragmentos celulares que participan en el proceso de hemostasia y, una vez que son activadas por mediadores en el sitio de lesión, inician la degranulación y liberación de factores de crecimiento que inducen la proliferación y diferenciación celular, angiogénesis, condrogénesis y síntesis de MEC. Los gránulos plaquetarios contienen citocinas mediadoras de la inflamación que producen quimiotaxis, siendo responsables indirectos de los mecanismos de regeneración tisular. En estudios experimentales, estos factores de crecimiento han demostrado promover la reparación y formación tisular. Se incluyen el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epitelial (EGF), entre muchos otros (22).

El PRP es una técnica de tratamiento de bajo costo que contiene cuatro a cinco veces más concentrado plaquetario, sumado a cantidades intensas de factor de crecimiento (2).

El PRP es una muestra de sangre autóloga que contiene plaquetas altamente concentradas, múltiples factores de crecimiento celular, productos sanguíneos ricos en citosinas, así como otras moléculas bioactivas eficientes.

Existen distintas técnicas para la obtención de PRP (23). Se ha estandarizado un método de obtención de PRP que parte de pequeños volúmenes de sangre periférica (10 ml) del mismo paciente. Mediante la administración de dosis exactas de Cl_2Ca se activa la formación del coágulo. Posteriormente, esta muestra es sometida a un proceso de centrifugación para obtener una cantidad altamente concentrada de plaquetas dentro de una cantidad pequeña de plasma, el cual es readministrado al paciente inmediatamente después de su preparación, previa administración de citrato de calcio como activador plaquetario. No contiene leucocitos, con lo que se inclina la balanza a favor de los inhibidores inflamatorios contra los proinflamatorios (TNF- α) (24). Se ha reportado desde hace más de 20 años la experiencia clínica con esta terapia en diferentes especialidades médicas; sin embargo, existe literatura escasa que evidencie su eficacia (25).

Existen estudios in vitro en cultivos de condrocitos en los que se ha observado un incremento en la proliferación celular, en la síntesis y acumulación de glicosaminoglicanos y colágeno tipo II en comparación con controles (26). Además, también se ha demostrado una disminución de la expresión de IL-1 β y efectos inhibitorios de la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B) en condrocitos humanos artrósicos (27).

El PRP promueve la proliferación y diferenciación de células sinoviales, puede recuperar la morfología del cartílago con reparación del mismo mediante eliminación de factores inflamatorios nocivos para la articulación. Además, en múltiples estudios no se ha informado efectos adversos sistémicos. Por lo antes descrito se ha propuesto como un protocolo de tratamiento innovador (3).

Cuantificación de los cambios estructurales en el cartílago

Las radiografías simples sirven para la medición indirecta del cartílago articular, aunque con poca sensibilidad y especificidad respecto a otros métodos como la artroscopía. Actualmente, la resonancia magnética (RM) constituye la técnica no invasiva de elección para medir las características morfológicas del cartílago articular (28). Se considera el método de investigación más importante de lesiones traumáticas o degenerativas del cartílago antes y después de realizar tratamientos en la rodilla (29). La sensibilidad de la RM para medir alteraciones anatómicas estructurales del cartílago articular es del 70-80% comparado con la artroscopía, la cual se considera el estándar de oro (30). La RM proporciona información morfológica sobre lesiones cartilaginosas, fisuras, engrosamiento, disminución del volumen y cambios de la superficie e interior del cartílago debido a la facilidad en que muestra al cartílago en sus tres dimensiones y al alto contraste que presenta con los tejidos blandos (29). Es útil en la medición de cambios estructurales de OA en etapas intermedias y avanzadas (31).

Mapeo del color y tiempo de relajación en T2

Existen varias técnicas de RM que muestran los cambios bioquímicos correspondientes a procesos de degeneración del cartílago no captados por técnicas convencionales, una de ellas es el mapeo de color y tiempo de relajación en T2 (TRT2). Esta técnica permite identificar cambios degenerativos leves en el cartílago antes del daño visible en el mismo y podría cuantificar procesos degenerativos incipientes o procesos regenerativos resultado de intervenciones terapéuticas (32).

El TRT2 es un parámetro medible de la RM que es sensible a la anisotropía tisular (orientación de la matriz de colágena), la concentración de las fibras de colágeno y el contenido de agua. Se diferencia de la secuencia de cartílago, por permitir delimitar las pequeñas lesiones intrínsecas del mismo mediante la medición cuantitativa del porcentaje de degeneración hídrica de la matriz cartilaginosa. El TRT2 mide la habilidad de los protones de las moléculas de agua libre para moverse e intercambiar energía dentro de la matriz del cartílago, por lo que el daño a esta última incrementará el TRT2 (33).

El Cartigram® es el software disponible comercialmente que genera el TRT2 sin la necesidad de contraste endovenoso, y que, basándose en dichos valores, genera una escala de color que permite

visualizar la degradación de las fibras de colágeno. Los valores van en una escala numérica del 0 al 100, y una escala de color que va del rojo al azul (34). Los valores menores corresponden a una menor cantidad de agua y mayor contenido de fibras de colágena, glucosaminoglucanos y proteoglucanos; los valores mayores representan lo inverso. El valor normal de T2 para el cartílago sano es de menos de 45 milisegundos (ms), y se identifica convencionalmente con el color rojo y naranja; valores superiores a 45 ms indican degeneración del cartílago, y se identifican con los colores amarillo, verde y azul (35).

Valoración funcional en OA.

En los pacientes con artrosis de miembros inferiores se han utilizado diferentes instrumentos específicos para medir el dolor, la discapacidad funcional y la calidad de vida. El Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) y el Índice Algo funcional de Lequesne (IAL) son dos instrumentos validados, utilizados comúnmente para valorar la función en pacientes con OAR; además, ambos cuestionarios han sido objeto de múltiples evaluaciones psicométricas (36).

El índice de WOMAC fue desarrollado para evaluar la sintomatología asociada a la OAR y la respuesta al tratamiento, y fue diseñado inicialmente para su auto-aplicación. Evalúa 3 dominios: dolor, rigidez y capacidad funcional, las cuales se dividen en 5, 2 y 17 ítems respectivamente, dando un total de 24 ítems. La medición de cada ítem puede realizarse mediante una escala categórica o de Likert, en la cual se asignan numerales de la siguiente forma: Ninguno: 0; POCO: 1; Bastante: 2; Mucho: 3; Muchísimo: 4 (37)(38). Los rangos de la sumatoria de cada dimensión son: dolor 0-20, rigidez 0-8, capacidad funcional 0-68. Para cada una de las tres escalas se obtiene la sumatoria de los ítems que la componen, obteniendo una puntuación por cada escala; asimismo, puede realizarse la sumatoria de las 3 escalas obteniendo una puntuación total de WOMAC. De este modo podemos interpretar que, a mayor puntuación, peor función (39). La versión 3.1 se encuentra disponible y validada en el idioma español (36) (ver Anexo 3). Ha demostrado ser un instrumento de evaluación pronóstica confiable, válido y de respuesta multidimensional (40).

El IAL fue diseñado por médicos reumatólogos en la década de 1980. Se estableció, validó y evaluó como una nueva prueba para el ensayo de nuevos medicamentos, así como para el seguimiento a largo plazo de los pacientes, y para ayudar con las indicaciones futuras para la cirugía en la osteoartritis de cadera en primera instancia. Es un cuestionario de 11 ítems diseñado para obtener información de naturaleza subjetiva (41)(42). Mide dolor, distancia de caminata y actividades de la vida diaria. La puntuación total es de 24 puntos, asignando 8 puntos a cada subsección, y puede ser auto-aplicado o realizado a través de una entrevista. El grado de discapacidad funcional se determina según las siguientes puntuaciones: 14 extremadamente severa, 11-13 discapacidad muy severa, 8-10 discapacidad severa, 5-7 discapacidad moderada, 1-4 discapacidad mínima (ver Anexo 4) (43).

Ha demostrado buena confiabilidad, y aunque fue validada por los desarrolladores originales, su validez ha sido cuestionada en estudios recientes. El IAL ha demostrado tener mayor sensibilidad que el WOMAC después de rehabilitación, aunque no después de 12 meses realizada la artroplastia (44).

Antecedentes

El PRP como tratamiento analgésico y modificador de la enfermedad se ha estudiado desde hace ya varios años. Como se comentó previamente, el PRP contiene muchos factores de crecimiento que mejoran el proceso de cicatrización a través de la proliferación celular, la angiogénesis y la migración celular.

Las diferentes preparaciones de PRP han dado como resultado diferencias en la composición celular, estas diferencias pueden influir en los efectos del PRP (45). En un estudio del 2019 realizado por Chul y cols. (45) se demostró que las concentraciones de factores de crecimiento y citocinas eran variables individualmente, lo cual ayudó a comprender las variaciones de los resultados clínicos tras su aplicación, y permitió el desarrollo de pautas para aplicaciones clínicas específicas. En el mismo estudio se reportó que el número total de plaquetas mostró un aumento significativo en el PRP después de la separación de la sangre completa.

Aún no existe un consenso sobre la concentración plaquetaria óptima en el PRP. Estudios realizados por Graziani y cols. (46) informan que un aumento en la concentración de plaquetas era esencial, pero una dosis muy alta era biológicamente desfavorable. En 2001 Robert y cols. (47) reportaron necesaria una concentración plaquetaria en el plasma de 1000×10^3 ml para producir un efecto terapéutico. Otro estudio realizado por Mazzuco y cols. (48) informó que una concentración de plaquetas de 200×10^3 ml era suficiente para producir un efecto terapéutico. En cuanto a los efectos biológicamente desfavorables se reportaron en concentraciones plaquetarias 3.5 veces mayor en comparación al reportado en sangre sistémica (48).

En una revisión sistemática realizada en el 2017 por Meheux y cols (49) se comparó la eficacia clínica de las infiltraciones articulares con PRP, AH y placebo (solución salina), determinando que las inyecciones intraarticulares de PRP mejoraron la sintomatología dolorosa en la OAR, significativamente mayor que en aquellos pacientes infiltrados con AH o placebo. Asimismo, otro estudio realizado en el 2019 (50) demostró mayor eficacia para el control del dolor con las infiltraciones de PRP versus AH a los 6 y 12 meses de seguimiento, además de observarse mejor recuperación de función motora.

Estudios han realizado comparación de infiltraciones articulares en OAR con placebo (solución salina), AH, ozono, corticoesteroides versus PRP, como el realizado en 2017 publicado por Chen y cols. (51), en donde se vuelve a demostrar la superioridad clínica de las infiltraciones con PRP al demostrarse mejor control de dolor y mejoría de la función autoinformada, determinada mediante la escala de WOMAC y EVA, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

Un meta-análisis y revisión sistemática publicado en 2019 por Vilchez y cols. (52), demostró que la aplicación única de PRP tras 6 meses mejoraba el dolor, pero tres infiltraciones distribuidas en 6 meses, eran más efectivas en la funcionalidad articular.

Son escasos los estudios que buscan cambios imagenológicos en el cartílago articular posterior a las infiltraciones. En el 2018 Ahmad y cols. (5) realizaron rastreos ultrasonográficos posterior a infiltraciones con PRP y AH, encontrando mediante la realización de US y US doppler de rodilla menor hipertrofia sinovial, disminución en la vascularización y menor derrame articular en la rodilla infiltrada con PRP.

En el 2020, Ahmad y cols. (29) realizaron un ensayo clínico aleatorizado para demostrar cambios en la RM utilizando un Software de corte 3D, después de la infiltración de PRP en la OAR. Realizaron infiltraciones con PRP a una muestra de 23 sujetos, todos del sexo femenino. El PRP se preparó usando el Kit Royagen, el cual se preparó a partir de 20 ml de sangre periférica de los sujetos e infiltración de 6 ml de PRP en una sola ocasión. El ensayo clínico a nivel de la RM mostró mejoría en el volumen del cartílago fémoro-rotuliano, disminución del daño a nivel meniscal medial y lateral y disminución en la presencia de sinovitis en comparación con la RM basal, esto observado al mes, 3, 6 y 12 meses posteriores a la infiltración con PRP.

A conocimiento de los autores en la actualidad no se cuenta con estudios que demuestren mediante estudios de RM con tiempo de relajación en T2 la superioridad en las infiltraciones de PRP como tratamiento modificador de la enfermedad en la OAR.

El presente estudio busca estudiar el efecto de la infiltración intra-articular de PRP en el cartílago articular de rodillas de pacientes con OAR como modificador de la enfermedad, debido a su relativo bajo costo, fácil acceso, pocos efectos secundarios, y medir su efecto en el cartílago articular mediante la determinación de los cambios en los valores del TRT2 en imagen de RM.

MATERIAL Y MÉTODOS

Planteamiento del problema

La infiltración intraarticular de PRP en rodillas de pacientes con OAR es una opción terapéutica que ha demostrado disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad de forma parcial y temporal, sin embargo, no se ha medido su efecto en el cartílago articular determinado por el TRT2 en imagen de RM.

Justificación

La OAR es considerada una de las principales causas de discapacidad crónica en todo el mundo. En México es reportada como una de las 10 principales causas de consulta, convirtiéndose en un serio problema de salud pública. Se proyecta que su incidencia aumentará debido al incremento en la esperanza de vida y obesidad que se espera.

Como parte del tratamiento conservador de la OAR, además de la terapia física, ejercicio, medidas de higiene articular y fármacos, se han propuesto algunas intervenciones que incluyen infiltraciones intra-articulares de diferentes sustancias.

Hasta el momento las sustancias que son infiltradas vía intraarticular (PRP, AH, esteroides, viscosuplementadores, etc.) no han demostrado influenciar sobre los cambios en la estructura del cartílago.

El PRP ha demostrado en estudios in vitro en condrocitos humanos artrósicos, ser capaz de estimular las células para la formación de nuevo tejido. Existen múltiples publicaciones que evalúan el efecto funcional y clínico, pero la evidencia es escasa y de regular calidad al tratar de demostrar los efectos estructurales en el cartílago artrósico.

Es importante desarrollar estudios que evalúen los efectos de la infiltración intraarticular del PRP sobre la arquitectura del cartílago como un potencial regenerador del mismo. La RM con medición del TRT2 es una técnica lo suficientemente sensible para identificar cambios leves en la estructura del cartílago.

Hipótesis

Los pacientes con OAR grado II tratados con PRP intraarticular presentarán una disminución en el TRT2 de al menos 5 ms, una disminución en el dolor y un incremento en la funcionalidad en el seguimiento a 6 meses, al ser comparados con pacientes tratados con placebo.

Objetivo general

Evaluar el TRT2 en el cartílago articular de rodillas, el dolor y la funcionalidad de pacientes con OA grado II de Kellgren-Lawrence tratados con PRP, y compararlos con pacientes tratados con placebo.

Objetivos específicos

- 1) Cuantificar los cambios en el TRT2 de pacientes tratados con PRP intraarticular, realizando mediciones antes de su aplicación y 6 meses posteriores a la misma, y comparar estos resultados con pacientes tratados con placebo.
- 2) Cuantificar los cambios en el dolor articular mediante una escala visual análoga, al término de la intervención y a los 6 meses de la aplicación intraarticular de PRP, y compararlos con pacientes tratados con placebo.
- 3) Cuantificar los cambios clínicos y funcionales mediante la escala de WOMAC al término de la intervención y 6 meses a partir de su inicio, y compararlos con pacientes tratados con placebo.
- 4) Cuantificar los cambios clínicos y funcionales mediante el IAL al término de la intervención y 6 meses a partir de su inicio, y determinar el grado de discapacidad funcional; compararlos con los pacientes tratados con placebo.

Metodología

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego.

Descripción del universo de trabajo: Pacientes con OA de rodilla que acudieran a la Preconsulta de Rehabilitación del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Método de muestreo: aleatorización simple

Criterios de inclusión

1. Pacientes con OA de rodilla grado II de la clasificación radiológica de Kellgren-Lawrence.
2. Pacientes que cumplieran con criterios clínicos de clasificación de acuerdo al Colegio Americano de Reumatología (que presentaran sintomatología)

3. Edad de 40 años o más.
4. Cualquier género.
5. Que aceptaran participar en el estudio mediante la firma del Consentimiento Informado

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no concluyeron el 100% del estudio por cualquier motivo.
2. Pacientes que no acudieron a las valoraciones determinadas en los tiempos definidos.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades autoinmunes o inflamatorias con repercusión articular y de evolución progresiva.
2. Pacientes que hubieran recibido infiltraciones articulares previo al estudio.
3. Pacientes con procesos infecciosos sistémicos activos o crónicos.
4. Pacientes con coagulopatías o que se encontraran bajo tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes.
5. Pacientes en estado de inmunosupresión.
6. Pacientes con enfermedades infecciosas transmitidas por vía sanguínea.

Tabla 3. Descripción operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que transcurre entre el nacimiento y la ocurrencia de un evento	Cantidad de años cumplidos a la fecha de inicio del estudio	Cuantitativa continua De razón	años
Sexo	Condición biológica que diferencia a los animales vivientes en dos grupos tales que un miembro de un grupo puede reproducirse solo con un miembro del otro grupo.	Sexo referido por el sujeto de estudio al momento de la inclusión en el estudio	Cualitativa nominal	Masculino (1), Femenino (2)
Tipo de actividad laboral según impacto articular	Actividad de alto impacto, causante de un stress biomecánico como altas cargas articulares, posiciones corporales no naturales, levantamiento de objetos pesados constante.	Calidad de actividad realizada en actividad de bajo o alto impacto mediante interrogatorio directo.	Cualitativa dicotómica	Alto impacto Bajo impacto
Tipo de actividad física según impacto articular	Actividad de alto impacto que predisponga a trauma articular continuo, que requiera gran duración e intensidad, levantamiento de objetos pesados, grandes cargas articulares o requieran de escalar y saltar.	Calidad de actividad realizada en actividad de bajo o alto impacto mediante interrogatorio directo.	Cualitativa dicotómica	Alto impacto Bajo impacto
Índice de Lequesne (IAL)	Cuestionario de 11 ítems que mide dolor, distancia de caminata y actividades de la vida diaria para determinar grado de discapacidad funcional en OA de rodilla.	Puntuación del IAL durante la evaluación basal y a los 6 meses de la intervención.	Cuantitativa discreta	Puntuación 0 a 24
Escala de WOMAC	Cuestionario que se basa en características de dolor, rigidez y capacidad funcional para determinar funcionalidad en OA de rodilla	Puntuación de la escala WOMAC, de sus componentes: dolor, rigidez y funcionalidad durante la evaluación basal y a los 6 meses de la intervención y	Cuantitativa discreta	Puntuación 0 a 96
Escala visual analógica (EVA)	Parámetro que permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores.	Puntuación de la escala de EVA durante la evaluación basal y a los 6 meses de la intervención.	Cuantitativa discreta	0 a 100 milímetros (mm)
Tiempo de relajación en T2	Parámetro de la RM que es sensible a la anisotropía tisular, la concentración de las fibras de colágeno y el contenido de agua del cartílago articular.	Tiempos de relajación obtenidos durante la evaluación previa y posterior a la intervención en las siguientes mediciones: Promedio Fémur, Promedio Tibia.	Cuantitativa discreta	0 a 100 milisegundos (ms)

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para resumir los datos, utilizando media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión en variables cuantitativas que tuvieran distribución normal; mediana y rangos intercuartiles. Las variables cuantitativas se resumieron como frecuencias. Para realizar las comparaciones se aplicó prueba de T para muestras independientes en las variables

cuantitativas, prueba de T para muestras relacionadas para observar en cambio dentro de los grupos, y prueba de Chi cuadrada para variables categóricas. Se utilizó ANOVA para las valoraciones clínicas múltiples del TRT2 y un modelo lineal generalizado para medidas repetidas. El valor de significancia alfa fue de 0.05. Se utilizó el programa estadístico SPSS V15.

Descripción de maniobras

Técnica de obtención del PRP

Se tomó muestra de sangre venosa periférica de todos los sujetos, aproximadamente 4 ml, en 4 tubos con anticoagulantes (tubo morado) con etilendiamino tetracético (EDTA), todos los sujetos se encontraban en ayuno, evitando muestras lipémicas).

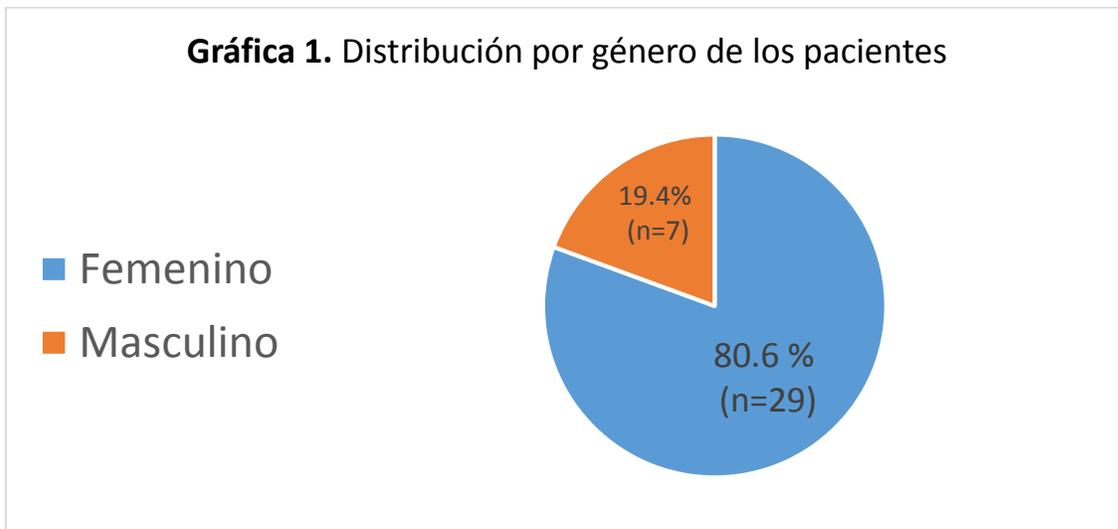
Se dejaba reposar tubos con la muestra a temperatura ambiente (22°C) por 24 horas. El sobrante observado en la parte superior de cada tubo se separaba con una pipeta Pasteur, se colocaba en tubos de ensayo y se realizaba el conteo plaquetario final. Al colocar un PRP por semana, los tubos se dejaban reposar a -18°C y el día que se realizaba la colocación se descongelaban a temperatura ambiente o con ayuda de agua corriente de la llave por fuera del tubo de ensayo.

Resultados

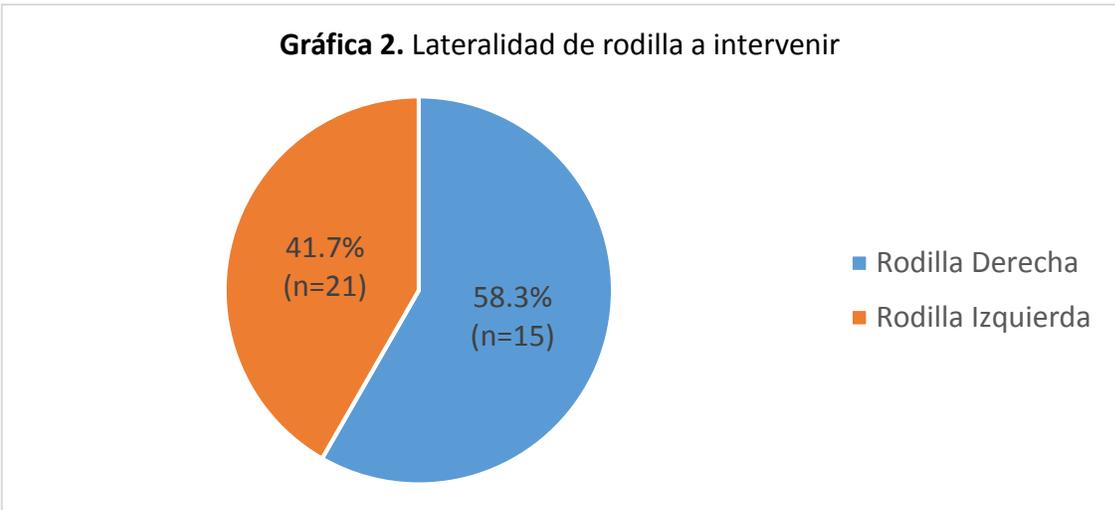
Se incluyeron 46 sujetos, 10 fueron eliminados: 6 por no acudir a todas las sesiones de terapia física, y 4 por no acudir a las citas para evaluaciones en los tiempos definidos.

Se analizaron un total de 36 sujetos. La distribución por sexo fue para el sexo femenino 80.6% (n=29) y sexo masculino 19.4% (n=7) (**Gráfica 1**). El promedio de edad fue de 63.5 años (± 8.19 DE) para el sexo femenino, y de 67.6 años (± 9.51 DE) para el sexo masculino.

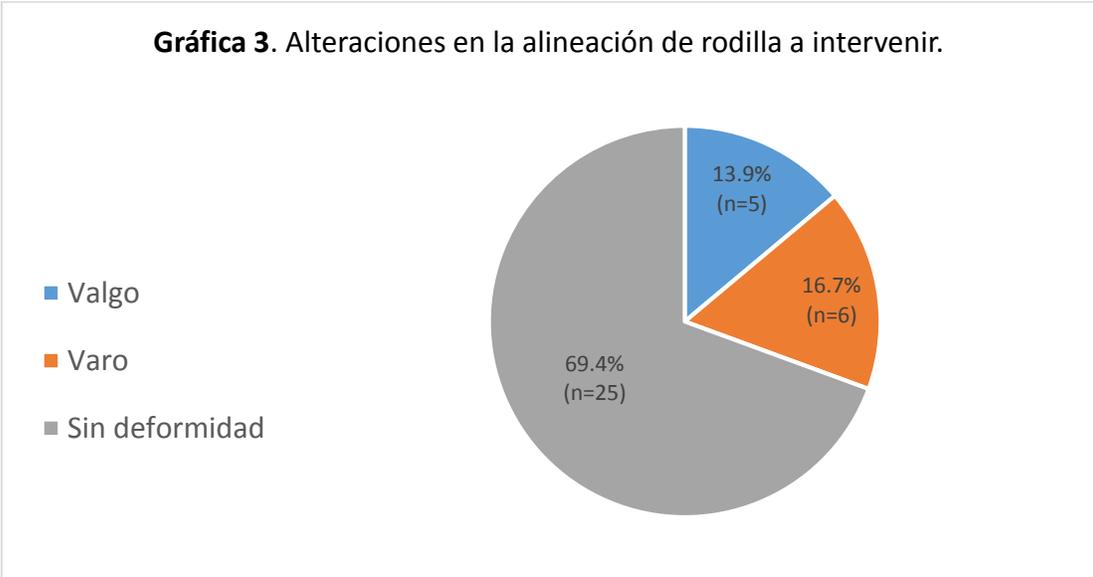
De los sujetos del sexo femenino, 75% (n=22) se encontraban en etapa de menopausia, presentada a los 40 años o menos en 11.1% (n=3), entre los 40 a 50 años en 55.6% (n=12) y mayor a los 50 años en 8.3% (n=2). El promedio de edad fue de 63.5 años (± 8.4 DE) y el promedio en el IMC fue de 27.9 kg/m^2 (± 2.97 DE).



Del total de rodillas evaluadas e intervenidas, 58.3% (n=15) fueron derechas y 41.7% (n=21) izquierdas (**Gráfica 2**). El 38.9% (n=14) de los sujetos presentó en el interrogatorio dirigido gonalgia bilateral.

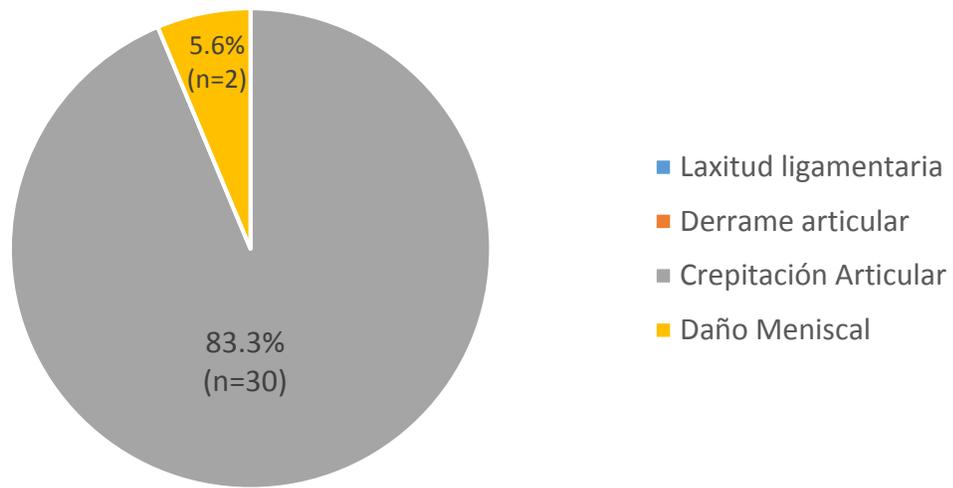


En la exploración física dirigida de las rodillas a intervenir se evaluó la deformidad de alineación y se encontró varo de rodilla en 16.7% (n=6), valgo en 13.9% (n=5), sin deformidad de alineación en 69.4% (n=25) (**Gráfica 3**).



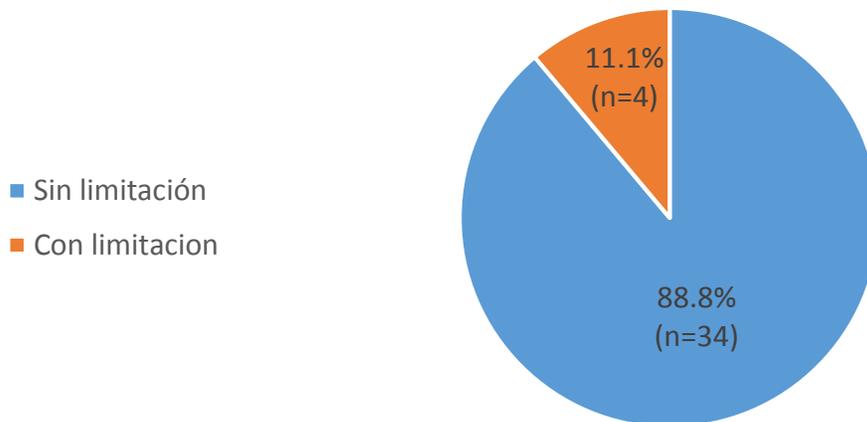
Se encontró crepitación articular en 83.3% (n=30), daño meniscal en 5.6% (n=2), ningún paciente presentó datos de laxitud ligamentaria o derrame articular (**Gráfica 4**).

Gráfica 4. Exploración física dirigida en rodilla a intervenir

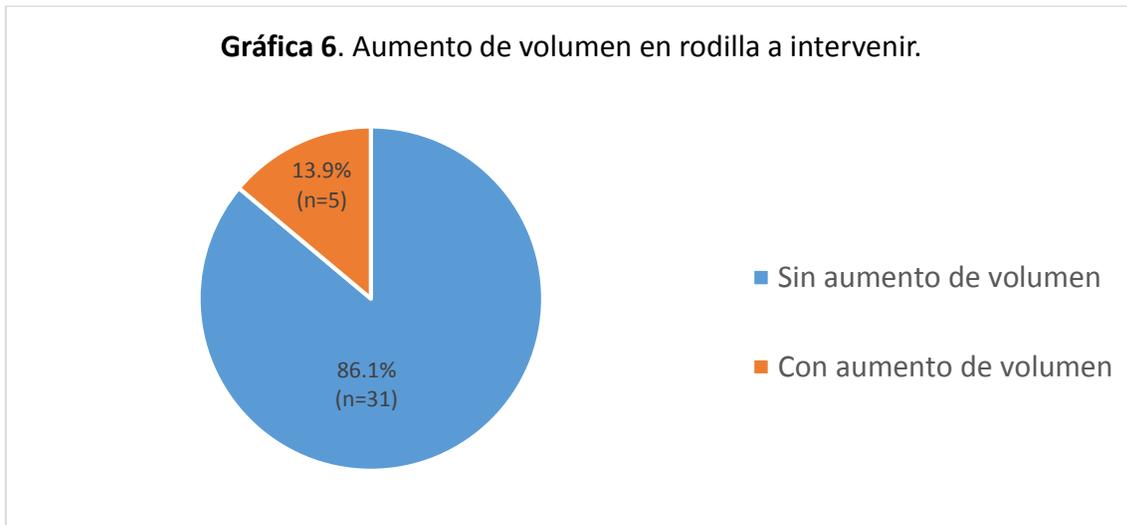


A la exploración de los arcos de movilidad, 11.1% (n=4) presentó limitación en el rango articular (**Gráfica 5**).

Gráfica 5. Limitación en arco de movilidad de rodilla a intervenir

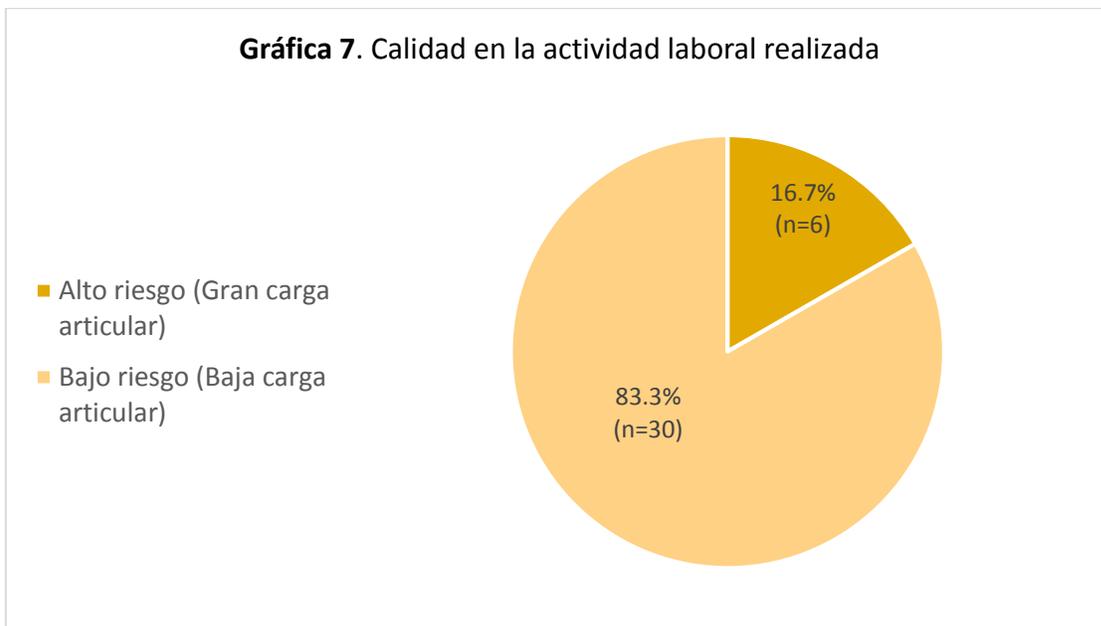


En la inspección, 13.9% (n=5) presentó aumento de volumen (**Gráfica 6**).



De todos los sujetos, 8.3% (n=3) presentó algún traumatismo directo en la rodilla a intervenir en los 6 meses previos a su ingreso al protocolo; sólo un sujeto (2.8%) se encontró con diagnóstico de daño articular.

Las actividades laborales fueron clasificadas como actividades de alto riesgo y bajo riesgo, y se encontró que 83.3% (n=30) de los sujetos realizaban actividades de bajo riesgo, 16.7% (n=6) realizaban actividades de alto riesgo (**Gráfica 7**).

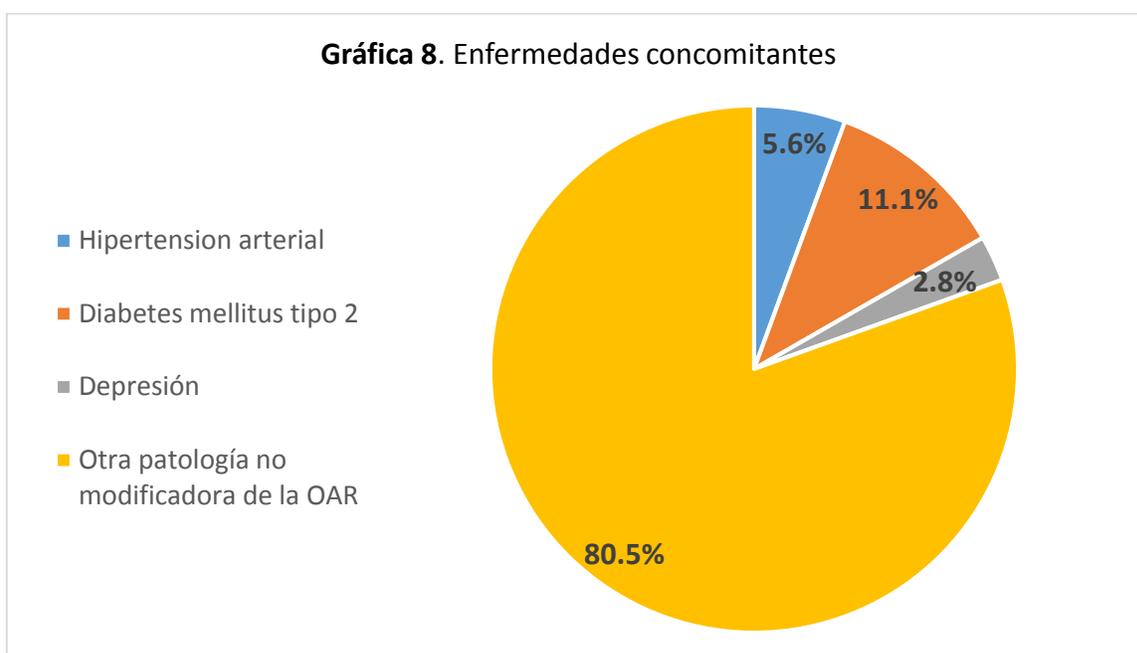


El 27.8% (n=10) de los sujetos refirió realizar actividad física en el momento del estudio, de los cuales 25% (n=3) realizaba actividad de alto impacto. El 72.2% (n=26) refirió haber realizado actividad física previamente, de los cuales 63.3% (n=16) reportaron de alto impacto articular (**Tabla 4**).

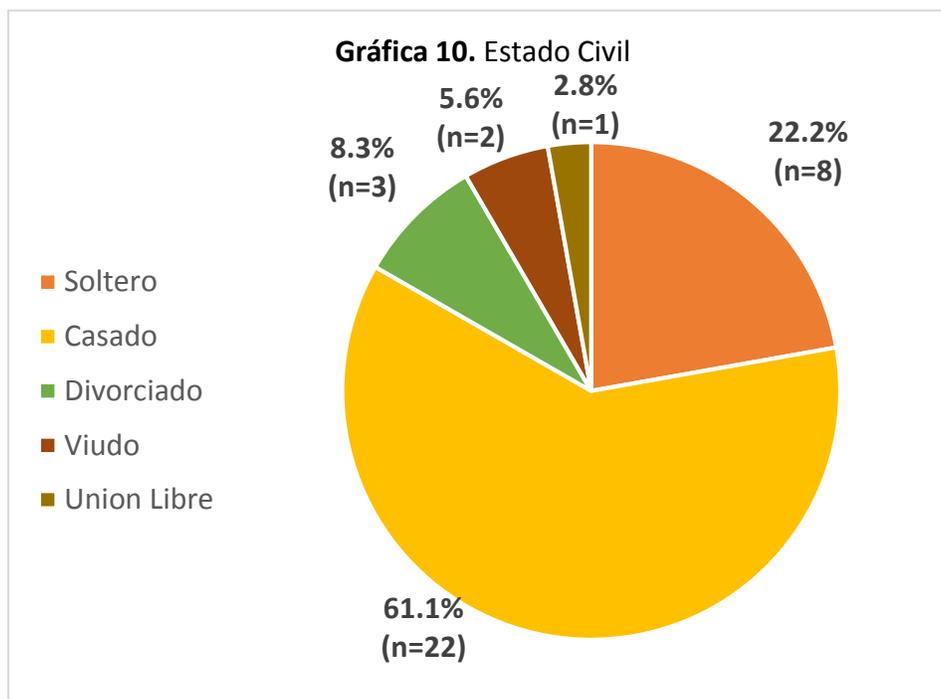
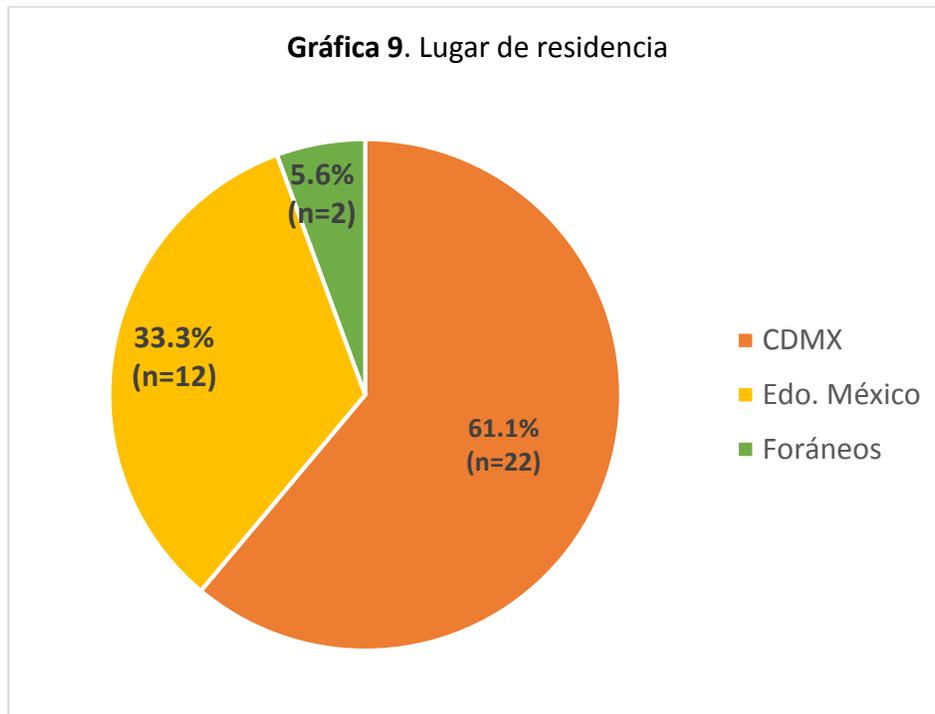
Tabla 4. Actividad física previa y actual con alto y bajo impacto articular

	Actividad física	Alto impacto	Bajo impacto
Previa	72.2% (n=26)	63.3% (n=16)	36.7% (n=10)
Actual	27.8% (n=10)	25% (n=3)	75% (n=7)

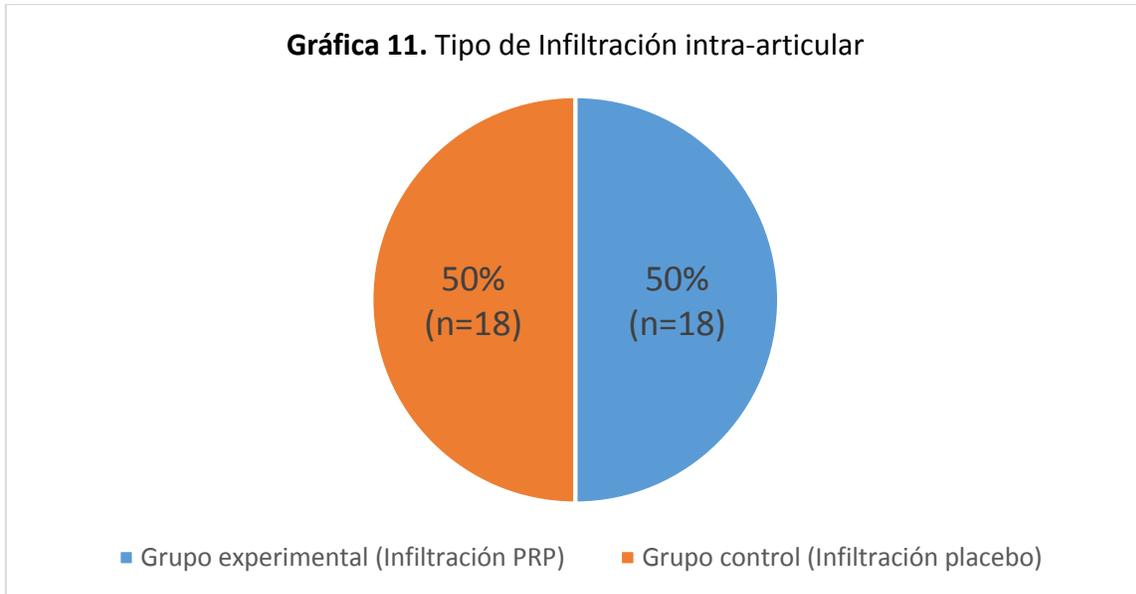
En cuanto a enfermedades concomitantes, se encontró hipertensión arterial sistémica 5.6% (n=1), diabetes mellitus tipo 2 11.1% (n=2), depresión 2.8% (n=1), y algún otro tipo de patología no modificadora de OAR 80.5% (n=17) (**Gráfica 8**). El 27.8% (n=6) de estos sujetos tenía un adecuado apego al tratamiento y refirió un adecuado control de la enfermedad de base.



En las **Gráficas 9 y 10** se puede observar la distribución de acuerdo a lugar de residencia y estado civil.

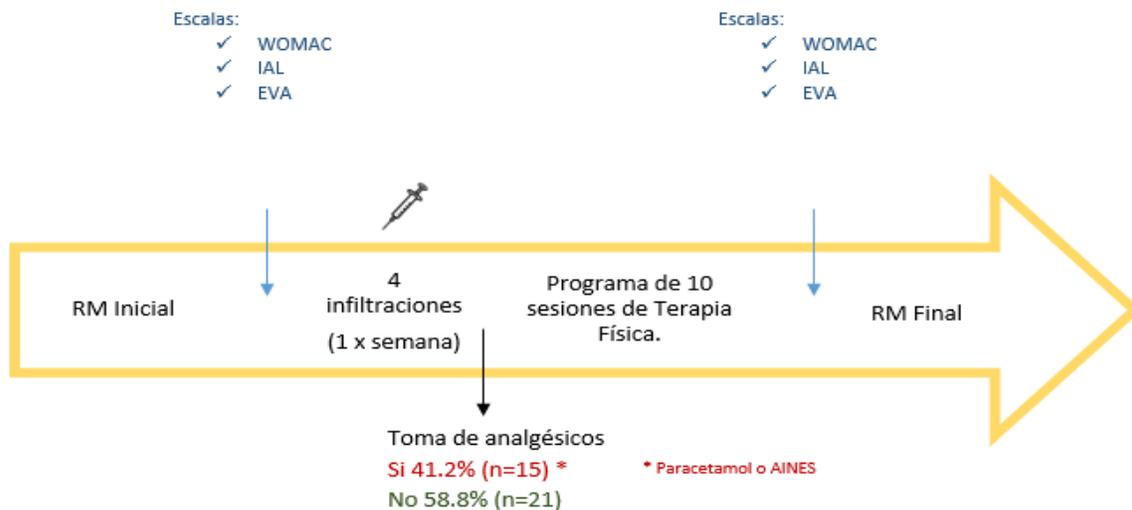


El 50% (n=18) de los sujetos recibió infiltración intra-articular de la rodilla a estudiar con PRP (grupo experimental), 50% (n=18) con solución salina (grupo control) (**Gráfica 11**).

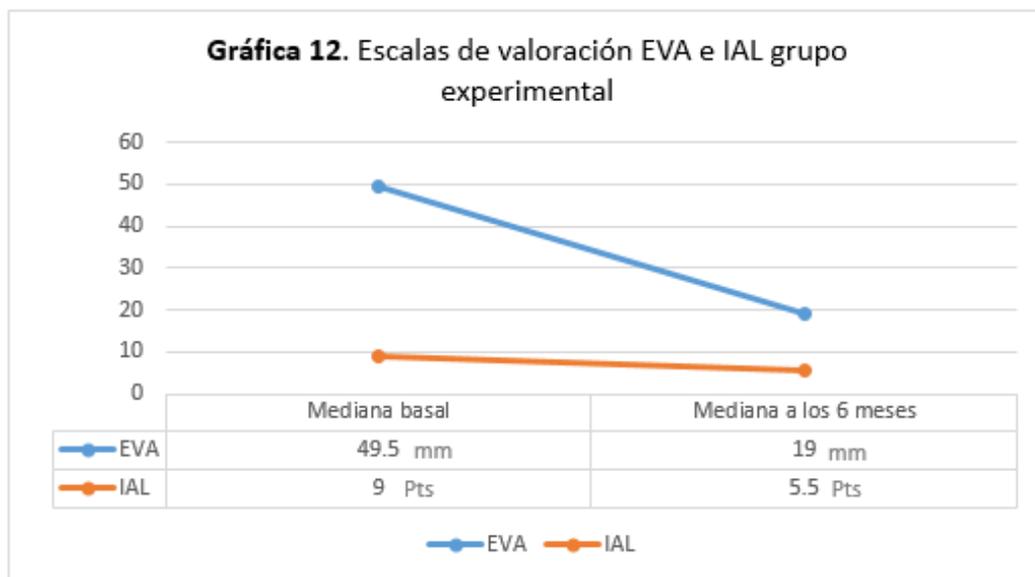


Posterior a las infiltraciones se realizó un seguimiento de los analgésicos administrados en caso de presentar dolor, 41.2% (n=15) refirió requerir la toma de analgésicos como paracetamol o AINEs. Se midió la mejoría clínica mediante la escala de dolor de EVA, y funcional mediante las escalas de WOMAC e IAL, tanto basal como a los 6 meses del tratamiento (**Imagen 2**).

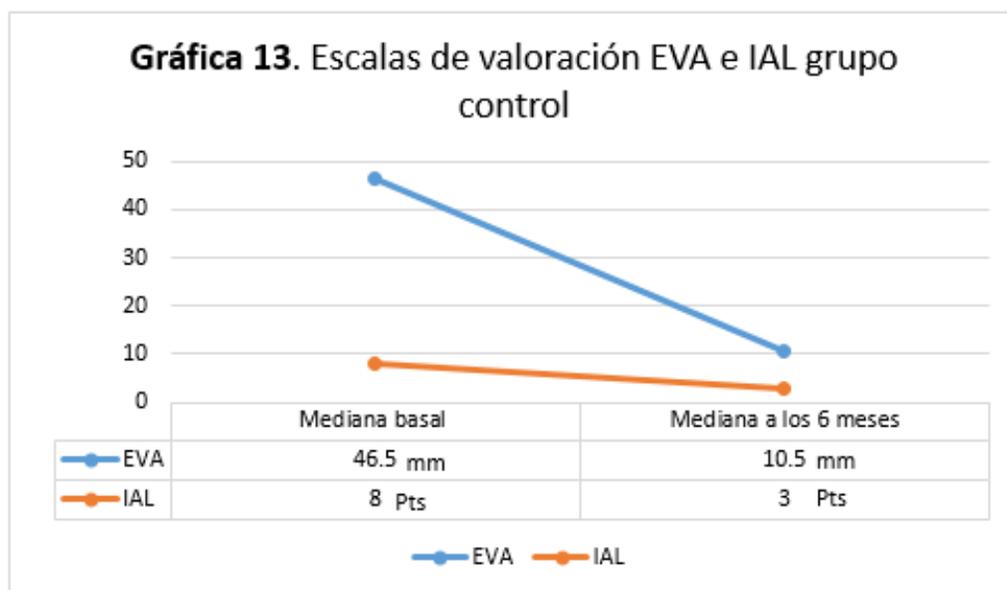
Imagen 2. Pasos a seguir durante el protocolo de investigación



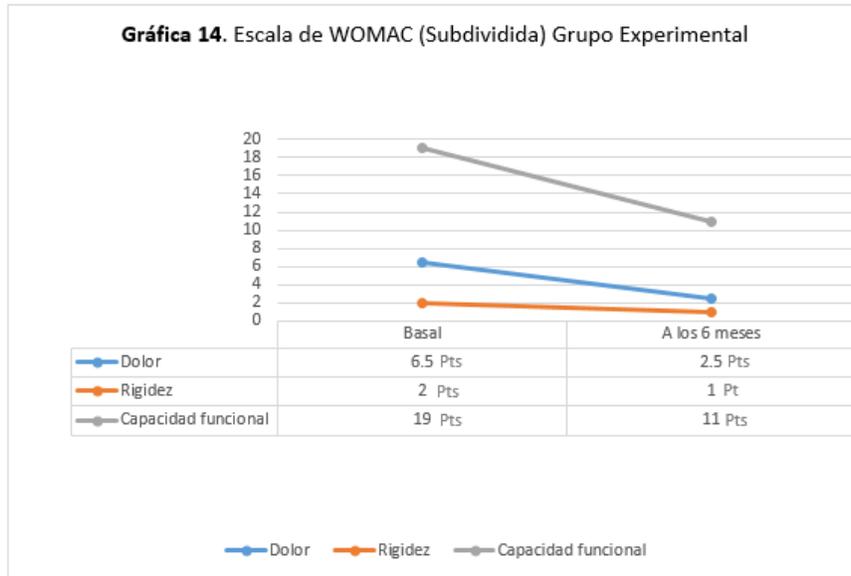
En el grupo experimental, se encontró que el dolor medido por EVA reportó una mediana 49.5 mm al basal y de 19 mm a los 6 meses. El IAL reportó una mediana de 9 puntos al basal y de 5.5 puntos a los 6 meses (**Gráfica 12**).



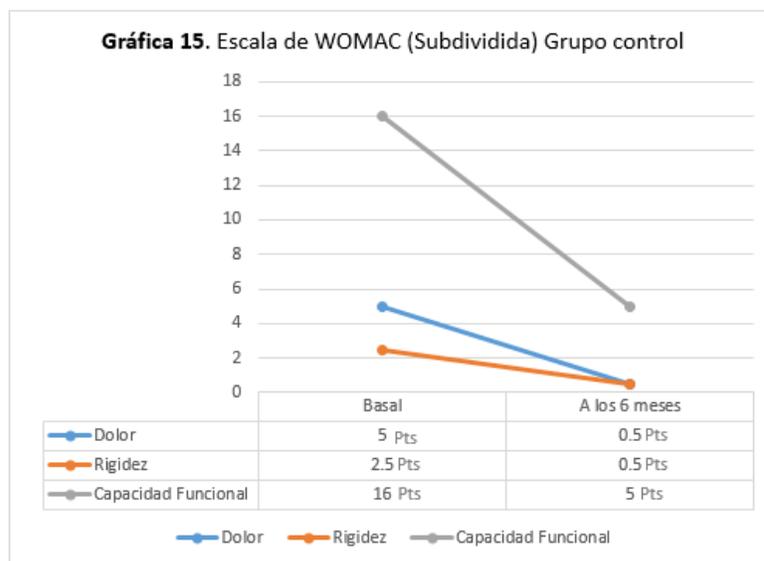
En el grupo control, se encontró una mediana de dolor basal de 46.5 mm, y a los 6 meses de 10.5 mm. El IAL reportó una mediana de 8 puntos al basal y 3 puntos a los 6 meses (**Gráfica 13**).



En el grupo experimental, la escala de WOMAC se subdividió en sus tres dominios de valoración principal: dolor, rigidez y capacidad funcional. El dominio de dolor reportado al basal fue de 6.5 puntos y a los 6 meses de 2.5 puntos; el dominio de rigidez al basal fue de 2 puntos y tras 6 meses de 1 punto; el dominio de capacidad funcional al basal fue de 19 puntos y a los 6 meses de 11 puntos (**Gráfica 14**).



En el grupo control, la escala de WOMAC por dominios reportó: en el dominio de dolor al basal fue de 5 puntos y a los 6 meses fue de 0.5 puntos; en el dominio de rigidez basal fue de 2.5 y a los 6 meses fue de 0.5; en el dominio de capacidad funcional al basal se encontr de 16 y a los 6 meses de 5 puntos (**Gráfica 15**).



En la RM con valores del tiempo de relajación en T2 basales y a los 6 meses del tratamiento se reportó promedio femoral y tibial con una mediana en el grupo experimental de promedio femoral de 48.3 ms, posterior de 45.03 ms y tibial previa de 49.98 ms y posterior de 49.26 ms, en el grupo control promedio femoral previa de 48.5 ms y posterior de 49.29 ms, tibial previa de 45.44 ms y posterior de 46.5 ms. (Tabla 5).

Tabla 5. Reporte de medias de TRT2 en RM

TRT2	Grupo experimental		Grupo control	
	Promedio Femoral	Promedio Tibial	Promedio Femoral	Promedio Tibial
Inicial, ms	48.3	49.98	48.5	45.4
Final, ms	45.03	49.26	49.29	46.5

Al 58.3% (n=21) de los sujetos se le realizó conteo plaquetario sanguíneo periférico y conteo de plaquetas plasmáticas a infiltrar, 100% (n=36) contó con una concentración plaquetaria de 100×10^3 ml y con una relación de concentrado plaquetario menor a 3.5 de la reportada en sangre periférica (Tabla 6).

Tabla 6. Concentración plaquetaria en sangre periférica y relación plaquetas plasma/plaquetas sanguíneas

Plaquetas en sangre periférica	Plaquetas en plasma	Relación plaquetas plasma/sanguíneas periféricas
228 x 10 ³ ml	678 x 10 ³ ml	2.97
215 x 10 ³ ml	522 x 10 ³ ml	2.42
189 x 10 ³ ml	403 x 10 ³ ml	2.13
217 x 10 ³ ml	548 x 10 ³ ml	2.52
312 x 10 ³ ml	566 x 10 ³ ml	1.81
290 x 10 ³ ml	452 x 10 ³ ml	1.55
174 x 10 ³ ml	365 x 10 ³ ml	2.09
238 x 10 ³ ml	577 x 10 ³ ml	2.42
157 x 10 ³ ml	276 x 10 ³ ml	1.75
284 x 10 ³ ml	513 x 10 ³ ml	1.8
427 x 10 ³ ml	820 x 10 ³ ml	1.92
263 x 10 ³ ml	473 x 10 ³ ml	1.79
362 x 10 ³ ml	632 x 10 ³ ml	1.74
261 x 10 ³ ml	570 x 10 ³ ml	2.18
277 x 10 ³ ml	321 x 10 ³ ml	1.15
205 x 10 ³ ml	308 x 10 ³ ml	1.5
421 x 10 ³ ml	663 x 10 ³ ml	1.57
357 x 10 ³ ml	574 x 10 ³ ml	1.6
339 x 10 ³ ml	695 x 10 ³ ml	2.05
224 x 10 ³ ml	319 x 10 ³ ml	1.42
258 x 10 ³ ml	597 x 10 ³ ml	2.31

Resultados comparativos entre grupo experimental y grupo control

En la **Tabla 7** se presentan las características sociodemográficas de los sujetos, analizadas por grupos, y el análisis comparativo con su significancia estadística correspondiente. El IMC mostró una diferencia significativa entre grupos.

Tabla 7. Características sociodemográficas de los pacientes estudiados por grupo

Característica	Grupo Experimental	Grupo Control	p
Número de sujetos	18	18	
Sexo			
Masculino	4 (22.2)	3 (16.7)	
Femenino	14 (77.8)	15 (83.3)	0.674
Edad, años	63.5 (57.8 ,69.8)	63.5 (56.8 ,70.8)	0.800
Peso, kg	69 (61 ,78.3)	72.5 (68 ,78.3)	0.217
Talla, m	1.6 (1.5 ,1.6)	1.6 (1.5 ,1.6)	0.445
IMC, kg/m ²	27 (24.9 ,29.3)	28.3 (27 ,30.9)	0.016*
Residencia			
Ciudad de México	11 (61.1)	11 (61.1)	
Estado de México	7 (38.9)	5 (27.8)	
Foráneo	0 (0)	2 (11.1)	0.311
Estado Civil			
Soltero	2 (11.1)	6 (33.3)	
Casado	14 (77.8)	9 (50)	
Divorciado	1 (5.6)	2 (11.1)	
Viudo	1 (5.6)	1 (5.6)	0.398
Nivel socioeconómico			
Nivel 1	5 (27.8)	6 (33.3)	
Nivel 2	6 (33.3)	9 (50)	
Nivel 3	4 (22.2)	2 (11.1)	
Nivel 4	3 (16.7)	1 (5.6)	0.502
Consumo de tabaco	1 (5.6)	0 (0)	0.310
Consumo de alcohol	5 (27.8)	4 (22.2)	0.700
Menopausia	4 (22.2)	3 (16.7)	0.290
Escolaridad			
Ninguna	0 (0)	1 (5.6)	
Primaria	7 (38.9)	6 (33.3)	
Secundaria	5 (27.8)	4 (22.2)	
Bachillerato	3 (16.7)	2 (11.1)	
Superior	2 (11.1)	0 (0)	
Otro	1 (5.6)	5 (27.8)	0.501
Enfermedades concomitantes			
Ninguna	11 (61.1)	11 (61.1)	
Hipertensión arterial	2 (11.1)	0 (0)	
Diabetes tipo 2	2 (11.1)	2 (11.1)	
Glaucoma	0 (0)	1 (5.6)	
Depresión	0 (0)	1 (5.6)	
Dislipidemia	1 (5.6)	0 (0)	
Vértigo	1 (5.6)	0 (0)	
Colon irritable	0 (0)	1 (5.6)	
Otras	1 (5.6)	2 (11.1)	0.350

Los datos se muestran como número (porcentaje) o mediana (percentil 25, percentil 75)

Valor de p mediante prueba X² o U de Mann-Whitney. *p<0.05

El grupo experimental tuvo una mayor frecuencia de rigidez (61.1% vs 5.6%, $p=0.002$) en comparación con el grupo control. Por otro lado, el grupo control tuvo una mayor frecuencia de no requerir medicamentos analgésicos (77.8%, vs 38.9%, $p=0.031$) (**Tabla 8**)

Tabla 8. Manifestaciones clínicas en los pacientes estudiados por grupo

Característica	Grupo Experimental	Grupo Control	p
Número de sujetos	18	18	
Rodilla afectada			
Derecha	10 (55.6)	11 (61.1)	
Izquierda	8 (44.4)	7 (38.9)	0.735
Ocupación de riesgo	4 (22.2)	2 (11.1)	0.371
Tratamiento de rodilla	14 (77.8)	15 (83.3)	0.674
Daño articular	18 (100)	17 (94.4)	0.310
Tipo de Actividad física actual			
Ninguna	15 (83.3)	11 (61.1)	
Bajo impacto	3 (16.7)	6 (33.3)	
Alto impacto	0 (0)	1 (5.6)	0.270
Tipo de Actividad física previa			
Ninguna	6 (33.3)	4 (22.2)	
Bajo impacto	12 (66.7)	11 (61.1)	
Alto impacto	2 (11.1)	3 (16.7)	0.179
Manifestaciones clínicas			
Rigidez	11 (61.1)	1 (5.6)	0.002*
Hipersensibilidad	0 (0)	0 (0)	1.000
Alteración en la alineación	8 (44.4)	3 (16.7)	0.117
Deformación ósea	1 (5.6)	0 (0)	0.310
Laxitud	0 (0)	0 (0)	1.000
Dolor a la palpación	14 (77.8)	11 (61.1)	0.278
Crepitación	16 (88.9)	14 (77.8)	0.371
Derrame articular	0 (0)	0 (0)	1.000
Limitación al movimiento	2 (11.1)	2 (11.1)	1.000
Aumento de volumen	3 (16.7)	2 (11.1)	0.630
Aumento de temperatura	0 (0)	0 (0)	1.000
Datos clínicos de meniscopatía	1 (5.6)	1 (5.6)	1.000
Lesión ligamentaria	1 (5.6)	0 (0)	0.310
Maniobras positivas	9 (50)	8 (44.4)	0.942
Fármacos post-tratamiento			
Ninguno	7 (38.9)	14 (77.8)	
Paracetamol	4 (22.2)	3 (16.7)	
AINES	7 (38.9)	1 (5.6)	0.031*

Los datos se muestran como número (porcentaje) o mediana (percentil 25, percentil 75)

Valor de p mediante prueba X² o U de Mann-Whitney. * $p<0.05$

Al comparar los valores de las escalas en la evaluación basal y a los 6 meses de la intervención, se observó que el grupo experimental tuvo una mayor mediana en el dominio de dolor de WOMAC en la evaluación a los 6 meses, en comparación con el grupo control (2.5 vs. 0.5, $p=0.026$) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Resultados de la evaluación previa y posterior a la intervención, por grupo de comparación

Escala	Evaluación	Grupo Experimental	Grupo Control	p
Actividad física semanal	Basal	0 (0 ,3)	0 (0 ,0)	0.143
	A los 6 meses	2 (0.8 ,5)	3 (0 ,5)	0.948
Escala visual análoga, mm	Basal	49.5 (42.3 ,67.3)	46.5 (33.3 ,71)	0.635
	A los 6 meses	19 (8 ,31.3)	10.5 (5 ,22.8)	0.178
Índice de Lequesne, puntos	Basal	9 (5.8 ,10)	8 (5 ,11)	0.873
	A los 6 meses	5.5 (2.5 ,7.3)	3 (2 ,7)	0.436
Escala de WOMAC, puntos				
	<i>Dolor</i>			
	Basal	6.5 (4 ,8)	5 (3.8 ,10)	0.987
	A los 6 meses	2.5 (1 ,5)	0.5 (0 ,3.2)	0.026*
	<i>Rigidez</i>			
	Basal	2 (0 ,3)	2 (0 ,3)	0.099
	A los 6 meses	1 (0 ,1.3)	1 (0 ,1.3)	0.960
	<i>Funcionalidad</i>			
	Basal	19 (10.8 ,24)	19 (10.8 ,24)	0.704
	A los 6 meses	11 (4 ,13.3)	11 (4 ,13.3)	0.102
Tiempos de relajación, ms				
	<i>AVG Fémur</i>			
	Basal	48.4 (43.9 ,51.1)	50 (47.5 ,52.6)	0.094
	A los 6 meses	48.8 (44.2 ,54.5)	49 (45.2 ,51.3)	0.950
	<i>AVG Tibia</i>			
	Basal	45 (42.5 ,50.9)	45.4 (43.8 ,49.6)	0.613
	A los 6 meses	49.3 (43.9 ,53.2)	46.5 (45 ,51.8)	0.591

Los datos se muestran como mediana (percentil 25, percentil 75)

Valor de p mediante prueba U de Mann-Whitney. * $p<0.05$

Se observaron disminuciones estadísticamente significativas en las puntuaciones de EVA, IAL y los componentes de dolor y funcionalidad de WOMAC en ambos grupos. Adicionalmente, el grupo experimental presentó una disminución significativa del AVG Femoral y el grupo control tuvo una disminución estadísticamente significativa del dominio de rigidez de WOMAC (**Tabla 10**).

Tabla 10. Diferencias entre las evaluaciones previas y posteriores a la intervención, por grupo de comparación

Característica	Grupo Experimental				Grupo Control		
	Rangos promedio positivos	Rangos promedio negativos	z	p	Rangos promedio positivos	Rangos promedio negativos	p
Escala visual análoga	3.5	10.3	-3.4	0.001*	2.0	9.9	<0.001*
Índice de Lequesne	4.8	9.6	-3.2	0.001*	0.0	9.5	<0.001*
Escala de WOMAC							
Dolor	2.5	8.4	-3.3	0.001*	5.5	9.7	<0.001*
Rigidez	5.5	8.6	-1.6	0.111	7.0	7.0	0.007*
Funcionalidad	3.0	8.9	-3.4	0.001*	2.5	10.4	<0.001*
Tiempos de relajación							
AVG Fémur	10.1	8.0	-2.0	0.048*	8.2	11.6	0.845
AVG Tibia	9.3	9.8	-1.2	0.248	10.0	8.9	0.528

Valor de p mediante prueba de Wilcoxon. * $p<0.05$

DISCUSIÓN

En este ensayo clínico controlado, doble ciego se tenía como objetivo demostrar la superioridad de las infiltraciones intra-articulares con PRP vs placebo, tanto clínicamente como imagenológicamente apoyándonos de la RM con tiempos de relajación en T2 para así poder comprobar lo descrito previamente por múltiples artículos, los cuales colocan las infiltraciones de PRP con mejores resultados clínicos (50) (49) (51) e imagenológicos con uso de ultrasonido (5) y de RM (29).

A diferencia de estudios en donde se reconocen varios factores de riesgo asociados a la OAR, incluyendo al sexo femenino, formas anómalas en el hueso / articulación, debilidad del músculo flexor del muslo, mala alineación articular, participación en ciertas ocupaciones /actividades deportivas y lesiones articulares (6), nuestro estudio no encontró gran relevancia estadística debido a que se contó con una muestra homogénea en cuanto al sexo del paciente, estado civil, lateralidad o deformidades de rodilla a intervenir, ni de la presencia o no de enfermedades concomitantes, actividad laboral y calidad de actividad física realizada.

De igual modo las variables sociodemográficas no contaron con significancia estadística, presentándose muestra homogénea entre los sujetos de estudio.

En nuestro ensayo clínico los datos reportados respecto a los cambios de la RM con tiempos de relajación en T2 (Cartigram®) no fueron estadísticamente significativos. Nuestra hipótesis fue que, posterior a la infiltración con PRP intra-articular se observaría una disminución en el TRT2 de al menos 5 ms, lo cual, como se puede observar en la **Tabla 5** no se presentó, no pudiendo demostrar la superioridad de las infiltraciones con PRP vs Placebo en cuanto a la degeneración del cartílago.

El PRP infiltrado en los sujetos de estudio del grupo experimental cumplió con lo establecido según Mazzuco y cols. (48) con una concentración plaquetaria de 200×10^3 , suficiente para producir un efecto terapéutico y sin superar concentraciones plaquetarias 3.5 veces mayor en comparación al reportado en sangre sistémica, evitando efectos biológicamente desfavorables.

Además de la valoración por imagen de la respuesta al tratamiento de PRP intra-articular que logra demostrar cambios regenerativos o degenerativos del cartílago, se realizaron pruebas de valoración funcional utilizando diferentes instrumentos WOMAC e IAL validados en múltiples estudios con gran utilidad y confiabilidad (44). Estas pruebas se realizaron al basal y a los 6 meses, como se muestra en la Figura 1. Como se puede observar en las Gráficas 12, 13, 14 y 15 se observó mejoría clínica en dolor en el grupo experimental con respecto al grupo control, sin embargo, las diferencias no fueron significativas, contrario a lo reportado en una revisión sistemática realizada en 2017 por Shen y cols (51) siguiendo las guías PRISMA en donde incluyeron un total de 14 artículos publicados entre el 2011 y 2016, con un total de 1423 sujetos los cuales contaban con diagnóstico de OAR grado II-

III clasificados por Kelgren y Lawrence, comparando la infiltración intraarticular de PRP, placebo, AH, esteroides y ozono, en el cual se reportaba mediante WOMAC, IAL y EVA mejor respuesta al dolor y en la funcionalidad, con significancia estadística tras infiltraciones con PRP a los 3,6 y 9 meses.

Con lo cual podemos concluir, ya que todos los pacientes realizaron un programa de 10 sesiones de terapia física independientemente del tipo de infiltración recibido, que la terapia física por si misma ayuda a la recuperación funcional y disminución de sintomatología, no presentando gran relevancia el tipo de infiltración intraarticular aplicada (17).

Las fortalezas encontradas en nuestro estudio fueron la homogeneidad en la muestra de los sujetos en cuanto a las variables propias del género, estado civil, lateralidad o deformidades de rodilla a intervenir, presencia o no de enfermedades concomitantes, actividad laboral, calidad de actividad física realizada y variables sociodemográficas. Otra fortaleza es el hecho de que se trató de un estudio aleatorizado doble ciego eliminando sesgos al momento de realizar el análisis en las escalas aplicadas y resultados en los promedios femorales y tibiales del estudio de RM TRT2, el cual a su vez como ya se mencionó previamente es un estudio capaz de mostrar cambios bioquímicos de degeneración en el cartílago, pudiendo detectar procesos regenerativos resultado de las intervenciones terapéuticas. El hecho de el adecuado conteo plaquetario en el PRP con la técnica de obtención realizada en este protocolo, descrito en el apartado de metodología, haciendo que el PRP aplicado intra-articular tuviese las plaquetas adecuadas.

Como limitantes podemos mencionar la muestra pequeña de sujetos estudiados, el seguimiento a corto y no a largo plazo, las escalas realizadas únicamente al inicio y final del estudio y el no realizar RM TRT2 a los 12 meses de las infiltraciones realizadas.

Se propone que en estudios futuros con características similares al nuestro se aumente la muestra de sujetos a estudiar, se realicen escalas de valoración con mayor frecuencia, esto es iniciales, posterior a las infiltraciones, al programa de terapia física y después de realizar el último estudio de imagen y a los 6 meses de concluido el estudio. De igual forma se propone un seguimiento mensual de los sujetos de estudio con llamadas telefónicas para evitar el número de pérdidas en la muestra.

Conclusiones

En este ensayo clínico controlado, doble ciego no se logra comprobar la superioridad del PRP como tratamiento modificador de la enfermedad en la OAR, ni se logra demostrar su superioridad para el manejo analgésico y mejoría de la funcionalidad comparado con placebo, terapia física e higiene articular. A pesar de contar con una muestra pequeña de pacientes, los datos son concluyentes. Sin embargo, se sugiere realizar estudios futuros con mayor muestra de sujetos y de seguimiento a largo plazo valorando la superioridad de las infiltraciones con PRP intraarticular.

Referencias bibliográficas

1. Seran M, Kumar K, Khatir S. A study of the role of platelet rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. IJOS [Internet]. 2017 [09.03.2020];3(3):1078–85. Disponible en: <http://www.orthopaper.com/archives/?year=2017&vol=3&issue=3&part=O&ArticleId=536>
2. Güvendí EU, Aşkin A, Güvendí G, Koçyığıt H. Comparison of Efficiency Between Corticosteroid and Platelet Rich Plasma Injection Therapies in Patients With Knee Osteoarthritis. Arch Rheumatol [Internet]. 2018 [11.03.2020];33(10):1-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30632533/>
3. Huang G, Hua SHA, Yang T, Ma J, Yu W, Chen X. Platelet rich plasma shows beneficial effects for patients with knee osteoarthritis by suppressing inflammatory factors. EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE [Internet].2018 [09.03.2020]; 15 (1):3096–102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29599843/>
4. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization [Internet]. 2010 [28.05.2020]; 81(03) 646-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14710506/>
5. Ahmad HS, Farrag SE, Okasha AE, Kadry AO, Ata TB, Monir AA, et al. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis Study design. International Journal of Rheumatic Diseases [Internet]. 2018 [28.05.2020]; 21 (1): 960–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878617/>
6. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of Osteoarthritis: Literature Update. HHS Public Access [Internet]. 2019 [18.03.2020];30(2):160–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227353/>
7. Gómez O, Sesma S, Becerril V, Knaut F, Arreola H, Frenk F. Sistema de salud de México. Salud Publica Mex [Internet]. 2011 [12.05.2020];53(1):220-32. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53s2/17.pdf>
8. Hunter DJ, Bierma-zeinstra S. Osteoarthritis. The Lancet [Internet]. 2019 [03.06.2020]; 393 (1): 1745-59. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)30417-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)30417-9/fulltext)
9. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. ENSANUT [Internet]. 2006 [28.05.2020]. 1 (1): 1-136. Disponible en: <https://www.insp.mx/produccion-editorial/publicaciones-anteriores-2010/661-encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-2006-546.html>
10. Espinosa G, Peñaloza J, Perez C, Landeros C, Prieto L, García J, et al. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de Rehabilitación en el paciente adulto con osteoartrosis de rodilla en los tres niveles de atención. GPC [Internet]. 2014 [28.05.2020]; 726 (14): 1-74. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/IMSS-726-14-Osteoartrosisderodilla_en_adulto/726GER.pdf
11. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis, Classification of Osteoarthritis of the Knee. Arthritis and Rheumatism [Internet]. 1986 [03.06.2020]; 29 (8): 1039-49. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3741515/>
12. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis [Internet]. 1956 [06.03.2020];(4):494–502. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13498604/>

13. Sophia AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. *Sports Health* [Internet]. 2009 [02.06.2020];1(6):461–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23015907/>
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2008 [03.06.2020];16 (2):137–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279766/>
15. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger P, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. *Bmj* [Internet]. 2011 [03.06.2020];342(7789):1-11. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/342/bmj.c7086>
16. Cajigas JC, Ariza R, Espinosa R, Méndez C, Mirassou M, San Román MR, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. *Med Interna Mex* [Internet]. 2011 [08.03.2020]; 27(6):552–72. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim116h.pdf>
17. Hurley M, Walsh N. Physical, functional and other non-pharmacological interventions for osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2001 [05.07.2020]; 15(4):569–81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694201901743>
18. Jüni P, Rutjes AWS, Da Costa BR, Reichenbach S. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 [05.07.2020]; 158(1):75–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22868835/>
19. Bert J, Kenney J, Sgaglione NA, McClelland S, Brophy R, Toth J, et al. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Key Opinion Leader Panel Discussion. *JMCP* [Internet]. 2018 [29.10.2020]; 24(6a): 2-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29851537/>
20. Lavelle W, Lavelle ED, Lavelle L. Intra-Articular Injections. *Med Clin North Am* [Internet]. 2007 [05.07.2020]; 91(2):241–50. Disponible en: [https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125\(06\)00154-4/abstract](https://www.medical.theclinics.com/article/S0025-7125(06)00154-4/abstract)
21. EMA: European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency [cited 2020 Jul 5]. Diacerein-containing medicines for oral administration [Aprox. 3 Pantallas]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diacerein-containing-medicines-oral-administration>
22. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn T, Schemitsch E, et al. Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Use for Orthopaedic Indications : A Meta-Analysis. *JBJS* [Internet]. 2012 [05.07.2020]; 94 (1): 298–307. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22241606/>
23. Anitua E, Andía I, Sánchez M. PRGF Plasma rich in growth factors. *DD* [Internet]. 2005 (05.07.2020); 3(1): 1-15. Disponible en: <http://www.dentalxp.com/vendors/1/prgf.pdf>
24. Lopez E, Goulding K, Simon D, Sanchez M, Johnson D. The Use of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopy and Sports Medicine: Optimizing the Healing Environment. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2010 [05.07.2020]; 26(2):269–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2009.11.015>
25. Carrillo P, González A, Maclás S, Pineda C. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa? *Cir Cir* [Internet]. 2013 [10.06.2020]; 81(1):74–82. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=39585>

26. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJMA, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2006 [10.0.2020]; 14(12):1272–80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820306/>

27. Van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar J, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med* [Internet]. 2011 [05.07.2020]; 39(11):2362–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21856929/>

28. Cicuttini F, Wluka A, Davis S, Strauss BJG, Yeung S, Ebeling P. Association between knee cartilage volume and bone mineral density in older adults without osteoarthritis. *Rheumatology* [Internet]. 2004 [06.07.2020]; 43(6):765–9. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/43/6/765/2899129>

29. Ahmad R, Ghorbani E, Taheri MS, Soleimani R, Rayegani SM, Babae M, et al. MRI changes after platelet rich plasma injection in knee osteoarthritis (Randomized clinical trial). *J Pain Res* [Internet]. 2020 [12.07.2020]; 13(1): 65–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6959502/>

30. Lin PC, Reiter DA, Spencer RG. Classification of degraded cartilage through multiparametric MRI analysis. *J Magn Reson* [Internet]. 2009 [05.07.2020]; 201(1):61–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2009.08.001>

31. Gold GE, Burstein D, Dardzinski B, Lang P, Boada F, Mosher T. MRI of articular cartilage in OA: novel pulse sequences and compositional/functional markers. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2006 [06.07.2020]; 14(1):76–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16716605/>

32. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: Overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol* [Internet]. 2004 [06.07.2020]; 8(4):355–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643574/>

33. Dardzinski J, Mosher T, Li S, Van Slyke S, Smith B. Spatial Variation of T2 in human articular Cartilage. *Radiology* [Internet]. 1997 [07.07.2020]; 205(2): 546–50. Disponible en: <https://pennstate.pure.elsevier.com/en/publications/spatial-variation-of-t2-in-human-articular-cartilage>

34. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries M, Majumdar S. T2 Relaxation Time of Cartilage at MR Imaging: Comparison with Severity of Knee Osteoarthritis. *Radiology* [Internet]. 2004 [06.07.2020]; 232(7):592–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215540>

35. Stahl R, Blumenkrantz G, Carballido-Gamio J, Zhao S, Munoz T, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, et al. MRI-derived T2 relaxation times and cartilage morphometry of the tibio-femoral joint in subjects with and without osteoarthritis during a 1-year follow-up. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2007 [07.07.2020]; 15(11):1225–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458407001628>

36. Escobar A, Vrotsou K, Bilbao A, Jose M, García L, Herrera C. Validation of the Spanish Version of the WOMAC Questionnaire for Patients with Hip or Knee Osteoarthritis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 [11.07.2020]; 25(6):513–8. Disponible en: <https://scielosp.org/article/gs/2011.v25n6/513-518/es/>

37. Calculadora WOMAC [Internet]. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 38-45. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.serod.org/womac/>.
38. Villanueva I, Guzman M, Toyos F, Ariza R, Navarro F. Relative efficiency and validity properties of a visual analogue vs a categorical scaled version of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index : Spanish versions. *Osteoarthritis and Cartilage* [Internet]. 2004 [09.07.2020]; 12(3): 225–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14972339/>
39. Collins N, Misra D, Felson D, Crossley K, Roos E. Measures of Knee Function. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2011 [09.07.2020]; 63(11):208–28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22588746/>
40. Thomsen MG, Latifi R, Kalleose T, Barfod KW, Husted H, Troelsen A. Good validity and reliability of the forgotten joint score in evaluating the outcome of total knee arthroplasty. *Acta Orthop* [Internet]. 2016 [11.07.2020]; 87(3):280–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26937689>
41. 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* [Internet]. 1987 [11.07.2020];16(65):85–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3479839/>
42. Dawson J, Linsell L, Doll H, Zondervan K, Rose P, Carr A, et al. Assessment of the Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2005 [12.07.2020];13(10):854–60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126417/>
43. French HP, Fitzpatrick M, FitzGerald O. Responsiveness of physical function outcomes following physiotherapy intervention for osteoarthritis of the knee: An outcome comparison study. *Physiotherapy* [Internet]. 2011 [12.07.2020];97(4):302–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2010.03.002>
44. Theiler R, Sangha O, Schaeren S, Michel BA, Tyndall A, Dick W, et al. Superior responsiveness of the pain and function sections of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) as compared to the Lequesne-algofunctional Index in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 1999 [13.07.2020];7(6):515–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10558848/>
45. Ha CW, Park YB, Jang JW, Kim M, Kim JA, Park YG. Variability of the Composition of Growth Factors and Cytokines in Platelet-Rich Plasma From the Knee With Osteoarthritis. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2019 [16.06.2020];35(10):2878-2884. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.04.010>
46. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin. Oral Impl.*[Internet]. 2006 [15.11.2020]; 17 (1): 212–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16584418/>
- 47 Marx R. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *IMPLANT DENTISTRY* [Internet]. 2001 [16.11-2020];10(4): 225-28. Disponible en: <http://coimplante.odo.br/Biblioteca/Enxertos%20prp/What%20Is%20PRP%20and%20What%20Is%20Not%20PRP%20-%20Robert%20Marx.pdf>
48. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRP-gel is born equal Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations : Fibrinet ® , RegenPRP-Kit ® , Plateltex ® and one manual procedure. *Vox Sanguinis* [Internet] 2009 [16.11.2020]; 97 (1): 110–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19392780/>

49. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2016 [12.07.2020]; 32(3):495–505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>
50. Chen Z, Wang C, You D, Zhao S, Zhu Z, Xu M. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy* [Internet]. 2020 [11.06.2020];99(11): 445-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29551888/>
51. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2017 [12.07.2020]; 12(1):1–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>
52. Vilchez F, Millán JM, Blázquez J, Álvarez N, Peña VM, Acosta CA, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sport Med* [Internet]. 2019; 7(12):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6918503/>

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: **Efectos de la administración intra-articular de plasma rico en plaquetas en pacientes con osteoartritis de rodillas sobre el dolor, la funcionalidad y los valores del tiempo de relajación en T2 en imagen de Resonancia Magnética.**

Investigador Principal: **Dr. Salvador Israel Macías Hernández.** Servicio o Departamento: **Rehabilitación Ortopédica.**

Este formulario de consentimiento puede contener algunas palabras que usted probablemente no entiende. Por favor pida explicación a uno de los integrantes del grupo de investigación para que lo asesore.

Antes de tomar la decisión de participar en la investigación, lea cuidadosamente este formulario de consentimiento y discuta cualquier inquietud que usted tenga con el investigador. La invitación a participar en la investigación no necesariamente implica que usted u otros miembros de su familia sufran de una enfermedad particular o tengan riesgo genético para esa enfermedad.

La osteoartritis de rodilla es una afectación frecuente en personas de su edad, en la cual ocurren cambios degenerativos a nivel del cartílago que pueden llegar hasta la pérdida del mismo. Existen diversos tratamientos para esta patología, que incluyen medicamentos administrados vía oral o mediante una inyección directamente en la rodilla, cuyo único efecto demostrado hasta el momento es que disminuyen el dolor y mejoran la funcionalidad. El *plasma rico en plaquetas* es un preparado realizado a partir de una muestra de sangre tomada del brazo del paciente, de la cual se extrae un concentrado de plaquetas que son inyectadas dentro de la rodilla del mismo paciente; y que ha probado ser efectivo para disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad. Sin embargo, se piensa que aunado a este efecto es posible que ayude a estimular la reparación del cartílago.

Objetivo del estudio:

Determinar si la aplicación de plasma rico en plaquetas dentro de la articulación de la rodilla causa alguna modificación en la estructura del cartílago que se encuentra afectado. Esto, con el objetivo de determinar si la aplicación del plasma rico en plaquetas es un tratamiento efectivo para favorecer la reparación del cartílago de la rodilla, además de disminuir el dolor y mejorar la funcionalidad. Por esto, se justifica que se desarrolle este proyecto, debido a que hasta el momento no se ha identificado un tratamiento que detenga la progresión del desgaste del cartílago o que incluso estimule su reparación.

Se le informa que usted es candidato para participar en este proyecto de investigación bajo la supervisión del Dr. Salvador Israel Macías Hernández en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Su participación:

- a) Incluye una entrevista personal en las instalaciones de este instituto. La entrevista dura aproximadamente 30 minutos y será realizada por la Dra. Andrea Olascoaga Gómez de León (participante en el protocolo); la información suministrada en la entrevista es confidencial y podrá ser realizada anualmente.
- b) Se le asignarán citas para la realización de una valoración clínica y funcional, así como un estudio de imagen por resonancia magnética.
- c) Este es un estudio controlado, lo cual significa que usted será asignado de forma aleatoria al grupo control o al grupo experimental, y no podrá conocer dicha asignación hasta el término del estudio. Será asignado a uno de los siguientes 2 grupos:
 - I. Grupo experimental: la intervención consiste en una toma de muestra de sangre de su brazo, tras la cual puede formarse un pequeño moretón; seguido de la introducción del concentrado de su propia sangre el mismo día, dentro de su rodilla, mediante una inyección que es dolorosa, imposibilitando que usted observe dicha aplicación. Dicha inyección se realizará en 4 ocasiones, con intervalos de 1 semana entre ellos.
 - II. Grupo control: la intervención consiste en una toma de muestra de sangre de su brazo, seguido de una inyección en la cual se introducirá solución salina al 0.9% esterilizada. Dicha inyección se realizará en 4 ocasiones, con intervalos de 1 semana entre ellos.
- d) Al término de la intervención se le repetirán la valoración clínica y funcional, y recibirá 10 sesiones de terapia física en las instalaciones de este instituto.
- e) Tras 6 meses de iniciado el estudio, se le realizará la valoración final, para lo cual deberá acudir al INR para la realización de valoración clínica y funcional, así como una resonancia magnética.

Tras los 6 meses de duración del estudio, le comunicaremos información relevante derivada de los estudios realizados, pudiendo modificar su deseo de seguir participando en el estudio.

En caso de que decida no participar en este estudio, será canalizado al servicio de Rehabilitación Osteoarticular en donde se le ofrecerá el tratamiento estándar para pacientes con osteoartritis de rodilla, el cual consiste en terapia física, medidas de higiene articular así como tratamiento farmacológico según lo indique su médico tratante.

Sus responsabilidades: Durante el estudio usted deberá acudir puntualmente a las citas en las fechas que le sean designadas por los investigadores, tanto para la realización de las valoraciones clínica y funcional, la resonancia magnética, así como las intervenciones previamente comentadas según el grupo al que fue asignado previamente de forma aleatoria. En caso de no poder asistir a alguna cita, comunicarse vía telefónica con el investigador encargado.

En caso de no concluir al 100% el estudio por cualquier motivo, o de no acudir a las valoraciones determinadas en los tiempos definidos, se suspenderá su inclusión en el trabajo de investigación, de modo que no podrá continuar recibiendo los beneficios establecidos en este documento.

Posibles beneficios: Los beneficios que obtendrá al participar en este trabajo de investigación serán: posible disminución del dolor de la rodilla afectada, mejoría de la funcionalidad, conocer los resultados de la resonancia magnética sobre el estado actual del cartílago de dicha rodilla, recibir 10 sesiones de terapia física en las instalaciones de la institución, así como recibir seguimiento y vigilancia por parte de los médicos participantes en este trabajo de investigación, durante el tiempo que dura el estudio.

Este procedimiento no tiene ningún costo para usted, y en caso de presentar alguna complicación por la intervención, se le otorgará la atención necesaria en este hospital sin ningún costo, con posibilidad de indemnización por parte de la institución, en el caso de daños que le ameriten directamente causados por la investigación (establecido en el artículo 100 fracción VII de la Ley General de Salud 2011). Asimismo, no se otorgará ningún tipo de compensación económica por su participación en esta investigación.

Posibles riesgos e incomodidades:

El estudio de resonancia magnética no debe implicar incomodidad, y en caso de existir debe ser notificada al personal para la modificación de alguna técnica para detener los estudios.

Las complicaciones de esta intervención no son frecuentes, pero siempre se debe considerar la posibilidad de que se presente alguna de ellas, tales como infección de la rodilla, la cual ocurre con una frecuencia de 1 en cada 10,000 procedimientos. Otras complicaciones que se presentan con menor frecuencia son: cambios de coloración o de grosor en la piel en el sitio de inyección. La inyección se lleva a cabo con una técnica de higiene especial, la cual se utiliza para disminuir el riesgo de infecciones en este tipo de procedimientos; es probable que se presente dolor en la rodilla tras las siguientes 48-72 horas, para lo cual se le prescribirá un medicamento con efecto analgésico y antiinflamatorio, y se le dará seguimiento médico en caso de que no ceda el dolor. En este último caso, deberá comunicarse inmediatamente con la Dra. Andrea Olascoaga al cel. 04455-45206031.

Confidencialidad:

La información obtenida en este estudio de investigación será considerada como información privilegiada y se documentará anónimamente. Los datos e imágenes serán resguardados y están disponibles solamente a los investigadores que conducen el estudio.

El uso de la información a nivel nacional o internacional sólo tiene propósitos científicos y su identidad así como la información proporcionada por usted no podrá ser revelada. Para cumplir con este propósito se le asignará una clave de identificación la cual será manejada anónimamente y con las condiciones éticas del caso.

Por otro lado, no podrá por ninguna causa utilizar los estudios, interpretaciones, ni ninguna otra información contenida y/o derivada del presente protocolo de investigación para su beneficio; en virtud de que la información entregada por los investigadores, médicos y demás personal adscrito al protocolo, tiene el carácter de secreto industrial en los términos de los artículos 82, 83, 84, 223 y demás relativos y aplicables de la Ley de la Propiedad Industrial.

Aunado a lo anterior, la información que le sea proporcionada, también se encuentra protegida por el artículo 213 del código penal para el Distrito Federal.

Tratamiento médico de emergencia:

En caso de que durante la investigación usted sufra una lesión que no se encuentre relacionada con los procedimientos realizados como parte de la investigación, el Instituto Nacional de Rehabilitación no le reembolsará gastos médicos. En tal caso, por favor notifique al investigador a cargo.

Contacto:

Si tiene alguna pregunta acerca del estudio, los procedimientos o experimenta efectos negativos como resultado de su participación en el estudio, puede comunicarse con:

Dra. Andrea Olascoaga Gómez de León, área de Rehabilitación Ortopédica. Tels. 5999 1000 ext. 13157 Email: aolascoagag@gmail.com. Instituto Nacional de Rehabilitación.

CONSENTIMIENTO:

He leído la presente información. He recibido una copia de este formato. Estoy de acuerdo en participar en este estudio.

Mi médico ha contestado de forma satisfactoria a mis preguntas e inquietudes, en relación con el proyecto de investigación aquí descrito. Que se me informará sobre mi condición al terminar este protocolo de investigación. Que mi participación es anónima y confidencial, que todos los datos serán utilizados solo para investigación y que también se tomará material fotográfico y videograbaciones que será utilizado para propósitos científicos y de enseñanza, siempre conservando la confidencialidad, por lo que acepto que no habrá remuneración alguna por el uso y publicación de

los mismos. Que cualquier eventualidad relacionada con el protocolo de investigación será atendida por el INR.

Se me ha informado que en cualquier momento puedo abandonar el estudio, sin perder los derechos como paciente del INR, y sin que con ello, se creen prejuicios para continuar mi cuidado y tratamiento. Y se me ha aclarado que debo asistir a un 100% de las citas para poder seguir incluido en el proyecto.

Por lo tanto, por mi propio derecho, en pleno uso de mis facultades y por mi libre decisión, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 20, 102 y 103 de la ley general de salud, acepto ser parte del protocolo de investigación arriba mencionado con números de registro _____, otorgando la más amplia autorización que conforme derecho corresponde a efecto de que el personal médico de la división de Rehabilitación Ortopédica del Instituto Nacional de Rehabilitación me realicen el tratamiento que me fueron descritos anteriormente en esta carta de consentimiento informado.

Yo _____ nacido(a) en _____ fui informado(a) del propósito y tiempo de mi participación en el proyecto **“Efectos de la administración intra-articular de plasma rico en plaquetas en pacientes con osteoartritis de rodillas sobre el dolor, la funcionalidad y los valores del tiempo de relajación en T2 en imagen de Resonancia Magnética”**, por _____ (Dr. Salvador Israel Macías Hernández).

Recibo el formato de información y una copia del formato de consentimiento. Conté con suficiente tiempo para decidir participar en el estudio. Entiendo todas las explicaciones proporcionadas a mi persona. Es de mi conocimiento que puedo preguntar al médico e investigadores las dudas futuras.

Acepto participar en este estudio, pero manifiesto mi derecho de poder cancelar en cualquier momento mi participación y no tener desventajas en mi atención y tratamiento.

Acepto los términos de confidencialidad del estudio y estoy de acuerdo en la recolección de la información para ser empelada con propósitos científicos.

Yo informé al (la) sr(a) _____ con la mayor claridad posible sobre el estudio. Considero que él (ella) pudo comprender claramente los términos de su participación en el proyecto.

México D. F. a _____ de _____ del _____

PARTICIPANTE: Nombre y firma.

TESTIGO 1: Nombre y firma. Dirección. Indicar relación con el paciente.

TESTIGO 2: Nombre y firma. Dirección. Indicar relación con el paciente.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Nombre y firma.

Nota: Este documento se extiende por duplicado, entregando un copia al sujeto participante.

ANEXO 2.

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
SERVICIO DE REHABILITACIÓN ORTOPÉDICA

Formato de recolección de datos para el protocolo:

“Evaluación de los cambios estructurales del cartílago articular de pacientes con osteoartritis de rodillas tratados con aplicación intra-articular de plasma rico en plaquetas”

No. Participante: _____ Fecha de elaboración: __:__:____:

Fecha de realización de Resonancia Magnética: __:__:____:

Nombre _____ Tel _____

Domicilio: _____

Edad _____ Fecha de nacimiento: __:__:____: Sexo: (1) *Masc* (2) *Fem*

Lugar de Origen: _____

Estado Civil: *Soltero* (1) *Casado* (2) *Divorciado* (3) *Viudo* (4) *UL* (5)

Nivel socioeconómico (Asignado por Trabajo Social del INR): (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6)

Tabaquismo: *si* (1) *no* (0) Desde cuándo: *<1 año* (1) *1-5 años* (2) *>5 años* (3)

No. Cigarros/día: *1-5*(1) *6-10* (2) *>10* (3)

Alcoholismo: *si* (1) *no* (0) Desde cuándo: *<1 año* (1) *1-5 años* (2) *>5 años* (3)

No. Copas/semana: *1-5*(1) *6-10* (2) *>10* (3)

Menopausia: *si* (1) *no* (0) (Ausencia de menstruación por >12 meses consecutivos)

Desde qué edad: *<40 años* (1) *40-50 años*(2) *>50 años* (3)

ESCOLARIDAD

Sin estudios (0)

Primaria completa (1) *incompleta* (2)
Secundaria completa (3) *incompleta* (4)
Bachillerato completo(5) *incompleto* (6)
Superiores completos(7) *incompleta* (8) Especificar:
Otros estudios completos(9) *incompleta* (10) Especificar:

OCUPACIÓN

Actual: *Riesgo* (1) *No riesgo* (0) Especificar:
 Desde cuánto tiempo: < 1 año (1) 1-5 años(2) 5-10 años (3) >10 años (4)
 Previa: *Riesgo* (1) *No riesgo* (0) Especificar:
 Desde cuándo tiempo: < 1 año (1) 1-5 años(2) 5-10 años (3) >10 años (4)

TRAUMATISMOS

Traumatismos frecuentes de rodilla: *si* (1) *no* (0)
 Traumatismo en rodilla en los últimos 6 meses: *si* (1) *no* (0)
 Antecedentes previos de daño articular: *si* (1) *no* (0) Cual: _____
 Tratamiento empleado: _____

ACTIVIDAD DEPORTIVA

Deporte actual: *si* (1) *no* (0) Cual: _____
 Desde cuándo tiempo: < 1 año (1) 1-5 años(2) 5-10 años (3) >10 años (4)
 Regular (1) *Irregular* (2) #Veces/sem: 1 2 3 4 5 6 7
 Deporte anterior: *si* (1) *no* (0) Cual: _____
 Desde cuándo tiempo: < 1 año (1) 1-5 años(2) 5-10 años (3) >10 años (4)

Regular (1) Irregular (2) #Veces/sem: 1 2 3 4 5 6 7

Suspendido hace: < 1 año (1) 1-5 años(2) 5-10 años (3) >10 años (4)

ENFERMEDADES CONCOMITANTES si (1) no (0) Especificar:_____

Controlado (1) No controlado (2) Tx actual:_____

EVALUACIÓN CLÍNICA

Talla :__:__:__ cm Peso :__:__: Kg IMC (Kg/M2) :_____:

IMC bajo (<22.7) (1) IMC medio (22.7-25.4)(2) IMC Alto (>25.4) (3)

Rodilla más sintomática (rodilla a intervenir): Derecha (1) Izquierda (2)

- Dolor actual:

En rodilla más sintomática: Ninguno (0) al mov (1) al reposo (2) mov y reposo (3)

En rodilla contralateral: Ninguno (0) al mov (1) al reposo (2) mov y reposo (3)

- En rodilla a intervenir:

Rigidez matutina: no (0) <30 min (1) 30 min o más(2)

Hipersensibilidad ósea: si (1) no (0)

Alteraciones en la alineación: No (0) Genu varo (1) Genu valgo (2) Ángulo:_____

Crecimiento óseo: si (1) no (0)

Laxitud ligamentaria: si (1) no (0)

Dolor a la palpación: si (1) no (0) Sitio:_____

Crepitación: *si* (1) *no* (0)

Derrame articular: *si* (1) *no* (0)

Limitación del movimiento: *si* (1) *no* (0)

Aumento de volumen: *si* (1) *no* (0)

Aumento de temperatura: *si* (1) *no* (0)

Datos clínicos de meniscopatía: *si* (1) *no* (0) Maniobras positivas: _____

Lesión ligamentaria: *si* (1) *no* (0) Maniobras positivas: _____

Otros: _____

Observaciones:

Elaboró: _____

ANEXO 3. CUESTIONARIO WOMAC

CUESTIONARIO WOMAC PARA ARTROSIS¹

Las preguntas de los apartados A, B y C se plantearán de la forma que se muestra a continuación. Usted debe contestarlas poniendo una "X" en una de las casillas.

1. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la izquierda

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

indica que NO TIENE DOLOR.

2. Si usted pone la "X" en la casilla que está más a la derecha

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

indica que TIENE MUCHÍSIMO DOLOR.

3. Por favor, tenga en cuenta:

- que cuanto más a la **derecha** ponga su "X" **más** dolor siente usted.
- que cuanto más a la **izquierda** ponga su "X" **menos** dolor siente usted.
- No marque** su "X" fuera de las casillas.

Se le pedirá que indique en una escala de este tipo cuánto dolor, rigidez o incapacidad siente usted. Recuerde que cuanto más a la derecha ponga la "X" indicará que siente más dolor, rigidez o incapacidad.

¹ Traducido y adaptado por E. Batlle-Gualda y J. Esteve-Vives
Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. Adaptación transcultural del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. Rev Esp Reumatol 1999; 26: 38-45.

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?

1. Al andar por un terreno llano.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Al subir o bajar escaleras.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

3. Por la noche en la cama.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

4. Al estar sentado o tumbado.

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

5. Al estar de pie.

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".)

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

Ninguna Poca Bastante Mucha Muchísima

2. ¿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 4. ÍNDICE ALGOFUNCIONAL DE LESQUESNE (IAL)

INSTRUCCIONES. Nos interesa conocer algunas características sobre su dolor, sobre la distancia que logra caminar y sobre algunos aspectos de las actividades de la vida diaria. A continuación, deberá usted circular el número que más se acerca a su situación. La columna “PUNTOS PACIENTE” es para ser llenada por nuestro personal.

SUBESCALAS	ITEMS	PUNTOS	PUNTOS PACIENTE
Dolor	Durante el descanso nocturno		
	<ul style="list-style-type: none"> Sólo al moverse o ciertas posiciones 	1	
	<ul style="list-style-type: none"> Sin moverse 	2	
	Duración de la rigidez matinal o dolor al levantarse		
	<ul style="list-style-type: none"> Menos de 15 min 	1	
	<ul style="list-style-type: none"> 15 min o más 	2	
	Permanece parado durante 30 min, aumenta el dolor	1	
	Dolor al caminar o pasear		
	<ul style="list-style-type: none"> Sólo después de caminar alguna distancia 	1	
	<ul style="list-style-type: none"> Al comenzar a caminar 	2	
Cuando te levantas de la posición sentada sin la ayuda de las manos	1		
Máxima distancia caminada	Más de 1 km, pero limitada	1	
	Aproximadamente 1 km (cerca de 15 min)	2	
	De 500-900 m (cerca de 8-15 min)	3	
	De 300-500 m	4	
	De 100-300 m	5	
	Menos de 100 m	6	
	Caminando con un bastón o muleta	+1	
	Caminando con dos bastones o muletas	+2	
Actividades de la vida diaria	¿Puedes tú subir un piso de la escalera?	0-2	
	¿Puedes tú bajar un piso de la escalera?	0-2	
	¿Puedes tú agacharte en cuclillas?	0-2	
	¿Puedes caminar sobre un suelo en mal estado?	0-2	
TOTAL		0-24	

ANEXO 5. FORMATO PARA EL REGISTRO DEL CONSUMO DE MEDICAMENTOS

FORMATO PARA EL REGISTRO DEL CONSUMO DE MEDICAMENTOS

Título del Protocolo de Investigación: "Evaluación de los cambios estructurales del cartílago articular de pacientes con osteoartritis de rodillas tratados con aplicación intra-articular de plasma rico en plaquetas"

INDICACIONES PARA EL USO DE MEDICAMENTOS ***SÓLO EN CASO DE DOLOR.***

En caso de presentar dolor, usted podrá tomar el siguiente tratamiento:

- Paracetamol tabletas de 500mg. Tomar 2 tabletas vía oral, cada 8 horas, después de los alimentos, hasta que ceda el dolor.

En caso de no ceder el dolor tras 48 horas:

- Meloxicam tabletas de 7.5mg. Tomar 1 tableta vía oral, cada 12 horas, por 7 días, después de los alimentos.
 - Omeprazol cápsulas de 40 mg. Tomar 1 cápsula 30 minutos antes del desayuno.
- y
- Comunicarse con la Dra. Andrea Olascoaga al celular 04455-45206031.

Cada vez que consuma algún medicamento deberá registrarlo en la siguiente tabla, así como la fecha y hora de la ingesta, y la dosis tomada.

FECHA	HORA	MEDICAMENTO	DOSIS

Cuando acuda al INR por cualquier motivo relacionado al estudio, no olvide llevar este formato.

8.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Nov- Ene 2014	Feb- Abr 2014	May- Jul 2014	Ago- Oct 2014	Nov- Ene 2015	Feb- Abr 2015	May- Jul 2015	Ago- Oct 2015	Nov- Ene 2016	Feb- Abr 2016	May- Jul 2016	Ago- Oct 2016	Nov- Ene 2017
Captación de pacientes													
Realización de RM inicial, evaluación inicial													
Intervenciones terapéuticas													
Realización de RM final, evaluación final													
Recolección de resultados													
Análisis de resultados													
Preparación del manuscrito													
Trámites para publicación													

Referencias bibliográficas

1. Seran M, Kumar KM, S KA. A study of the role of platelet rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis. 2017;3(3):1078–85.
2. Güvendİ EU, Aşkin A, Güvendİ G, Koçylğİt H. Comparison of Efficiency Between Corticosteroid and Platelet Rich Plasma Injection Therapies in Patients With Knee Osteoarthritis. 2018;33(x).
3. Huang G, Hua SHA, Yang T, Ma J, Yu W, Chen X. Platelet - rich plasma shows beneficial effects for patients with knee osteoarthritis by suppressing inflammatory factors. 2018;3096–102.
4. Woolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. 2010;81(03).
5. Ahmad HS, Farrag SE, Okasha AE, Kadry AO, Ata TB, Monir AA, et al. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis Study design. 2018;960–6.
6. Vİna ER, Kwoh CK. HHS Public Access. 2019;30(2):160–7.
7. Dantés OG, Sesma S, Ec L, Ec M, Arreola H, Ec L, et al. Sistema de salud de México. 2011;53(1).
8. Hunter DJ, Bierma-zeinstra S. Seminar Osteoarthritis. 2019;393.
9. Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M, et al. de salud y nutrición. 2006.
10. Rehabilitación T De. GPC.
11. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION AND REPORTING OF OSTEOARTHRITIS Classification of Osteoarthritis of the Knee.
12. Kellgren JH, Lawrence JS. I : 1956;(4):494–502.
13. Sophia Fox AJ, Bedi A, Rodeo SA. The basic science of articular cartilage: Structure, composition, and function. Sports Health. 2009;1(6):461–8.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthr Cartil. 2008;16(2):137–62.
15. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Network meta-analysis. Bmj. 2011;342(7789):154.
16. Cajigas Melgoza JC, Ariza Andraca R, Espinosa Morales R, Méndez Medina C, Mirassou Ortega M, San Román MR, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Med Interna Mex. 2011;27(6):552–72.
17. Hurley M, Walsh N. Physical, functional and other non-pharmacological interventions for osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2001;15(4):569–81.
18. Jüni P, Rutjes AWS, Da Costa BR, Reichenbach S. Re: Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. Ann Intern Med. 2013;158(1):75–6.
19. Bert J, Kenney J, Sgaglione NA, McClelland S, Brophy R, Toth J, et al.

- Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Key Opinion Leader Panel Discussion. *J Manag care Spec Pharm*. 2018;24(6a).
20. Lavelle W, Lavelle ED, Lavelle L. Intra-Articular Injections. *Med Clin North Am*. 2007;91(2):241–50.
 21. Diacerein-containing medicines for oral administration | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/diacerein-containing-medicines-oral-administration>
 22. Urgery S, Ncorporated I. Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Use for Orthopaedic Indications : A Meta-Analysis. 2012;298–307.
 23. PRGF_dental_dialogue_2005.pdf.
 24. Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The Use of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopy and Sports Medicine: Optimizing the Healing Environment. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2010;26(2):269–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2009.11.015>
 25. Carrillo-Mora P, González-Villalva A, Macías-Hernández SI, Pineda-Villaseñor C. Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa? *Cir Cir*. 2013;81(1):74–82.
 26. Akeda K, An HS, Okuma M, Attawia M, Miyamoto K, Thonar EJMA, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthr Cartil*. 2006;14(12):1272–80.
 27. Van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. *Am J Sports Med*. 2011;39(11):2362–70.
 28. Cicutini F, Wluka A, Davis S, Strauss BJG, Yeung S, Ebeling PR. Association between knee cartilage volume and bone mineral density in older adults without osteoarthritis. *Rheumatology*. 2004;43(6):765–9.
 29. Raeissadat SA, Ghorbani E, Taheri MS, Soleimani R, Rayegani SM, Babae M, et al. MRI changes after platelet rich plasma injection in knee osteoarthritis (Randomized clinical trial). *J Pain Res*. 2020;13:65–73.
 30. Lin PC, Reiter DA, Spencer RG. Classification of degraded cartilage through multiparametric MRI analysis. *J Magn Reson* [Internet]. 2009;201(1):61–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2009.08.001>
 31. Gold GE, Burstein D, Dardzinski B, Lang P, Boada F, Mosher T. MRI of articular cartilage in OA: novel pulse sequences and compositional/functional markers. *Osteoarthr Cartil*. 2006;14(SUPPL. 1):76–86.
 32. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 relaxation time mapping: Overview and applications. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2004;8(4):355–68.
 33. Dardzinski J, Slyke A Van, Mosher J, Smith B. In *Human Cartilage a a*. 1997;546–50.
 34. Dunn TC, Lu Y, Jin H, Ries MD, Majumdar S. Radiology T2 Relaxation Time of Cartilage at MR Imaging : Radiology [Internet]. 2004;232(7):592–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15215540>
 35. Stahl R, Blumenkrantz G, Carballido-Gamio J, Zhao S, Munoz T, Hellio Le Graverand-Gastineau MP, et al. MRI-derived T2 relaxation times and cartilage morphometry of

- the tibio-femoral joint in subjects with and without osteoarthritis during a 1-year follow-up. *Osteoarthr Cartil.* 2007;15(11):1225–34.
36. Escobar A, Vrotsou K, Bilbao A, Jose M, García L, Herrera-espi C. Validación de una escala reducida de capacidad funcional del cuestionario WOMAC. 2011;25(6):513–8.
 37. Calculadora WOMAC [Internet]. [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://www.serod.org/womac/>
 38. Villanueva I, Guzman MM, Toyos FJ, Navarro F, Universitario H, Macarena V. Relative efficiency and validity properties of a visual analogue vs a categorical scaled version of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis (WOMAC) Index : Spanish versions. 2004;225–31.
 39. Injury K, Injury K, Survey KO, Knee L, Scale S, Knee O, et al. Measures of Knee Function. 2011;63(November):208–28.
 40. Thomsen MG, Latifi R, Kallelose T, Barfod KW, Husted H, Troelsen A. Good validity and reliability of the forgotten joint score in evaluating the outcome of total knee arthroplasty. *Acta Orthop* [Internet]. 2016 May 3 [cited 2020 Jul 11];87(3):280–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26937689>
 41. 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.* 1987;16(S65):85–9.
 42. Dawson J, Linsell L, Doll H, Zondervan K, Rose P, Carr A, et al. Assessment of the Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population. *Osteoarthr Cartil.* 2005;13(10):854–60.
 43. French HP, Fitzpatrick M, FitzGerald O. Responsiveness of physical function outcomes following physiotherapy intervention for osteoarthritis of the knee: An outcome comparison study. *Physiotherapy* [Internet]. 2011;97(4):302–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2010.03.002>
 44. Theiler R, Sangha O, Schaeren S, Michel BA, Tyndall A, Dick W, et al. Superior responsiveness of the pain and function sections of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) as compared to the Lequesne-algofunctional Index in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Osteoarthr Cartil.* 1999;7(6):515–9.
 45. Ha CW, Park YB, Jang JW, Kim M, Kim JA, Park YG. Variability of the Composition of Growth Factors and Cytokines in Platelet-Rich Plasma From the Knee With Osteoarthritis. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2019;35(10):2878-2884.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2019.04.010>
 46. Graziani F, Cei S. The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. 1999;212–9.
 47. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? 2001;10(4).
 48. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRP-gel is born equal Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations : Fibrinet[®] , RegenPRP-Kit[®] , Plateltex[®] and one manual procedure. 2009;110–8.
 49. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-

articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [Internet]. 2016;32(3):495–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.005>

50. Chen Z, Wang C, You D, Zhao S, Zhu Z, Xu M. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(11):e19388.
51. Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2017;12(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>
52. Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, Álvarez-Villalobos N, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sport Med*. 2019;7(12):1–9.