

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**BENEFICIO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE AL ÁCIDO HIALURÓNICO
COMO TRATAMIENTO EN GONARTROSIS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Diego Estuardo Lucero Molina
Jelvin Daniel Puz Siquinajay

Médico y Cirujano

Guatemala octubre 2021

La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | |
|---------------------------------|-----------|---------------|
| 1. DIEGO ESTUARDO LUCERO MOLINA | 201500268 | 2977500620101 |
| 2. JELVIN DANIEL PUZ SIQUINAJAY | 201512544 | 3121518610413 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**BENEFICIO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE
AL ÁCIDO HIALURÓNICO COMO TRATAMIENTO EN GONARTROSIS**

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. Mónica Ninet Rodas González**, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el doce de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. DIEGO ESTUARDO LUCERO MOLINA 201500268 2977500620101
2. JELVIN DANIEL PUZ SIQUINAJAY 201512544 3121518610413

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**BENEFICIO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE
AL ÁCIDO HIALURÓNICO COMO TRATAMIENTO EN GONARTROSIS**

Trabajo asesorado por la Dra. Arathi Maria Sociree Toledo García y revisado por el Dr. Jaime Alberto Bueso Lara, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el doce de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Verasquez Tzuc
Coordinadora


COORDINACIÓN DE TRABAJOS
DE GRADUACIÓN
COTRAG-


Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano


UNIVERSIDAD DE
SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO

Guatemala, 12 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. DIEGO ESTUARDO LUCERO MOLINA
2. JELVIN DANIEL PUZ SIQUINAJAY



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**BENEFICIO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS FRENTE
AL ÁCIDO HIALURÓNICO COMO TRATAMIENTO EN GONARTROSIS**

Del cual la asesora y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Arathi María Socireé Toledo García



Dra. Arathi Toledo G
Médico y Cirujano
Traumatología y Ortopedia
Col. 16,392

Revisor: Dr. Jaime Alberto Bueso Lara



Dr. Jaime Alberto Bueso Lara
Médico y Cirujano
Colegiado 2943

Reg. de personal 11,048

Dedicatoria

Diego E. Lucero Molina

Quiero expresar mi gratitud a Dios quien nos llena de vida, por estar siempre a nuestro lado, ser nuestra fortaleza y por permitirme cumplir una meta importante en mi vida profesional. A mi familia por ser un pilar importante en mi formación. Dedico de manera especial este logro a mi mamá, Irma Y. Molina Teo, por permitirme llegar a este momento de mi vida, por ser mi mejor amiga, quien ha estado conmigo en todo momento sin excepción, por demostrarme que con esfuerzo y dedicación se puede llegar muy lejos y más que nada por su amor incondicional. A mi abuela, Berta Teo Barrera, por bendecir mi vida, por su amor y su deseo de verme vestido de médico, aunque ella ya no esté con nosotros en estos momentos sé que está feliz por mí. Finalmente a mis amigos con quienes se formó un lazo de amistad durante en la carrera, por compartir vivencias a lo largo de estos años.

Jelvin D. Puz Siquinajay

A Dios por darme la vida y la salud para llegar hasta aquí, porque sin él todo esto no se hubiera permitido. Por darme la disciplina y constancia para nunca decaer y luchar por mí sueño. A mis hermanos por la paciencia y comprensión que durante más de 6 años tuvieron conmigo. A mi padre José I. Puz que con esmero y atención siempre me apoyó en todo momento y ha sido un gran hombre para mí. A mi madre Reyna I. Siquinajay a quien dedico el logro obtenido, que ha sido un pilar fundamental y ejemplo de lucha, entrega y sacrificio en la vida. Que este triunfo es más tuyo que mío y estoy agradecido con la vida por tenerte con vida, después de todo. Una dedicatoria especial para la persona que más aprecio en mi vida entera, sin tu apoyo tío Elder M. Puz no lo hubiera logrado. Te mando un fuerte abrazo hasta el cielo.

Agradecimientos

Al estar en este punto de nuestras vidas y de la carrera, vienen a la memoria tantos momentos reflexivos, que impactaron y fueron parte esencial de este triunfo. Queremos agradecer profundamente a nuestra alma mater, la Universidad de San Carlos de Guatemala quien nos formó, nos acogió en sus instalaciones y fue nuestra segunda casa. A la Facultad de Ciencias Médicas por brindarnos las competencias y las herramientas necesarias para ser los profesionales preparados que hoy nos comprometemos a ser. A nuestros docentes, médicos que fungieron como maestros para darnos el conocimiento, la ayuda y expandieron nuestra mente para investigar y seguir en busca del saber. Así mismo, un agradecimiento especial a nuestro revisor Dr. Jaime Bueso, pediatra de profesión y educador por vocación, quien gracias a él se pudo concretar esta hazaña. Un agradecimiento importante a nuestra asesora Dra. Arathi Toledo, quien siempre nos apoyó en todo momento y con alegría durante este último paso en la carrera.

Índice

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos.....	iv
Métodos y técnicas	v
Capítulo 1. Gonartrosis.....	1
Capítulo 2. Plasma rico en plaquetas y gonartrosis.....	19
Capítulo 3. Ácido hialurónico y gonartrosis.....	31
Capítulo 4. Ventajas y desventajas del plasma rico en plaquetas frente al ácido hialurónico	40
Capítulo 5. Análisis	44
Conclusiones.....	48
Recomendaciones.....	49
Referencias bibliográficas.....	50
Anexos	62



De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Prólogo

Esta monografía fue elaborada con el propósito de aportar información actualizada y consistente sobre el beneficio que tiene el plasma rico en plaquetas en pacientes con gonartrosis, ya que varios estudios realizados en las últimas dos décadas han mostrado una gran efectividad del plasma rico en plaquetas en el área ortopédica por lo que su uso como tratamiento de elección no quirúrgico ha aumentado en lugar de utilizar otros tratamientos como la viscosuplementación con ácido hialurónico. Por dicha razón se tituló a esta monografía “Beneficio del plasma rico en plaquetas frente al ácido hialurónico como tratamiento en gonartrosis”. El estudio cuenta con cinco capítulos que se desarrollan basados en la revisión de fuentes bibliográficas recientes y verídicas. En el primero se hablará sobre qué es la gonartrosis iniciando desde su fisiopatología hasta los estudios de imagen para su diagnóstico. El segundo capítulo trata sobre el beneficio que brinda el plasma rico en plaquetas en pacientes con gonartrosis, donde se desarrolla como actúa, beneficia, como se prepara, hasta cual es la técnica de administración de elección. El tercer capítulo habla sobre como actúa el ácido hialurónico en la gonartrosis, en este capítulo se evidencian cuáles son los tipos de ácido hialurónico que se pueden administrar, como se obtiene, el mecanismo de acción y como aplicarlo. En el cuarto capítulo se describen cuales son las ventajas y desventajas que tiene el plasma rico en plaquetas sobre el ácido hialurónico. En el quinto capítulo se realiza un análisis sobre el beneficio que tiene el Plasma rico en plaquetas sobre el ácido hialurónico.

Arathi Maria Socireé Toledo García

Introducción

La rodilla es una articulación sinovial grande conformada por estructuras óseas, ligamentos, cartílago y líquido sinovial, siendo una articulación de frecuente uso y que recibe alto estrés mecánico. La artrosis de rodilla (OA) o gonartrosis es una articular inflamatoria crónica y progresiva que afecta a pacientes de más de 40 años, que compromete al cartílago articular mediante cambios biofísicos. Se estima que la prevalencia de la OA entre los adultos de 60 años o más es aproximadamente del 10% en hombres y 13% en mujeres, por lo que se considera una de las principales causas de discapacidad y dolor articular en la población anciana. Cifras en Guatemala la ubican como causa importante de minusvalía física y visitas recurrentes a la consulta externa en pacientes, cuya población en su mayoría es del sexo femenino con una edad promedio de 61.06 años.¹⁻⁴

La gonartrosis consiste en una alteración en la homeostasis entre la síntesis y degradación molecular de la matriz extracelular, comenzando con una degradación de la superficie articular y pérdida de glucoproteínas, en fases posteriores provocar fisuras y roturas del cartílago que finalmente se extiende al hueso subcondral con cambios anatomopatológicos como quistes subcondrales, osteofitos y reemplazo del cartílago hialino por fibrocartílago.^{5,6}

Actualmente los tratamientos se basan únicamente en disminuir el dolor y mejorar la función articular. Son muy pocos los tratamientos que ofrecen modificar y enlentecer el curso del proceso degenerativo. Aún no se cuenta con un tratamiento que detenga por completo la degeneración articular en etapas iniciales o avanzadas de la gonartrosis, por lo que la cirugía de reemplazo articular sigue siendo el estándar de oro como tratamiento quirúrgico definitivo en los grados avanzados de OA. Se ha tratado de ralentizar la progresión y cambiar el curso natural de la enfermedad mediante nuevos tratamientos biológicos y con menos efectos adversos.

La viscosuplementación como tratamiento local mediante infiltración articular ha generado expectativas altas para su utilidad en la práctica clínica diaria. El ácido hialurónico (AH) como un componente del líquido sinovial y de la matriz extracelular del cartílago hialino al tener características fibroelásticas que dan lubricación y amortiguación a la articulación, ha sido una de las alternativas por su función analgésica, anabólica y antiinflamatoria. El otro método de viscosuplementación es el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) el cual es un centrifugado de sangre autóloga con abundante concentración plaquetaria cuyo objetivo es brindar factores de

crecimiento y moléculas con efectos biológicos beneficiosos que reparen el daño tisular. Diversos estudios han concluido que estos tratamientos intraarticulares son eficaces, pero hace falta determinar las ventajas de uno respecto al otro, por lo que surge la siguiente interrogante, ¿Qué beneficios posee el plasma rico en plaquetas frente al ácido hialurónico como tratamiento en gonartrosis?^{2,5,7}

Por lo que se realizó una recolección bibliográfica mediante descriptores en ciencias de la Salud (DeCS) y encabezados de temas médicos (MeSH), para obtener fuentes de artículos científicos en línea, estudios, casos clínicos, tesis y fuentes secundarias con una antigüedad menor a 5 años escritas en inglés o español para realizar el siguiente texto documental monográfico de tipo compilativo con diseño descriptivo que exponga los beneficios del PRP frente al ácido hialurónico como tratamiento en gonartrosis. Los cuales concluyen que los beneficios que tiene el plasma rico en plaquetas sobre el ácido hialurónico son alentadores, ya que se ha observado que tienen una mejoría funcional de la articulación, así como una disminución del dolor evidenciados en pacientes con gonartrosis leve a moderada que recibieron un mínimo de 2 inyecciones de PRP. Con una mejoría a los 3 meses, 6 meses y un alivio sintomático durante un máximo de 12 meses al ser comparado con las infiltraciones de AH. Lo que nos llevan a pensar en el PRP como una opción potencial como agente analgésico primario, regenerativo y proliferativo en la articulación.⁸⁻¹¹

Objetivos

Objetivo general

Describir el beneficio del plasma rico en plaquetas (PRP) frente al ácido hialurónico como tratamiento en gonartrosis.

Objetivos específicos

1. Comparar las ventajas y desventajas del uso del PRP y ácido hialurónico en el tratamiento de la gonartrosis.
2. Diferenciar los mecanismos por los que actúa el PRP y ácido hialurónico en la gonartrosis.
3. Determinar las indicaciones terapéuticas y método de preparación del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de gonartrosis.

Métodos y técnicas

Diseño

Investigación documental, monografía de tipo compilativo, diseño descriptivo.

Descriptores

La recolección bibliográfica se efectuó utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCs) “osteoartritis de la rodilla”, “plasma rico en plaquetas”, “ácido hialurónico” y encabezados de temas médicos (MeSH) de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Así mismo, para los términos en inglés de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos. Se utilizaron los operadores lógicos “AND y OR” (Anexo 1).

Selección de las fuentes de información

Para realizar este trabajo se tomaron como fuentes bibliográficas principales los artículos científicos en línea, casos clínicos, tesis y como fuentes secundarias los libros de texto y revistas médicas, entrevistas y opiniones de expertos en traumatología y ortopedia. Los metabuscadores que se utilizaron para realizar la búsqueda fueron: PubMed, Hinari, Google Académico, Cochrane, Redalyc, Scielo, *New England Journal of Medicine* (NEJM), *Journal of cartilage disease*, *Revista de la Sociedad Española del Dolor* (RESED), *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* (JAAOS).

Selección del material a utilizar

Los criterios de selección que se utilizaron fueron las publicaciones en español o inglés que tengan 5 o menos años de antigüedad y que tenga un diseño de investigación descriptivo transversales, analíticos observacionales de casos y controles, de cohorte retrospectivo, publicaciones actualizadas y metaanálisis. De estos, para los términos “osteoarthritis”, “Platelet-Rich Plasma AND / OR osteoarthritis”, “Hyaluronic Acid AND /OR osteoarthritis” y “Hyaluronic Acid AND Platelet-Rich Plasma AND/ OR osteoarthritis” se encontraron 4,638, 10,672, 19,205 y 5,310 artículos respectivamente en los metabuscadores (Anexo 2). De las referencias utilizadas se identificaron 12 publicaciones de literatura gris (Anexo 3). Las fuentes de información tienen

como unidad de estudio a pacientes con gonartrosis que tengan mayor beneficio al usar plasma rico en plaquetas que con ácido hialurónico. Al tener las fuentes bibliográficas necesarias se clasificaron por capítulo, año de publicación y estas se guardan con su título principal, link, autores, resumen, año de publicación en la base de datos de Mendeley.

Procesamiento y análisis

De acuerdo con los objetivos planteados se realizó una búsqueda en los metabuscadores sobre ambos métodos terapéuticos, usando los términos “osteoarthritis”, “Platelet-Rich Plasma AND / OR osteoarthritis”, “Hyaluronic Acid AND /OR osteoarthritis” y “Hyaluronic Acid AND Platelet-Rich Plasma AND/ OR osteoarthritis”. Posteriormente a los artículos se les aplicaron filtros de búsqueda avanzada para individualizar la información de cada método terapéutico y comparando uno respecto al otro. Se seleccionaron aquellos cuya antigüedad no sobrepasara los 5 años. De estos, se analizaron juiciosamente los artículos filtrados y se descartaron aquellos cuya fuente no fuera verídica, los estudios repetitivos, desactualizados y los que no fueran del campo de la traumalogía y ortopedia en humanos. Posteriormente se examinó cada uno de los artículos en el idioma español e inglés, acortando la búsqueda a 80 publicaciones. Dichas publicaciones se utilizaron para formular ideas nuevas con la información recopilada y se transcribieron para realizar la monografía.

Capítulo 1. Gonartrosis

Sumario:

- Fisiopatología
- Etiología
- Epidemiología
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento no quirúrgico

La Gonartrosis es una enfermedad articular degenerativa y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la cuarta causa más importante de discapacidad en mujeres y la octava en varones. Es importante conocer como es que se produce la gonartrosis y sus factores predisponentes. Además de cómo poderlo diagnosticar y tratar según los tratamientos que existentes en la actualidad para la gonartrosis.

1.1. Fisiopatología

La rodilla como articulación es la unidad funcional formada por diferentes tejidos, entre los cuales se destaca la membrana sinovial, el cartílago y el hueso subcondral (estructuras óseas, ligamentos y tendones).¹²

El Sistema Articular Integrado (IJS) declara que una rodilla permanece sana mientras sus propiedades se encuentren en estado homeostático en el que se adaptan entre sí, con un equilibrio entre la síntesis y degradación de las moléculas de la matriz que la componen. La alteración en las relaciones entre las propiedades de la rodilla provoca una disminución significativa de las propiedades elásticas del cartílago y al ser interrumpido existe un efecto amplificador en el que las propiedades cambian proporcionalmente. La artrosis es una enfermedad multifactorial con una constante degradación y alteración biomecánica, acompañada de destrucción progresiva e irreversible del tejido.^{1, 2}

El cartílago articular es un cartílago hialino situado en los extremos articulares de los huesos de la articulación, que alberga exclusivamente un tipo de células: los condrocitos. Los condrocitos son los encargados de la síntesis o degradación del cartílago articular, puesto que

son productores de mediadores anabólicos y catabólicos. Este tipo de célula especializada puede ser excitado por estímulos externos, principalmente por citocinas inflamatorias (secretadas por macrófagos sinoviales, sinoviocitos) presentes en el líquido sinovial. La primera evidencia la detectan los condrocitos al percibir el estrés mecánico y cambios en la matriz pericelular principalmente a través de los receptores en los componentes de la matriz extracelular. Con una pérdida de glucoproteínas provocada por la degradación superficial de la articulación.¹³

En la membrana sinovial las células inflamatorias se infiltran hacia esta durante la inflamación. Como efecto se produce la aparición de vascularización e hiperplasia de la membrana sinovial. El líquido sinovial, el cual tiene la función de disminuir la fricción en la articulación durante el movimiento, aportar nutrientes, eliminación de desechos del metabolismo celular y suministrar citocinas proinflamatorias derivadas de los sinoviocitos; llena la cavidad articular y está compuesto principalmente por lubricina y ácido hialurónico (AH). En la osteoartritis, las cualidades reológicas disminuyen debido a la reducción del peso molecular del AH intraarticular, con lo que disminuye la capacidad del fluido sinovial para realizar su función lubricante y protectora.⁵

Posteriormente, el proceso degenerativo provoca una progresiva desestructuración de las capas del cartílago, se evidencian fisuras y roturas en el cartílago que se extienden hasta el hueso subcondral, al punto de esclerosarse. Esto provoca que el hueso sea incapaz de absorber cargas de presión que en condiciones normales no presentaría un problema y aumentar la rigidez. Existen cambios anatomopatológicos en tejidos de la articulación, por ejemplo osteofitos, quistes subcondrales, osteofitos y reemplazo de cartílago hialino por fibrocartílago, Los cuales tienden a verse en pacientes crónicos con osteoartrosis.⁶

1.2. Etiología

El cartílago articular está compuesto principalmente por agua (>70%) y componentes de matriz extracelular orgánica, sobre todo colágeno tipo II, agregano u otros proteoglicanos (PGs), colágenos y proteínas no colágenas. Mediante la red que forma el colágeno y la resistencia a la compresión de los proteoglicanos (PGs), se conserva abundante agua gracias a las cadenas laterales hidroxiladas de glucosaminoglicanos (GAGs, estos pueden ser AH y condroitín sulfato).

Se sabe que la matriz del cartílago es avascular, aneural y poblada únicamente por condrocitos; como se mencionó anteriormente responde a estímulos externos e internos y su capacidad reparativa se ve comprometida con la edad y en la Artrosis de rodilla (OA).¹²

Se pueden identificar niveles elevados de enzimas llamadas metaloproteinasas (MMP) en el cartílago dañado, que condicionan el deterioro de la membrana extracelular y la apoptosis de los condrocitos. Estas enzimas proteolíticas atacan al cartílago destruyendo el colágeno, a las proteínas de la matriz y a los glucosaminoglicanos. Las principales son la colagenasa (MMP-1), estromelisina (MMP-3) y la MMP-13.^{14,15}

El mecanismo por el cual se genera la degradación de la matriz extracelular es complejo y se activa por micro y macro lesiones y respuestas reparadoras mal adaptadas. Iniciando con alteraciones moleculares y estrés celular que posteriormente derivan a un daño fisiológico y/o anatómico. La prostaglandina E2 es un factor catabólico asociado a la OA, donde la MMP es esencial para la degeneración cartilaginosa.

Según la causa que se relacione con el desarrollo de la OA se puede clasificar en:

- Primaria o idiopática: la cual no existe causa identificada y suele ser la más frecuente.
- Secundaria: se identifica la causa que predispone la degeneración, y puede ser:
 - Traumática.
 - Endocrina.
 - Por depósitos de cristales.
 - Otras: enfermedades reumáticas inflamatorias, neuropatías, endémicas, metabólicas o congénitas.¹⁶

Los factores que influyen en la etiología son diversas y se pueden mencionar las siguientes:

- Factores mecánicos: elemento que interviene durante el inicio del desarrollo degenerativo, ya que promueve la patogenia a través de la generación de mediadores proinflamatorios y conduce al daño cartilaginoso.

- Edad: factor fundamental para el progreso de la artrosis, debido a las diferencias histoquímicas y moleculares, disminución en la síntesis y contenido de PG y de matriz extracelular entre el cartílago joven y uno antiguo. Con mayor presencia en población de 50 años o más.
- Factores genéticos: toma más relevancia debido a la asociación existente entre determinados factores genéticos con la predisposición a desarrollar esta enfermedad, alteración de la colágena tipo II por una mutación en el gen CO-L2A1.
- Obesidad: factor vinculado con el dolor de rodilla crónico, con evidente asociación a la artrosis por los cambios estructurales de la articulación, produciendo una mayor sobrecarga mecánica en el cartílago articular. Siendo uno de los pocos factores de riesgo modificables en el desarrollo y progresión de la sintomatología artrósica. Además por producir factores sistémicos proinflamatorios derivados de un síndrome metabólico.
- Género: basado en estudios sobre la prevalencia de la artrosis, se expone una mayor prevalencia en el género femenino, con énfasis en la población de la quinta década en adelante. Demostrando un vínculo entre la presencia de un déficit de estrógenos en la mujer postmenopáusica y el desarrollo de artrosis.^{14,16}

1.3. Epidemiología

La OA se identifica en el 10% de la población mundial mayor de 60 años, con prevalencia predominante en el sexo femenino (18%) sobre el masculino (9.6%). Estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2010 estimaron la prevalencia global de OA sintomática de rodilla confirmada por radiografía en un 3.8%. Afecta a ambos sexos por igual, pero en mujeres los síntomas pueden ser más severos y aparecen a una edad más temprana. Se establece como la patología articular más frecuente en la población adulta como una preocupación importante de la salud pública.^{17,18}

La prevalencia en Latinoamérica va del 2.3% al 20.4%, posiblemente por la marcada heterogeneidad geográfica, poblacional, étnica y cultural de los países evaluados. En Guatemala en un reporte de casos, se evidencia la prevalencia en el sexo femenino con una edad promedio de 61.06 años con una desviación estándar de 10.01 años.³

La gonartrosis es importante por su alta prevalencia comparada con otros tipos de enfermedad articular crónica degenerativa. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la cuarta causa más importante de discapacidad en mujeres y la octava en varones.¹⁷

Puede presentarse en grupos de distintas edades, pero hay un aumento de la incidencia con la edad en personas mayores de 50 años. La presencia de gonartrosis en edades más tempranas ha ido elevándose en las últimas décadas lo que aumenta la necesidad de detección temprana para poder retrasar la degradación articular. Existen estudios que reportan un 80% de personas mayores de 65 años con cambios radiográficos compatibles con gonartrosis.⁴

Así como cualquier enfermedad, presenta factores de riesgo importantes: principalmente en mayores de 50 años, familiares con OA, antecedente de OA en otra articulación, predominio en mujeres, genética, obesidad, actividad profesional y deportiva, traumas previos, insuficiente fuerza muscular de cuádriceps, sobrecarga física, deformidades angulares y consumo de tabaco.¹⁹

1.4. Manifestaciones clínicas

- Dolor: este dolor se caracteriza por ser mecánico y relacionado con el movimiento. Con una fluctuación conocida como ritmo artrósico, que inicia con el movimiento, paulatinamente mejora con la actividad y reincide después. Se conoce que el cartílago articular como tal no está innervado y no puede generar dolor, por lo que el dolor que se manifieste es derivado de la alteración de la cápsula articular o del hueso subcondral que son ricos en fibras nerviosas. Los estímulos que dañan la integridad articular son percibidos por fibras nociceptivas mielínicas cuando el dolor es agudo y las fibras amielínicas son las responsables del dolor más persistente.¹²

En estadios iniciales el dolor es de carácter episódico, a medida que progresa se transforma en continua e incluso aparece durante el descanso nocturno. Es característico el dolor en la región anterior de la rodilla que se desencadena al extender la rodilla y aunque la gonartrosis se aprecia como una patología que afecta en su globalidad a la articulación y afecta el cartílago de todos los compartimentos de la rodilla, femorotibial medial, lateral y patelofemoral; siendo este último el más frecuente en población femenina menor a 40 años, al ser bilateral y simétrica.^{12,16}

La agresión percibida por las células del sistema inmunológico y el desgaste estructural de las células lesionadas participan en la provocación de dolor al liberar sustancias sensibilizadoras nociceptoras a nivel local (serotonina, histamina, iones potasio y PGE2). Como consecuencia de los estímulos se da la liberación de neuropéptidos por las terminaciones sensoriales. Toda esta respuesta inflamatoria es modulada por una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema inmune.¹²

- Rigidez articular: de predominio matutino y usualmente con duración menor a 30 minutos y al ser progresiva, la rigidez se vuelve más severa.^{12,20}
- Disminución de la amplitud de los movimientos articulares: la reducción del arco de movilidad articular consiste en una retracción capsular, la presencia de osteofitos que disminuyen el espacio articular y dolor.^{12,21}
- Alteración de la alineación anatómica articular: en estadios avanzados y progresivos se puede generar deformidades angulares, así como subluxaciones articulares resultado de un desgaste continuo y asimétrico del cartílago, debilidad muscular y del dolor. De las deformidades angulares destaca la desalineación del eje de la rodilla en varo.²¹⁻²³
- Debilidad muscular: producto del dolor, la inhibición muscular puede conducir a una hipotrofia muscular y debilidad que generan inestabilidad articular evidente. Pero también se conoce que la debilidad de los músculos extensores de la rodilla es factor de riesgo para desarrollar osteoartritis de rodilla después de 2,5 a 14 años de seguimiento en una población mixta de individuos. Se ha sugerido que el estrés mecánico excesivo en el cartílago articular debido a debilidad muscular induce el proceso degenerativo.¹²
- Crepitación: producto de la rigidez, alteración anatómica y degeneración. La crepitación durante el movimiento como producto del deslizamiento de los extremos articulares irregulares.¹²
- Derrame articular: también llamada hibrartrosis como un desbalance entre la producción y evacuación, donde la circulación sanguínea y la circulación linfática se ven afectadas, aunque no siempre se correlaciona el grado de efusión sinovial con la gravedad de la artrosis. Esta inflamación sinovial se produce con ausencia de signos de flogógenos o signos de infección

como enrojecimiento, calor o fiebre. La circulación sanguínea en la membrana sinovial y la producción de líquido sinovial son afectadas por la presión intrarticular (PIA), por la movilidad articular, reflejos, tono vasomotor, temperatura local, mediadores vasoactivos. Fisiológicamente, La PIA que un estabilizador pasivo con presión negativa durante el movimiento articular de la rodilla la cual posee una PIA de -40 a 100 mmHg en condiciones normales, en relación a la presión atmosférica durante la marcha. Tanto el derrame como la efusión sinovial aumenta la PIA. El desequilibrio conlleva a alteraciones globales, reduce la circulación sanguínea produciendo hipoxia crónica, fibrosis e hipertrofia sinovial, progresiva disminución de la red capilar de la membrana sinovial, acidosis local, disminución de la capacidad de eliminación de catabólicos, incremento de la producción de mediadores de inflamación y dificultad para difusión de medicamentos administrados sistémicamente.^{12, 16}

1.5. Diagnóstico

La OA clínica se define por la historia de la enfermedad del paciente, el examen físico, y hallazgos radiológicos. Según el Colegio Americano de Reumatología (ACR) las manifestaciones principales para diagnosticar la OA son los siguientes:

- Dolor de rodilla que normalmente empeora durante el día y se alivia con el descanso.
- Al menos 3 o más de los hallazgos que se describen a continuación:
 - Menos de 30 minutos de rigidez matutina.
 - Crepitación.
 - Dolor a la presión ósea.
 - Hipertrofia ósea.
 - Ausencia de calor articular.
 - Debilidad muscular.
 - Disminución del movimiento de la articulación (flexión reducida de la rodilla).
 - Contractura en flexión.^{4,18,20,24}

El diagnóstico de OA radiográfica sintomática se ha desarrollado para tener en cuenta el cambio estructural asociado a los síntomas articulares.¹⁸

1.6. Examen físico

Existen signos que ayudan a la valoración clínica y diagnóstica del paciente. Se evalúa la alineación de los miembros inferiores además de verificar los signos asociados como: crepitación ósea, derrame articular, pseudobloqueos dolorosos, dolor a la palpación y presión, debilidad y atrofia muscular periarticular, limitación del rango de movimiento activo y pasivo, deformidades e inestabilidad. Esto se debe sumar a la historia clínica y signos radiológicos que se observen mediante la escala de Kellgren.²¹⁻²³

Se debe realizar evaluación del contorno y alineación de las rodillas específicamente genu varo (> 3 dedos separados en la rodilla con los tobillos juntos) genu valgo (>3,5 pulgadas entre maléolos cuando las rodillas están juntas) o recurvatum (hiperextensión de la articulación de la rodilla mayor de 0°), alineación del tobillo, pie plano o cavo.²¹

Así también, pruebas especiales que identifican la influencia que tiene la OA en la biomecánica de la rodilla y longitud de la musculatura de la rodilla, siendo estas las siguientes:

- Prueba de Ely: el paciente se coloca en decúbito prono, luego el examinador sujeta la pierna afectada del talón y de forma rápida hará una flexión pasiva de la rodilla. El talón debe tocar el glúteo ipsilateral. Con esto se prueba la simetría de ambos lados. Es positivo cuando el talón no toca el glúteo, la cadera del lado examinado se levanta de la mesa o el paciente siente dolor u hormigueo en la espalda o pierna. Se evalúa la tensión del músculo recto femoral.
- Prueba de Ober: paciente lateralizado en el lado no afectado, con cadera y rodilla flexionada a 90°. La rodilla afectada a 5° de flexión, abduce completamente la pierna afectada y deja que la gravedad aduzca la extremidad, hasta que la cadera no pueda hacerlo. Se evalúa la tensión de la banda iliotibial.
- Lachman: paciente en decúbito supino, el examinador flexiona la rodilla a 30° y aplica fuerza en la parte anterior de la tibia, verifica algún movimiento excesivo. Evalúa la integridad del ligamento cruzado anterior.

- Sag posterior: pon el paciente en decúbito supino, el examinador flexiona la cadera y rodilla a 90° y evalúa posible hundimiento posterior de la tibia. Con esta maniobra se evalúa la integridad del ligamento cruzado posterior.
- Varo a 30°: paciente en decúbito supino con la rodilla afectada a 30°, el examinador debe sujetar y aplicar una fuerza en varo, se verifica algún movimiento excesivo. Evalúa el ligamento colateral del peroné, el ligamento colateral lateral y estructuras de la esquina lateral posterior de la rodilla afectada.
- Valgo a 0/30°: el paciente en decúbito supino con la rodilla a 30° mientras el examinador aplica una fuerza en valgo para verificar algún movimiento excesivo. Luego repite la prueba con la rodilla a 0°. Se evalúa los ligamentos colaterales mediales con o sin la cápsula posterior.
- McMurray: paciente en decúbito seguido por la colocación de una mano del examinador al costado de la rótula y la otra en la tibia distal, extendiendo la rodilla desde la flexión máxima. Se lleva el recorrido hasta una extensión con rotación interna y tensión en varo. Posterior, la rodilla se devuelve a la flexión máxima y la rodilla se extiende con una rotación externa y tensión en valgo. Se evalúa la integridad de meniscos.
- Signo de Waldron: paciente en cuclillas, mientras el examinador comprime suavemente las rodillas, si presenta dolor o crepitación significa una prueba positiva indicando presencia de condromalacia y dolor anterior de la rodilla debido a la presión de contacto de la rótula. Se evalúa la integridad de la articulación femororrotuliana y del cartílago.
- Prueba de Mollenda: paciente en decúbito supino con la rodilla afectada ligeramente flexionada. El examinador aplica fuerza distal en el borde superior de la rótula cuando el paciente contrae el cuádriceps. Si presenta dolor es una prueba positiva. Se evalúa la integridad de la rótula posterior y el surco troclear del fémur.
- Prueba oblicua del vasto medial: paciente en decúbito supino con las rodillas apoyadas en flexión de 20°. El paciente extiende las rodillas de forma activa. El examinador evalúa la contracción y el movimiento de la rótula hacia arriba en el surco. Califica como débil, sin contracción o hallazgos en límites normales.²⁵

1.7. Escalas

Se conoce que el diagnóstico de la enfermedad es sobre todo clínico y radiológico. Pero existe sesgo entre evaluador para diferenciar a los grupos de pacientes. El dolor que se expresa y la incapacidad para realizar movimientos son síntomas subjetivos por lo que se recurre al uso de tests funcionales que ayudan a medir y decidir la terapéutica final, aunque estas tampoco están exentos de sesgo interobservador. Por lo que se usan diferentes escalas de valoración subjetiva que permiten evaluar la intensidad de los síntomas.^{16,26}

La escala que más se utiliza y con uso ampliamente extendido es la escala visual analógica del dolor (EVA). Para valorar la intensidad del dolor al ser sencilla de usar por su fácil comprensión y su reproducibilidad. Ésta consiste en una línea de 10 cm donde el valor 0 significa ausencia de dolor y el valor 10 a un dolor máximo imaginable, luego se pide al paciente que marque en la línea la intensidad de dolor que siente. Existe una escala similar con algunas variantes a la anterior llamada EQ-VAS, parte de un cuestionario de calidad de vida elaborado por el grupo EuroQol, denominado EQ-5D, que mide la calidad de vida de pacientes y el dolor que padecen. La variación se presenta al ser una línea vertical y una escala de gradación de 0 a 100 puntos, donde 100 se interpreta como ausencia de dolor.^{12,16}

El cuestionario WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) se utiliza como escala de valoración clínica específica para evaluar la función y sintomatología de la rodilla. Ayuda en la decisión terapéutica final al centrarse en reunir los síntomas y discapacidades generadas por procesos artrósicos. Consta de 24 reactivos que se dividen en 3 subescalas (rigidez, capacidad funcional y el dolor).^{14,16,26}

La escala KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), es una escala específica para la evaluación sintomatológica de la gonartrosis, la cual se compone de: dolor, síntomas, actividad diaria, deporte y actividad recreativa, así como calidad de vida relativa a la rodilla.

Al conocer la puntuación se trasladan a una tabla para convertir los resultados a una escala de 0-100, donde 0 se interpreta como una sintomatología extrema en rodilla y 100 ausencia de la misma. Existe un cuestionario creado por el comité internacional de documentación de la patología de rodilla (International Knee Documentation Committee, IKDC) como método útil y estándar para la evaluación sintomatológica y funcional de la articulación, esta ha sido validada por la Sociedad Americana de Medicina del Deporte (American Orthopaedic

Society for Sports Medicine). La diferencia es que esta escala comprende una sección objetiva donde se registran signos de la enfermedad y otra subjetiva donde se reflejan los síntomas y la evaluación de la función y de actividades deportivas.¹⁶

1.8. Estudios de imagen

La exploración radiográfica es el método por excelencia para el estudio visual del desgaste articular en la gonartrosis. Estos estudios son de gran beneficio para establecer el diagnóstico, la severidad del daño articular y evaluar su progresión. La radiografía de rodilla es un estudio de imagen diagnóstica económica y sobretodo sencilla. Mediante el cual se detectan los hallazgos compatibles con la OA, como la presencia de osteofitos, quistes y esclerosis subcondral, evaluación del espacio articular y relación del hueso con el grosor del cartílago.

La radiografía simple puede mostrar la degeneración del hueso, pero el deterioro real no siempre se asocia con la fuerza de los síntomas que refiere el paciente, por lo que siempre se debe relacionar la sintomatología con la magnitud de los hallazgos. Ya que existe una fuerte disociación entre los hallazgos evidentes por radiografías y los síntomas clínicos, estudios han concluido que solo un 40% de pacientes con OA radiográfica moderada de rodilla y el 60% de los que tienen OA grave de rodilla presentan síntomas.^{18,22,23}

Las clasificaciones radiológicas para el diagnóstico de artrosis de rodilla son varias. Existen escalas que clasifican la gonartrosis utilizando criterios y hallazgos encontrados en la radiografía como: Las escalas de Ahlback, Outerbridge y Kellgren & Lawrence. La clasificación de Kellgren & Lawrence (KL) creada en 1957 es el estándar de oro en ortopedia y radiología que ayuda a clasificar el grado de severidad de daño articular en la OA. Es la escala de referencia e inclusive adoptada por la OMS para estudios longitudinales y de corte transversal.^{21,23}

Se deben examinar otras articulaciones, incluida la cadera, para descartar osteoartrosis en este sitio. La inspección de la alineación en bipedestación y la marcha demuestran inestabilidad y mala alineación fija o dinámica. Las radiografías de la rodilla deben ser en vista posteroanterior con soporte de peso, esto para visualizar los compartimientos tibiofemoral, y la vista lateral o del horizonte para visualizar el compartimento patelofemoral. Ya que acá pueden identificarse cambios compatibles con la osteoartrosis.²⁰

- Clasificación Kellgren-Lawrence

Clasificación específicamente para artrosis de rodilla en la que se asigna un grado de 0 a 4, que se interpreta según la gravedad de la OA, donde en el grado 0 no se identifican signos de artrosis mientras el grado 4 es sinónimo de artrosis grave. La clasificación de radiológica de Kellgren-Lawrence se divide en:

- Grado 0: normal.
- Grado 1: dudosa disminución en el espacio articular con posibles osteofitos pequeños.
- Grado 2: existencia de osteofitos, con espacio articular normal o levemente disminuido.
- Grado 3: osteofitos de tamaño moderado, espacio articular disminuido y leve deformidad articular.
- Grado 4: osteofitos de gran tamaño, disminución severa del espacio articular, gran deformidad articular y esclerosis del hueso subcondral.^{22,23}

La proyección que mejor refleja los hallazgos radiográficos y el estado físico de la articulación es la proyección de Rosenberg, la cual consiste en una radiografía de soporte de peso con las rodillas en contacto con la rejilla vertical y en flexión posteroanterior con la finalidad de que ambos fémures se encuentre a 45° dando una proyección con mayor confiabilidad que sirva para correlacionar de mejor manera la radiografía antero posterior (AP) con la evidencia artroscópica.^{27,28}

1.9. Tratamiento no quirúrgico

El objetivo primordial en el tratamiento no se enfoca en la regeneración del cartílago dañado, sino en disminuir el dolor y retardar la degeneración. Todo paciente con OA requiere la evaluación multidisciplinaria que informe la gravedad, impacto funcional y percepción personal sobre la patología. Además, se debe individualizar la terapéutica que se adapte a las necesidades del paciente mediante la implementación de estrategias, reevaluación periódica y educación sanitaria del paciente. Por lo tanto, se puede separar el tratamiento no quirúrgico en no farmacológico y farmacológico.¹²

El tratamiento no farmacológico es preventivo ya que se enfoca en hacer un impacto sobre la educación, control de peso, la realización de ejercicio y mejoramiento de la capacidad osteomuscular. El tratamiento farmacológico el cual puede ser local o sistémico dependiendo de la severidad. Se han postulado varios tratamientos que muestran eficacia.

Actualmente la American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) recomienda solamente el tratamiento físico-educacional, tratamiento sintomatológico y analgésico con AINES y en ciertos casos, la infiltración local corticoides y en los grados radiológicos graves suele reservarse la implantación de una prótesis total de rodilla (PTR). Sin embargo, no existe mucha evidencia ni posicionamiento definitivo sobre el uso de PRP e inclusive algunos están en contra de la administración de Ácido Hialurónico (AH).^{12,29}

1.9.1. Tratamiento no farmacológico:

Gran parte del tratamiento debe ser auto controlado por los pacientes. Por lo que esta terapia se constituye en educar al paciente y generar condición física para evitar la degeneración. Se concentran medidas preventivas como terapia coadyuvante para que el paciente conozca de su enfermedad y sea participe en mejorar su salud, mediante la provisión de información, educación y apoyo social.^{12,16}

El primer paso es la pérdida de peso en pacientes obesos; el disminuir el peso es la primera opción para ralentizar la progresión de la enfermedad y minimizar la carga articular. Se ha demostrado que una pérdida aproximadamente del 10% puede asociarse a una mejoría sintomática y funcional. En pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) >30 tienen un riesgo de desarrollar OA 4 veces mayor que aquellos con un IMC>25. Antes se creía que la obesidad sobre las rodillas era un efecto meramente mecánico, pero se sabe que implica factores genéticos y metabólicos; ya que los adipocitos sintetizan adipocinas, marcadores implicados en la destrucción y aparición de osteofitos encontrados en niveles altos en población femenina. Así como una desregulación de citocinas proinflamatorias y enzimas degradativas que inhiben la síntesis de matriz del cartílago y estimulan la remodelación ósea subcondral.^{12,16}

Corregir las distribuciones anormales de las cargas de presión, es decir, modificar la alineación articular y congruencia articular como en el genu valgo, genu varo, genu recurvatum y dismetría de extremidades inferiores. Asociado a esto actuar sobre la atrofia del músculo

cuádriceps mediante plantillas ortopédicas correctas y ejercicio isométrico como terapia y reforzamiento muscular, ya que el movimiento favorece el cartílago, mientras que la inmovilización lo deteriora. Los pacientes deben ser alentados a realizar actividad física con ejercicio aeróbico de baja intensidad que ayude a la fuerza muscular, así como disminuir el dolor. Sin embargo, el ejercicio de alta competición como en las competencias deportivas exigentes está asociadas a traumatismo repetitivo y sobre esfuerzo que aceleran el proceso artrósico. Ejerciendo estímulo sobre los condrocitos para estimular la aparición de citocinas proinflamatorias que desencadenan la degradación de matriz cartilaginosa.^{12,16}

Dentro de los tratamientos no farmacológicos podemos mencionar la termoterapia con frío y calor como método inicial en artrosis. Respecto al calor, su aplicación puede ser superficial mediante la conducción (paños y parafina), por convección (vapor) o radiación y puede ser profundo mediante utilización de microondas, ultrasonido u ondas cortas. Los beneficios se observan en la reducción de la rigidez propia de la artrosis y espasmos musculares. Mientras, el frío ayuda en la fuerza muscular y amplitud de movimiento, aunque no del dolor. Existen otros tratamientos físicos cuyos efectos aún son controversiales, de los cuales mencionamos algunos, fisioterapia, campos electromagnéticos, fitoterapia y acupuntura.¹²

1.9.2. Tratamiento farmacológico:

Esta terapéutica dispone de fármacos tópicos, orales e inyectables. Que dependen de factores y condiciones propias del paciente (edad, comorbilidades, interacciones medicamentosas) por lo que se debe individualizar cada intervención farmacológica.^{12,30}

- Paracetamol:

El principal medicamento prescrito como tratamiento de primera línea en la gonartrosis. Es utilizado para controlar el dolor moderado en pacientes con OA de comienzo reciente. Al ser de bajo coste y con perfil de seguridad superior a los AINES es uno de los fármacos más prescritos para tratar la AO. Sin embargo, este fármaco debe ser controlado en pacientes con enfermedad hepática o antecedentes, debido a que altas dosis (>3 gr/día) al igual que un uso crónico tiende a dar efectos adversos gastrointestinales, reducción del filtrado glomerular, daño hepático severo y aumento de la presión arterial. Por lo que se recomienda no utilizar durante los

períodos en que los síntomas están ausentes o son mínimos, ya que su administración no demuestra modificaciones del curso natural de la enfermedad.^{12,30}

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's):

Utilizado en pacientes con dolor que no mejora con paracetamol. Es el tratamiento oral más común con evidencia suficiente para demostrar una efectividad superior al paracetamol. No obstante, están asociados a toxicidad considerable especialmente en pacientes con comorbilidades y edad avanzada. Se aconseja emplearlos a menor dosis y menor tiempo posible debido a sus múltiples efectos secundarios (gastropatías, toxicidad renal, toxicidad hepática, alteración de la agregación plaquetaria, retención hidrosalina, edema, descompensación de insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial). Por lo que se han presentado a los Coxibs (Aines COXs-2) como el celecoxib y etoricoxib tan eficaces como los tradicionales, pero con efectos secundarios gastrointestinales (GI) reducidos.^{12,14,30}

- Tópicos:

Fármacos tópicos, la mayoría contiene agentes AINE's y algunos casos capsaicina, como una excelente opción en la OA de rodillas. Estos demuestran beneficio moderado en el alivio del dolor y una mayor seguridad que los AINE's orales, debido a los niveles más bajos alcanzados a nivel sistémico. Según ensayos recomiendan su uso intermitente a corto plazo en pacientes que no toleran, presentan contraindicaciones o sean resistentes a AINE's sistémicos. Mientras la capsaicina siendo un extracto de ají picante se recomienda generalmente como analgésico adyuvante al agotar los neurotransmisores en las terminales sensoriales y disminuir la transmisión central de los impulsos periféricos del dolor artrósico.^{12,30}

- Opiáceos u opioides:

Fármacos útiles para reducir el dolor en la gonartrosis. Los opiáceos menores se usan en casos de dolor refractario o cuando otros tratamientos farmacológicos tienen contraindicaciones, mientras que los mayores son usados para casos de dolor muy severo de forma excepcional. Estos narcóticos de acción central son analgésicos en tratamiento para síntomas artrósicos de intensidad moderada a intensa. Una combinación frecuentada es la de codeína con paracetamol.

Se deben tomar precauciones debido a los efectos secundarios como náusea, vómitos, estreñimiento y vértigo.^{12,14,30}

1.9.3. Fármacos modificadores de la estructura del cartílago (DMOAD)

- Condroitin sulfato:

Glucosaminoglicano sulfatado que promueve la síntesis de proteoglicanos (PG). Entre sus funciones inhibe la función catabólica de los condrocitos mediante la inactivación de enzimas proteolíticas, tropismo para los tejidos cartilaginosos, aumenta la síntesis de AH endógena en la membrana sinovial y reducción de la síntesis de óxido nítrico (ON) en los condrocitos articulares humanos artrósicos.^{12,14,30}

- Sulfato de glucosamina:

Presente en los PG de la matriz del tejido conjuntivo como principal componente, con efecto antiinflamatorio y acción inactivando enzimas destructores del cartílago.^{12,14,30}

- Diacereína:

Su función se da inhibiendo la IL-1 y así evita la pérdida de glicosaminoglicanos y de colágeno. Aunque presenta efectos adversos gastrointestinales en un 30-40%.^{12,14,30}

- Analgésicos tópicos:

Al ser de carácter local no presenta efectos adversos y son más eficaces que el placebo en la reducción del dolor.¹²

- Inyecciones intraarticulares:

Medicamentos administrados mediante inyecciones intraarticulares (IA) con el objetivo de tener menos efectos secundarios sistémicos al ser un tratamiento local y al ser un fármaco aplicado dentro de la articulación tendrá un efecto más directo. Los más utilizados son:

- Corticoesteroides intraarticular: estos actúan directamente sobre los receptores nucleares e interrumpen la cascada inflamatoria provocando un efecto inmunosupresor y antiinflamatorio. Intervienen en el mecanismo de alivio del dolor y reducen la acción y producción de IL-1, prostaglandinas, leucotrienos, MMP-9 y MMP-11 para aumentar la movilidad articular. La infiltración articular que se utiliza como recurso terapéutico en casos de episodios inflamatorios agudos y al fallar el tratamiento farmacológico oral. En estudios controlados con placebo, fue únicamente superior a este durante las primeras 3 semanas además de tener contraindicaciones y complicaciones.^{12-14,30}
- Viscosuplementación con ácido hialurónico (AH): el AH se encuentra normalmente en el líquido sinovial brindando propiedades viscoelásticas en las articulaciones, pero en la gonartrosis su producción se ve escasa lo que disminuye los efectos condroprotectores de la articulación. La administración exógena de AH promueve la viscoelasticidad del líquido sinovial y retardar la degradación articular.^{13,14}
- Infiltración con plasma rico en plaquetas (PRP): el PRP es un concentrado de sangre autóloga rica en plaquetas que se infiltra en los pacientes con gonartrosis. El PRP actúa liberando factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias lo cual promueve el retraso de la degradación articular y promoviendo la regeneración articular en los grados leves y moderados de gonartrosis.¹³
- Orthokine: método que hace uso de citoquinas del suero autólogo abundante en IL-1ra, con acción bloqueadora de los receptores para IL-1. De estas existen varias isoformas de IL-1ra, se encuentran las sIL-1ra (secretadas) y las icIL-1ra (intracelulares) que son liberadas por diferentes tipos celulares (neutrófilos, macrófagos, condrocitos y fibroblastos sinoviales). Este suero además contiene otros factores de crecimiento (FGF-1, HGF, TGF- β 1).¹²
- Células madre mesenquimales: método autólogo que hace uso de células mesenquimales (MSC), al inicio se pensaba que las células extraídas de la médula ósea o del tejido adiposo se transformarían en condrocitos o reemplazarían las células faltantes y con reparo del cartílago, pero estudios recientes demuestran una supresión de la activación sinovial y mejoramiento indirecto del daño cartilaginoso. Estudios en humanos con artrosis de moderado a grave a mediano y largo plazo concluyen que en resultados preliminares

a los 6 meses demuestran una alta mejoría de los parámetros objetivos y subjetivos, mejor puntuación en la escala de EVA, pero a los 12 meses la mayoría de los parámetros comenzaron a declinar. El seguimiento en pacientes a los 2 años seguía declinando y a los 5 años el efecto disminuye, pero seguía siendo mejor en comparación con la línea de base.³¹

Las células madre mesenquimales incluyen a veces células hemáticas, polinucleadas y detritus celulares susceptibles de generar un cuadro inflamatorio ya que la cantidad de excipiente es del 95% en el caso de la mejor recolección de AT-MS. Con una proporción de MSC en médula ósea (MO) que puede variar desde 1 MSC entre cada 10.000 a cada 100.000 MNC. La proporción de MSC en tejido adiposo es mejor, pudiendo tener por centrifugación fracciones vasculoestromales con un máximo del 5% de su contenido celular mesenquimal. Haciendo que su eficacia derive de citoquinas, exosomas y factores plaquetarios que pueden contener este tipo de suspensiones celulares.^{12,26}

La gonartrosis es una enfermedad multifactorial, que provoca una alteración en la homeostasis de la articulación. Es importante el examen físico ya que se presenta con múltiples síntomas clínicos y cambios radiológicos. El estándar de oro es la prótesis articular. Sin embargo, en las primeras fases la enfermedad es de carácter leve donde el tratamiento consiste en educar al paciente y modificar factores de riesgo. En fases moderadas se interviene de manera farmacológica con los fármacos convencionales para evitar una progresión irreversible. Pero actualmente, se busca una alternativa con menos efectos adversos y que modifiquen la evolución natural de la enfermedad. En el siguiente capítulo se hablará del Plasma Rico en Plaquetas como el tratamiento alternativo en la gonartrosis.

Capítulo 2. Plasma rico en plaquetas y gonartrosis

Sumario:

- Composición del PRP
- Método de obtención del PRP
- Indicaciones terapéuticas para utilizar el PRP en la gonartrosis
- Función del PRP en el tratamiento de la gonartrosis
- Técnica de administración de PRP en la gonartrosis

A lo largo de la historia se han desarrollado diferentes métodos de tratamiento no quirúrgico para tratar la gonartrosis, por lo que empezó la utilización de plasma rico en plaquetas (PRP) el cual consiste en sangre autóloga que se centrifuga y se realiza una viscosuplementación en la articulación de la rodilla para reducir los procesos inflamatorios y promover la regeneración articular. El PRP se ha utilizado no solo para tratamientos traumatológicos, sino que también en otras áreas de la medicina como estético, dental y medicina física. Es esencial conocer como se compone, su función y como se realiza el procedimiento.

2.1. Composición del PRP

Las plaquetas también llamadas trombocitos derivados de sus precursores en la médula ósea, los megacariocitos, tienen diferentes tamaños, son enucleados y discoides con una densidad de 2 μm de diámetro. Las plaquetas tienen como función la reparación y regeneración de diferentes tejidos corporales como el hueso, cartílago, tendones y ligamentos. Están altamente enriquecidas de factores de crecimiento anabólicos y citocinas inflamatorias que inducen a una proliferación celular, migración, diferenciación, angiogénesis y síntesis de matriz extracelular.³²⁻³⁴

Las plaquetas contienen tres tipos de gránulos principales y cada tipo de gránulo tiene una función:

- Gránulos α : son únicos de las plaquetas son redondos u ovoides, midiendo 200 a 500 nm, habiendo 30 a 80 Gránulos α en cada plaqueta. Tienen una alta concentración de factores de crecimiento incluyendo el factor de crecimiento transformante (TGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor

de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), factor de crecimiento de hepatocitos y el factor de crecimiento epidérmico. Estos factores de crecimiento tienen la función principal de reclutar y activar células inmunes. Además de los factores de crecimiento los gránulos α contienen quimiocinas y citocinas que participan en la proliferación, quimiotaxis celular, la maduración y la modulación de moléculas inflamatorias.

- Gránulos densos: son gránulos de plaquetas que tienen un tamaño de 200 a 300 nm de diámetro, estos se encuentran unidos a las membranas plaquetarias. Tienen un pH intragranular ácido e incluyen factores como la histamina y serotonina que aumentan la permeabilidad de los capilares. Esto permite la migración de celular implicada en el proceso inflamatorio. Además, contienen adenosin difosfato (AD), adenosin trifosfato (ATP), dopamina y polifosfatos.
- Gránulos lisosomales: están presentes en casi todas las células, tienen un pH intragranular ácido. Contiene hidrolasas, catepsina D y E, lisozima, elastasa.^{15,35,36}

Este es un término que fue creado por los hematólogos en la década de 1970. Siendo esta una solución biológica autóloga que está altamente concentrada en plaquetas con un recuento de 4 o 5 veces mayor al valor normal de un individuo sano. El PRP comenzó a utilizarse en cirugía maxilofacial y posteriormente fue utilizado en el campo estético, dental, musculoesquelético en lesiones deportivas y pueden aportar importantes beneficios en el campo de la ortopedia, ya sea en la regeneración de defectos óseos o en el enlentecimiento de la degradación articular que se produce en la gonartrosis.^{32,37}

El PRP además de contener plaquetas, contiene glóbulos blancos en escasa o gran cantidad, factores de coagulación, los cuales permanecen en sus niveles fisiológicos normales. El PRP puede tener una concentración rica o pobre en leucocitos, se piensa que la leucocitosis puede inhibir el crecimiento bacteriano y mejorar la cicatrización de los tejidos blandos. Pero se ha propuesto que la leucocitosis puede provocar una respuesta inflamatoria exagerada al estimular la liberación de interleucina (IL), IL1B, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y puede estimular la producción de especies reactivas de oxígeno, esta reacción puede ser más frecuente con un alto nivel de concentración de neutrófilos que de glóbulos blancos.^{37,38}

Existen diversos tipos de clasificación del PRP que se han creado con el transcurso de los años. La primera clasificación fue creada en el 2009 por Dohan Ehrefest en el que los clasificó en 4 familias principales basandose en su presencia o ausencia de glóbulos blancos y la arquitectura de la fibrina:

- PRP puro o PRP pobre en leucocitos.
- Leucocitos y PRP.
- Fibrina rica en plaquetas (PRF) puro o PRF pobre en leucocitos.
- Fibrina rica en leucocitos y PRF.^{32,39}

La segunda clasificación es la de PAW siendo esta una de las más usadas, creada por DeLong la cual se basa en:

- Concentración de plaquetas:
 - P1: Menor a 150000 plaq./ μ L.
 - P2: Menor a 750000 plaq./ μ L.
 - P2: 750 000 – 1 250 000 plaq./ μ L.
 - P3: Mayor a 1 250 000 plaq./ μ L.
- Método de activación.
- Cantidad de glóbulos blancos:
 - A: Mayor al nivel basal de leucocitos.
 - B: Mayor al nivel basal de leucocitos.
 - α : Mayor al nivel basal de neutrófilos.
 - β : Menor al nivel basal de neutrófilos.^{32,39}

La clasificación más utilizada y la más reciente es la de MARSPILL, esta clasificación toma en cuenta:

- El método de preparación si es manual o automático.
- El uso o la falta de un activador exógeno.
- La ausencia o presencia de la concentración de eritrocitos.
- La velocidad de centrifugación.
- Si se realiza un solo un ciclo o dos.
- La concentración de plaquetas.

- Si se utiliza o no la guía por imágenes para la correcta aplicación del PRP.
- La presencia o ausencia de leucocitos.
- Uso de activación de luz.³⁹⁻⁴¹

2.2. Método de obtención del PRP

El plasma rico en plaqueta se obtiene mediante extracción de un aproximado de 30 a 40 cc de sangre del propio paciente con una aguja calibre 18 o 22 para evitar traumatizar las plaquetas, esta se obtiene a menudo de la vena cubital mediana. Esta sangre autóloga se centrifuga con una centrifugación simple o doble, si es doble con 15 minutos de intervalo entre cada una, se debe realizar a una temperatura ambiente, con el tiempo y revoluciones por minuto según el instructivo del dispositivo que se utilice lo indique.

Al terminar la centrifugación este se separa en sus diversos componentes celulares y se sedimentan basándose en su densidad molecular, en el tubo se muestra tres capas básicas: La capa inferior contiene glóbulos rojos, la capa media contiene plasma rico en plaquetas y glóbulos blancos que también es conocida como la capa leucocitaria y la capa superior contiene plasma que se divide en tres subcapas de inferior a superior, siendo una rica en plaquetas seguida de una intermedia y la última pobre en plaquetas.^{32,34,37,38,42,43}

Previo a realizar el procedimiento se deben de tomar en cuenta factores principales que puede influir en la calidad del plasma rico en plaquetas:

- Las características de los pacientes: edad, sexo, consumo de AINES, estados nutricionales, comorbilidades.
- El Método de preparación del PRP: la cantidad de volumen de sangre que se tomará para la muestra, los pasos de centrifugación, las condiciones de almacenamiento y los medios de activación del PRP.⁴⁴

Para poder obtener el PRP este se puede realizar mediante dos técnicas abiertas donde se expone la muestra de sangre al ambiente y cerradas en los que se usan dispositivos médicos certificados:

- Técnica abierta: donde la muestra de sangre a procesar es expuesta al ambiente del área de trabajo en contacto directo con distintos materiales necesarios para su elaboración, como pipetas o tubos de recolección con citrato estériles.
- Técnica cerrada: en el que se usa dispositivos médicos comerciales certificados que deben de contar con el marcador (CE) cuentan con tubos al vacío con citrato de sodio en los que la sangre es recolectada con una jeringa que contiene anticoagulante, en estos no están expuestos al medio ambiente, se debe de contar con personal e instalaciones adecuadas para la extracción de sangre. En esta técnica se requiere pequeños volúmenes de sangre que se separa luego por centrifuga. Los protocolos para preparación son definidos por el fabricante de los dispositivos médicos.^{38,45}

Existen 16 tipos diferentes de dispositivos médicos para producción de PRP autólogo dentro de los cuales tenemos 5 principales: ACP, GPS III, Magellan, SmartPrep 2 y el PRGF Endoret.^{34,45}

- ACP Arthrex: en la producción del PRP al analizarlo se observa que el nivel de concentración de plaquetas es de 1 a 1.7 veces mayor al nivel basal. Se eliminan por completo los glóbulos rojos, el recuento de glóbulos blancos es casi nulo donde el nivel de neutrófilos es casi insignificante. Con aumento en el nivel de glucosa 4 a 6 veces su valor normal. Al obtenerse PRP pobre en leucocitos se recomienda para el tratamiento de la gonartrosis.
- GPS III, Magallanes, PRGF Endoret y Smartprep 2: el nivel de glóbulos rojos es casi nulo. La concentración de plaquetas es 3 y 6 mayor al nivel basal, el conteo de glóbulos blancos es 3 a 5 veces mayor que el nivel basal a expensas de neutrófilos y linfocitos exceptuando el Smartprep que tiene una media más baja de neutrófilos. El nivel de glucosa es de 4 a 6 veces su valor normal. Estos dispositivos se recomiendan para su uso principal en el tratamiento de tendinopatias.^{32,38}

Dependiendo del tipo de dispositivo elegido para la preparación del PRP se realizará de acuerdo con las instrucciones de cada fabricante cada uno incluyendo uno de los 3 dispositivos siguientes:

- Se obtiene la sangre con un tubo que contiene anticoagulante que puede ser citrato dextrosa ácida o solución de citrato de sodio, posteriormente este tubo se centrifuga en cualquier tipo de centrifuga.
- Con un dispositivo médico se recoge la sangre en un tubo que contiene anticoagulante y luego se centrifuga en cualquier tipo de centrifuga.
- Con un dispositivo médico se extrae la sangre en una jeringa que contenga anticoagulante, luego la sangre extraída se transfiere a un dispositivo secundario y se procesa con la centrífuga dada por el fabricante de la misma.³²

2.3. Función del PRP en el tratamiento de la gonartrosis

La reparación de los tejidos celulares es producida por varios procesos a nivel celular y molecular que se encuentran regulados por distintos tipos de proteínas, en la cuales las plaquetas tienen un papel fundamental. Posterior a la administración de PRP, la activación de las plaquetas en respuesta a una lesión activan los gránulos α que se unen a la membrana celular de las plaquetas y liberan sus proteínas secretoras que conforman las familias de las citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento principalmente.

En la Gonartrosis el PRP presenta una alta eficacia y beneficio, ya que su obtención y aislamiento es sencillo. Además el PRP carece de reacciones inmunológicas o transmisión de enfermedades. El PRP contiene una gran cantidad de plaquetas inactivadas o activadas previo a la administración que secretan una gran cantidad de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas que estimulan las células madre en el área de administración y secretan cantidad de factores de crecimiento citocinas antiinflamatorias adicionales que aumentan la producción de colágeno tipo II y matriz extracelular que ayudan a detener la destrucción del cartílago articular y a una leve regeneración.^{33, 35,45}

Factores de crecimiento principales de los gránulos α que actúan sobre los condrocitos:

- Factor de crecimiento transformante β (TGF- β):
 - Estimula la quimiotaxis de los fibroblastos.

- Aumenta la síntesis de fibronectina y de matriz extracelular (colágeno tipo II y proteoglicanos).
 - Estimula la mitogénesis endotelial, fibroblástica y osteoblástica.
 - Inhibe la resorción ósea y la formación de osteoclastos.
 - Necesario para la diferenciación de las células del estroma de la médula ósea al cartílago.
- Factor de crecimiento parecido a insulina – 1 (IGF-1):
 - Estimula el crecimiento de mioblastos y fibroblastos.
 - Activa la síntesis de collagenasa y prostaglandina E2 en fibroblastos.
 - Regula el metabolismo de cartílago articular a través del aumento de la síntesis de colágeno tipo II y matriz osteona.
 - Estimula el crecimiento del cartílago, la formación de la matriz ósea y la replicación de preosteoblastos y osteoclastos.
- Factor de crecimiento de fibroblastos – 2 (FGF-2):
 - Promueve la síntesis, la matriz y la epitelización del colágeno.
 - Responsable del crecimiento y diferenciación de fibroblastos, osteoblastos, células nerviosas, queratinocitos y condrocitos.
- Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF):
 - Incremento en la síntesis y de la secreción de colágeno.
 - Regula la secreción de collagenasa.
 - Regula la proliferación de células óseas.⁴⁵

Los factores de crecimiento son macromoléculas solubles implicadas en el crecimiento, la diferenciación y el fenotipo de varios tipos de células como los condrocitos. Estos tienen un mecanismo de acción tanto paracrino como autocrino y en algunas ocasiones endócrino. Los factores de crecimiento actúan sobre los receptores de membrana celular transmitiendo una señal en la célula receptora induciendo la secreción de agreganos, colágeno tipo II y proteoglucanos en los condrocitos. Los productos producidos por los condrocitos estimulan la proliferación de las

células sinoviales y células madre mesenquimales ocasionando una disminución de los efectos catabólicos producidos por las citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 y las metaloproteasas de matriz extracelular.⁴⁵

Normalmente en la gonartrosis hay un incremento de la IL-6, ciclooxigenasa 2 (COX-2), IL-1 β y TNF- α , siendo las últimas dos grandes citocinas proinflamatorias que estimulan la degradación del cartílago, también hay un aumento de la expresión de las metaloproteinasas (MMP) 3 y 13 y de las desintegrinas y metaloproteinasas con motivos de trombospondina 5 (ADAMTS-5) que inhiben la síntesis de los inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMP), y estos aumentan la síntesis y liberación de prostaglandina E2 que degrada aún más los tejidos articulares.

Además hay un decremento del TGF- β y de IL-4, IL-10 y IL-13, esto expone al cartílago a condiciones inflamatorias crónicas. Al utilizar el PRP como tratamiento paliativo en la gonartrosis se produce:³³

- Disminución del COX-2, IL-6.
- Disminución MMP13 y ADAMTS-5 dependiendo de dosis de PRP que se administre.
- Un incremento significativo de TGF- β en un 10 a 20% mayor.
- Incremento de las citocina antiinflamatorias IL-10, IL-4, IL-13.
- Aumento de significativo del TIMP 1 y 3 en un 10 a 20%.
- Disminuye la adipogénesis y el estímulo inflamatorio de la almohadilla infrapatelar (IFP).^{33,35}

El IFP se tiene como uno de los objetivos terapéuticos potencial para la gonartrosis porque puede suprimirse el proceso inflamatorio mediado por adipocitocinas y por consiguiente se puede estimular la formación neocartílago.³⁵

2.4. Indicaciones terapéuticas para utilizar el PRP en la gonartrosis

El PRP tiene como objetivo el disminuir la rapidez de la degradación articular, reparar el cartílago, aliviar los síntomas causado por la gonartrosis, además de retrasar la necesidad de una cirugía de reemplazo articular. Para que se pueda utilizar el PRP como tratamiento terapéutico en la gonartrosis se debe tomar en cuenta varios factores en cada paciente.^{46,47}

Criterios para la utilización de PRP en pacientes con gonartrosis:

- Pacientes con gonartrosis grado I, II y III en la escala radiológica de Kellgren Lawrence, ya que la de grado IV el PRP actúa reduciendo levemente el dolor y el tratamiento de elección en estos casos es la artroplastia total de rodilla.
- Si existe una ineficacia de otros tratamientos con antiinflamatorios esteroideos, AINES, ácido hialurónico, condroitín sulfato y glucocorticoides.
- El nivel de actividad física que realice el paciente.
- Si el paciente no se encuentra en sobrepeso.

La administración de PRP se encuentra contraindicada en pacientes con coagulopatias, infecciones articulares e infecciones sistémicas, tumor existente al rededor cerca de la rodilla y desordenes autoinmunes.⁴⁸

2.5. Técnica de administración de PRP en la gonartrosis

Luego de la centrifugación, separación y extracción del PRP este puede administrar en forma activa o inactiva:

- Activa: para activar el PRP se puede hacer con un método mecánico o químico. Según diversos estudios realizados se observan concentraciones más altas de factores de crecimiento después de la activación química con cloruro de calcio (CaCl_2) al 10%.^{34,37,47}
 - Mecánico: luego de la extracción del PRP guarda en un congelador, luego para la administración se activan las plaquetas al momento de la descongelación.
 - Químico: en donde al PRP se agrega trombina, gluconato de calcio o con 0.0425 ml de CaCl_2 al 10% por cada 1 ml de PRP, el CaCl_2 reacciona con el plasma aumentando la producción de trombina, luego la trombina activa las plaquetas provocando la desgranulación de los gránulos α , además de acelerar la respuesta de coagulación del PRP, ambas reacciones producen un aumento en la liberación de factores de crecimiento.^{45,47}

- Inactiva: aquí depende del contacto de las plaquetas con el colágeno intrínseco y la tromboplastina, luego de ser administradas estas se activan dentro del tejido conectivo.^{34,37}

Independiente del tipo de administración ya sea activo o inactivo se debe de tener en cuenta que los factores de crecimiento se secretan en un 70% a los 10 minutos posteriores a la activación y el 100% dentro de una hora posterior a la activación.^{34,37}

Se demostró que la dosis ideal para que el PRP tenga resultados funcionales y protección del cartílago articular de un desgaste mayor en la gonartrosis debe de ser 10 mil millones de plaquetas en un volumen de 8 ml.⁴⁹

Para la administración del PRP se debe contar con:

- Un espacio seguro y limpio.
- Equipo estéril para poder realizar la asepsia y antisepsia.
- Ultrasonido.
- Anestésico: Clorhidrato de lidocaína al 2%.

Para la administración se coloca al paciente en posición supina con la rodilla en extensión completa, se localiza la articulación de la rodilla, se realiza una previa asepsia y antisepsia, posterior a ello se administra el anestésico local, se prepara el PRP que se inyectará utilizando una aguja calibre 22, posterior a ello se inyecta el PRP en un abordaje pararotuliano lateral o supralateral ya que estos puntos de inserción no producen distensión o hinchazón, se le realizan ejercicios de flexión y extensión durante 20 segundos para lograr una adecuada distribución intraarticular del PRP. Se les da de alta en unos 15 a 20 minutos posteriores a la administración, con recomendaciones de reposo para limitar la carga de peso, usar compresas frías 3 a 4 veces al día durante 10 minutos por 72 horas.⁴⁹

Se les prescribe algún analgésico como tramadol 50 mg o paracetamol 1g por vía oral y se realiza seguimiento al mes, 3 y 6 meses para evaluar la efectividad del tratamiento. Este procedimiento puede realizarse también guiado por ultrasonido.^{15,43,47,50}

Posterior a la administración del PRP los pacientes son evaluados al mes, 3 meses y 6 meses utilizando las siguientes escalas:

- Escala analógica visual (EVA): la evaluación consta con números del 0 al 10, donde 0 significa que no experimenta dolor, 5 dolor moderado y 10 dolor insoportable.
- Índice de artritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC): cuestionario que evalúa dolor, rigidez y las funciones físicas de los pacientes con artrosis.
- Test Timed-Up and Go (TUG): se evalúa a los pacientes sentados con los pies en el suelo y los brazos apoyados a los lados de la silla, posterior a ellos se les pide que se pongan de pie sin usar los brazos, camine tres metros, den vuelta y se sienten nuevamente. Esto se realiza 3 veces y se toma el que tuvo mejor tiempo. Se evalúa el tiempo en que los pacientes se sientan de nuevo en la silla, categorizándolos como: <10 segundos = movimiento libre, 10 – 19 segundos = mayormente independiente, 20 – 29 segundos = movilidad variable, >30 segundos = movilidad reducida.⁴⁸

Con base en varias investigaciones, los resultados de las escalas evaluadas posterior a la administración del PRP fueron significativamente mejores que las puntuaciones previas a la inyección. Se tiene un beneficio máximo en el primer mes, seguido del tercer mes y habiendo una leve reducción de la efectividad a los seis meses, pero al comparar los resultados de los pacientes y control de los estudios sigue existiendo una diferencia notable a los seis meses y hasta los doce meses en pacientes con gonartrosis leve. En su mayoría se recomienda repetir la administración de PRP a los 6 meses para lograr un mayor alcance en su efectividad.^{15,47,48}

Además de una única dosis se puede administrar una segunda o tercera dosis con un intervalo de 2 semanas entre cada una, dependiendo del grado de gonartrosis que tenga el paciente. En el grado 3 con osteofitos múltiples, estrechamiento definido del espacio articular, esclerosis y deformidad ósea se recomienda 3 dosis con un intervalo de 2 semanas entre cada una, ya que mejora la movilidad y alivia mejor el dolor. En etapas avanzadas de la gonartrosis el PRP no tiene un efecto anabólico en los condrocitos, sino un efecto antiinflamatorio.^{15,43,47}

El PRP es un método sencillo el cual es fácil de obtener, al centrifugar, separa y extraer de la sangre autóloga del paciente, las células plaquetarias activas o inactivas. Existen varias clasificaciones y el más utilizado actualmente es el MARSPILL. Este tratamiento consiste en el uso de un concentrado de plaquetas el cual se infiltra en la articulación afectada para estimular la condrogénesis y mediante factores de crecimiento la producción de colágeno con la finalidad de regenerar el tejido cartilaginoso. En el siguiente capítulo se habla sobre el otro método de viscosuplementación utilizado, el cual es el Ácido Hialurónico (AH) y sus efectos en la gonartrosis.

Capítulo 3. Ácido hialurónico y gonartrosis

Sumario:

- Composición del Ácido hialurónico
- Ácido hialurónico en la función articular
- Indicaciones terapéuticas para utilizar el Ácido hialurónico en la gonartrosis
- Función del Ácido hialurónico en el tratamiento de la gonartrosis
- Técnica de administración de Ácido hialurónico en la gonartrosis

El ácido hialurónico (AH) es una molécula que se encuentra normalmente en el líquido sinovial proporcionándole propiedades viscoelásticas, funciona además como un amortiguador que absorbe impactos. La viscosuplementación con AH es un método terapéutico muy utilizado como tratamiento en la gonartrosis que disminuye los procesos inflamatorios que degradan el cartílago articular y le brinda al líquido sinovial nuevamente su viscoelasticidad. Es fundamental conocer los procesos por los cuales se obtiene el AH que se utiliza, los tipos y cuál es su función en la retención de la degradación del cartílago articular.

3.1. Composición del ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) también es conocido como hialuronano o hialuronato, este se aisló por primera vez en 1930 por Meyer y Palmer en el cuerpo vítreo del ojo bovino. El AH se puede encontrar en varias estructuras del cuerpo humano como en los ojos, cerebro, cordón umbilical, piel articulaciones y líquido sinovial. En el líquido sinovial por cada mililitro que contenga la articulación, hay una concentración de 2.5 a 4 mg de ácido hialurónico.^{51,52}

El AH es sintetizada en cadenas poliméricas por una proteína transmembrana llamada hialuronano sintasa (HAS) 1, 2 y 3 cada una de ellas sintetiza un AH de distinto peso molecular, estabilidad y afinidad por los sustratos.⁵³

- HAS 1: ácido hialurónico de 200 a 2,000 kDa.
- HAS 2: ácido hialurónico de 200 a 7,000 kDa.
- HAS 3: ácido hialurónico de 100 a 1,000 kDa.

Las cadenas de AH formadas por la HAS se pueden unir entre ellas por medio de hialoadherinas para formar moléculas de mayor peso, por lo que el AH es una molécula de alto peso molecular que varía entre 6,500 a 10,900 kilodalton (kDa). Se compone de secuencias moleculares de acetil-d-glucosamina y ácido-d-glucorónico unidos por enlaces β (1-4) y β (1-3). Se encuentra asociado a glucosaminoglicanos no proteicos, produciéndose en la membrana plasmática de los sinoviocitos, fibroblastos y condrocitos.⁵⁴⁻⁵⁶

Es un compuesto que atrae y retiene agua proporcionándole a la matriz extracelular como en los fibroblastos y condrocitos rigidez, esto se debe gracias a las subunidades de ácido hialurónico cargadas negativamente por grupos carboxilato. Gracias a su humedad, propiedades de viscoelasticidad y distintos pesos moleculares el AH se puede utilizar en áreas farmacéuticas, cosméticas y biomédicas.

En áreas biomédicas basado en su peso molecular, se utiliza AH de alto peso molecular y en procedimientos oftalmológicos, dermatológicos, ingeniería de tejidos, en traumatología y ortopedia y en sustancias que promuevan la angiogénesis e inhibición tumoral se utiliza AH de bajo peso molecular.^{51,52}

El AH se puede obtener mediante dos procedimientos principales:

- Extracción de tejido animal: el AH se obtiene de tejidos animales principalmente de las crestas de gallo, que tienen un peso molecular naturalmente alto. El AH que proviene de tejido animal tiene limitaciones:
 - Que puedan estar unidas a proteínas celulares como la hialuronidasa una proteína de unión específica de AH, que puede provocar una respuesta inmunitaria.
 - Riesgo potencial de contaminación con ácidos nucleicos, priones y virus que pueden transmitir enfermedades infecciosas.
 - La extracción es costosa, complicada y requiere tiempo.

- Producción bacteriana: se produce por fermentación de bacterias como el *Agrobacterium*, *Escherichia coli*, *Lactococcus*, *Bacillus subtilis*, en estas bacterias se identifican los genes que codifican la vía biosintética de AH para la producción del mismo. En la actualidad el *B. subtilis* es el principal gram positivo utilizado para crecer en fermentadores industriales y producción de AH porque este tiene una capacidad biosintética desarrollada, capacidad para producir una cantidad alta de AH y está libre de endotoxina y exotoxinas por lo que es segura para el organismo. Sus limitaciones principales son:
 - Su producción requiere tiempo.
 - La polidispersidad estrecha depende de las condiciones del cultivo porque el HA producido por medio de fermentación tiene una alta polidispersidad.⁵²

3.2. Ácido hialurónico en la función articular

El AH endógenos regula la regeneración de cartílago, principalmente cuando los tejidos precartilaginosos que se convierten en cartílago. El AH en líquido sinovial de las articulaciones que se sintetiza en los sinoviocitos es principalmente AH de alto peso molecular, lo que le confiere al líquido sinovial una función de actuar como amortiguador, absorción de impactos y lubricación, eliminador de radicales libres, permitir que el espacio articular no disminuya y reparación de cartílago. Tiene función en la, condroprotección, efectos antiinflamatorios y síntesis de proteoglicanos.

El AH producido por los condrocitos en el cartílago es representativo de la regeneración y daño articular, observándose que al estar afectados los condrocitos hay una menor producción del ácido hialurónico. Al haber alteración en la síntesis de AH, se degrada con mayor facilidad y no se genera uno nuevo. Aparecen en el líquido sinovial valores elevados de AH de bajo peso molecular, además se produce una reducción en su elasticidad, viscosidad y activando los procesos inflamatorios en la capa sinovial aumentando el daño de los tejidos articulares, principalmente el cartílago.^{53,54}

3.3. Indicaciones terapéuticas para utilizar el ácido hialurónico en la gonartrosis

El AH tiene como función especial tratar la gonartrosis en pacientes con:

- Gonartrosis grado I, II y III en la escala radiológica de Kellgren Lawrence. En el grado IV no brinda mayor beneficio, ni ayuda a prolongar la PTR, pero puede ser beneficioso si el procedimiento quirúrgico está contraindicado.
- Adultos sintomáticos con gonartrosis leve y moderada diagnosticada.
- Pacientes en los que han fracasado con otras terapias no farmacológicas o farmacológicas para la gonartrosis diagnosticada.
- Pacientes que tienen una respuesta incorrecta a otras terapias para la gonartrosis diagnosticada.
- En pacientes en quienes está contraindicado el uso de otros medicamentos para tratar la gonartrosis como los AINES en pacientes con úlcera péptica, riesgo de enfermedad cardiovascular, asma sensible a aspirina.
- En pacientes con gonartrosis y derrame articular. En ellos se debe primero aspirar el derrame con una aguja y técnica estéril, luego en la misma jeringa con la que se aspiró se administran los esteroides intraarticulares y de último el AH para que tengan mejores resultados.⁵⁷⁻⁵⁹

La viscosuplementación de AH está contraindicada en pacientes con artropatías inflamatorias y sobre todo en los pacientes que presenten alguna lesión cutánea superficial con signos de infección o que solo presenten alguna infección en la rodilla como celulitis. Los pacientes que hayan resuelto la infección se pueden utilizar el AH para tratar la gonartrosis. También está contraindicada en pacientes con trastornos de la coagulación, hipersensibilidad conocida al principio activo o a las proteínas procedentes de las crestas de gallo.

3.4. Función del ácido hialurónico en el tratamiento de la gonartrosis

El AH endógeno durante la gonartrosis se despolimeriza de un peso molecular alto (6,500 – 10,900 kDa) a un peso molecular más bajo (2700 – 4500 kDa) lo que produce una disminución en las propiedades viscoelásticas y mecánicas del líquido sinovial. Se reduce la vida media del AH de 20 horas a 11-12 horas. El AH tiene una función primordial de propiedades viscoelásticas en el líquido sinovial y en medida que avanza la degradación articular por la gonartrosis, los niveles de AH y la distribución dentro de la articulación disminuyen, terminan en una degradación articular y aumentando el dolor articular.^{54,60,61}

Para el tratamiento de gonartrosis, la viscosuplementación de AH es una alternativa más segura que los AINE, esteroides y opioides. La viscosuplementación se define como la administración intraarticular de AH para mantener la lubricación e incrementar las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial, este se ha utilizado como tratamiento de la gonartrosis desde 1997. La administración de AH en el líquido sinovial de la articulación de la rodilla permanece en ella por un tiempo de 2 a 3 días y tiene efectos prolongados de hasta 6 meses produciendo una síntesis de proteoglicanos y/o glicosaminoglicanos, provocando efectos antiinflamatorios, reduce la motilidad de los linfocitos, mantenimiento de la viscoelasticidad, mantiene el grosor, el área y la suavidad de la superficie del cartílago, pero no reemplaza por completo todas las propiedades que tiene el AH endógeno en el líquido sinovial.^{55,60,62}

El ácido hialurónico tiene un peso molecular variado y tiene una función importante en la regulación del comportamiento celular:

- AH de bajo peso molecular:
 - Induce una proliferación celular y provoca una mayor respuesta proinflamatoria aumentando la producción de FNT-, IL-6.
 - Aumento del COX-2 y PGE2.
 - Provoca relación directa con los macrófagos iniciando una liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como el óxido nítrico (NO) e iniciando el proceso de inflamación en la cicatrización.
- AH de alto peso molecular:
 - Induce una respuesta antiinflamatoria.
 - Detiene la formación de cicatrices.
 - Suprime el COX-2 y PGE-2.
 - Las soluciones de AH son altamente viscosas.^{51,53}

Al realizar la viscosuplementación con AH principalmente de alto peso molecular, este se une a su principal receptor CD44 e induce la proteína de quinasa fosfatasa (MKP)-1 el cual inhibe la IL 1 β , provocando una disminución en la síntesis de MMP 1, 2, 3, 9 y 13. Al inhibir estas MMP y de las especies reactivas de oxígeno como el óxido nítrico que se encuentran dentro de la

membrana sinovial que aumentan la apoptosis de los condrocitos, se logra impedir la actividad catabólica del cartílago articular. Se produce una condroprotección al inhibir la producción de varios ADAMTS.^{61,63,64}

La sobre expresión de la prostaglandina E2 y disminución de la proteína de choque térmico 70 (Hsp70) tienen cambios importantes al administrar AH porque hay una disminución de la síntesis de PGE2 y un aumento de la Hsp70 que proporcionan un beneficio a través de la reducción de la apoptosis de los condrocitos.⁶¹

En la gonartrosis las síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos disminuyen considerablemente al aumentar la gravedad de la gonartrosis, al administrar AH aumenta la producción de agregano, siendo este el principal proteoglicano del cartílago articular, que se moviliza hacia la matriz de condrocitos protegiéndolos de la degradación y fortaleciéndolos.⁶¹

La viscosuplementación con AH tiene efectos antiinflamatorios al unirse con el CD44, los receptores TOLL (TLR) 2 y 4 y el ICAM-1, provocando una disminución de los mediadores proinflamatorios $TNF\alpha$, PGE2, IL-8 e IL-6, siendo esta última una citocina regulada por el factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (Nf-kB) que disminuye al unirse con el ICAM-1 que es un receptor de superficie para el AH.^{61,63,64}

El AH demuestra efectos analgésicos al disminuir la sensibilidad mecánica de los canales iónicos activados por estiramiento donde el AH de alto peso molecular tiene mayor efecto que el de bajo peso molecular.^{61,63}

El AH retarda la progresión de la degeneración del cartílago articular y se plantea que puede retardar la prótesis total de rodilla (PTR) en pacientes con gonartrosis moderada a severa sintomática en 1.6 a 2.7 años.⁵⁶

Una reacción adversa principal de la viscosuplementación de AH en la gonartrosis es dolor transitorio en el lugar de la inyección, seguido de una sinovitis aguda que puede ocurrir a los pocos minutos de la administración. En tercer lugar, la administración repetida puede causar inflamación granulomatosa. Estos efectos se dan principalmente en el AH que proviene de origen aviar.⁵⁹

3.5. Técnica de administración de ácido hialurónico en la gonartrosis

Las técnicas de administración de AH tienen como objetivo aumentar el nivel de concentración de AH y sus características de peso molecular para evitar la degradación del cartílago. El AH se puede administrar por vía:⁵⁴

3.5.1. Inyección local:

Existen diversas preparaciones de AH inyectable para uso clínico que se mencionan en el, cada uno de ellos se encuentra aprobado por la FDA. Cada producto tiene sus propias características:

- La fuente de obtención: Animal (crestas de gallo) o bacteriana.
- El peso molecular: 500 a 6000 kDa.
- La distribución del peso molecular.
- La estructura molecular: lineal, reticulada o ambas.
- Concentración: 0.8 a 30 mg.
- Volumen de inyección: 0.5 a 6 ml.
- 1 a 5 dosis con intervalos de 1 semana dependiendo del tipo de AH que se utilice para la viscosuplementación.^{55,60}

Para la viscosuplementación con AH se necesita:

- Equipo estéril para realizar la asepsia y antisepsia.
- AH del peso molecular necesario para el paciente.
- Aguja hipodérmica calibre 20 o 22.
- Anestésico: Clorhidrato de lidocaína al 2%.⁵⁶

Se coloca al paciente en decúbito supino con la rodilla en extensión, se realiza previa asepsia y antisepsia con gluconato de clorhexidina, posterior a ello se infiltra con Clorhidrato de lidocaína al 2% en la región superior lateral de la rodilla en el espacio articular. Se extrae la jeringa manteniendo la aguja en posición y coloca el AH precargado y se infiltra. Al terminar con el procedimiento se realiza flexión y extensión de la rodilla infiltrada para que se pueda esparcir por todo el espacio articular el AH. Se deja en reposo por 15 a 20 posterior a la administración y se

da egreso con indicación de reposo relativo, analgesia con paracetamol 1g vía oral y frío local por 48 horas.^{56,60,65}

Posterior a la aplicación de AH se evalúa a los pacientes con las escalas EVA y WOMAC al mes, dos meses, cuatro y seis meses. La mayor parte de AH que se administra permanece en la articulación por varios días manteniendo su efecto terapéutico hasta seis meses o más, este estimula la producción endógena de AH adicional por los sinoviocitos humanos.^{57,61}

En la gonartrosis una mayor cantidad de infiltraciones con AH, prolonga el tiempo de requerimiento de PTR. Las preparaciones de ácido hialurónico aprobadas por la FDA varían en su cantidad de inyecciones administradas porque pueden administrarse de 2 a 5 inyecciones con una semana de por medio entre cada una.

Las inyecciones que requieren más de una dosis ofrecen un mayor beneficio al proveer una mayor eficacia y efectividad aliviando el dolor. Además, una mayor duración y mayor educación orientando sobre el tratamiento de la gonartrosis y sus cuidados, en comparación con las inyecciones que solo requieren de una dosis y una única visita al consultorio, menos pinchazos, menor riesgo de infección, menos dolor y menos costo monetario para el paciente.

Los Hialuronatos más usados aprobados por la FDA, según su dosis y número de administración:

- Hyalgan, Fidia Pharma: inyección semanal de 20 mg, para un total de 5 inyecciones.
- Supartz, Bioventus: inyección semanal de 10 mg, para un total de 5 inyecciones.
- Synvisc one, Sanofi-Aventis: solo una inyección de 48 mg.
- Gel-Syn: inyección semanal de 17 mg, para un total de 3 inyecciones.

Se recomienda a los pacientes que tengan una mejoría y buena evolución que se repita el esquema después de un periodo de 6 a 8 meses para obtener mejores resultados. La mayoría de los pacientes con gonartrosis pueden beneficiarse del AH exógeno y lograr buenos resultados hasta por 2 años.^{56,66,67}

3.5.2. Vía oral:

El AH oral al igual que el inyectable proviene de origen animal o fermentación bacteriana y se puede administrar en distinto peso molecular. Se evidencia que el AH de alto o bajo peso molecular tienen efectos beneficiarios para los pacientes con daño articular. Dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo realizados en el 2015 y el 2021 en Estados Unidos y Taiwán, Republica de China respectivamente, muestran que el AH tanto de alto o bajo peso molecular en suspensión líquida administrada por un mes con respuesta beneficiosa a las dos semanas se observa mejoría en pacientes con gonartrosis aumentado la funcionalidad articular y aliviando el dolor, pero con la diferencia de que el AH de bajo peso molecular tiene mayores efectos proinflamatorios y teniendo menor eficacia que el de alto peso molecular.^{68,69}

La diferencia actual de la administración oral de AH con la viscosuplementación es el beneficio que tienen en el grado del daño articular de pacientes con gonartrosis, ya que ambos estudios mostraron que la administración por vía oral tiene mejores resultados en pacientes con un grado leve de gonartrosis más no en pacientes con grados moderados o avanzados.^{68,69}

La administración por vía oral puede proporcionar una alternativa a la viscosuplementación con AH. Se ha demostrado que la combinación de la administración por vía oral e inyectable puede prolongar los beneficios del AH en la articulación de la rodilla y eso reduciría la frecuencia de inyecciones que se deban administrar.^{55,60}

El AH es un método que puede producirse de origen animal o bacteriana y al igual que el PRP esta se administra como infiltración en la articulación afectada. Posee varias funciones, de las cuales se destacan la absorción de impactos, lubricación y como amortiguador. Las propiedades que tiene ayudan a reparar el cartílago articular, eliminar radicales libres, con efectos antiinflamatorios, síntesis de proteoglicanos y condroprotección. En el siguiente capítulo se abordan las ventajas y desventajas del PRP frente al AH.

Capítulo 4. Ventajas y desventajas del plasma rico en plaquetas frente al ácido hialurónico

Sumario:

- Ventajas del plasma rico en plaquetas ante el ácido hialurónico
- Desventajas del plasma rico en plaquetas frente el ácido hialurónico

El plasma rico en plaquetas y el ácido hialurónico son dos tratamientos no quirúrgicos que aportan un gran beneficio a los pacientes con gonartrosis. El PRP tiene como función adicional al AH el de promover la regeneración articular, pero este puede tener un mayor costo que la viscosuplementación con AH, por lo que es importante describir cuales son las ventajas y desventajas que pueda tener el PRP sobre el AH.

4.1. Ventajas del plasma rico en plaquetas ante el ácido hialurónico

El PRP al ser una mezcla autóloga del paciente, formado por concentraciones elevadas de plaquetas, factores de crecimiento y componentes bioactivos como resultado de la centrifugación sanguínea, se ha demostrado que promueve el reclutamiento, proliferación y angiogénesis celular, así como una reducción de reguladores proinflamatorios. También una respuesta positiva sobre la proliferación de células madre mesénquimales y condrogénesis. Al ser proveniente de una recolección sanguínea propia, es un método económico y sencillo de obtener después de centrifugar la sangre. Estos efectos al ser combinados son una opción potencial para el tratamiento de la gonartrosis, sobretodo como agente analgésico primario. Existen metaanálisis, que defienden el tratamiento con PRP como un procedimiento seguro, con disponibilidad y relativamente fácil debido a su preparación simple y rápida, así como lo mínimamente invasivo mediante una inyección intraarticular. Los efectos adversos se reducen con mínimos riesgos de reactividad al contener proteínas propias del paciente y las moléculas inactivas se pueden manipular y concentrar para lograr la dosis deseada, eliminando interacciones medicamentosas.^{5,7,70,71}

Al utilizar PRP se alivia los síntomas de dolor y mejoran la funcionalidad articular, sobretodo como tratamiento para la OA leve en comparación con AH o placebo según revisiones

sistémicas y Ensayos Controlados Aleatorios (ECA). Los resultados positivos aparentemente duran más y son superiores en comparación con terapias de inyección intramuscular.^{7,8}

Se recomienda la utilización de PRP como una opción de tratamiento en todas las etapas de la gonartrosis, ya que según metaanálisis comparado con otros medios terapéuticos o placebos, el PRP tiene una mayor reducción del dolor, mejora de síntomas y calidad de vida. Aunque el alivio sintomático con mayor beneficio durante un máximo de 12 meses se evidencia en pacientes con cambios degenerativos tempranos de la rodilla.^{70,71}

Se reporta mejores resultados de dolor después de 3 meses con un mayor efecto en grados más bajos de gonartrosis. En grados moderados la funcionalidad y el dolor mejoran con un mínimo de dos infiltraciones. Y en etapas tardías, solo requieren una sola infiltración intraarticular para proporcionar un alivio efectivo del dolor.^{15,70,71}

Estudios que comparan inyecciones de PRP, AH de bajo peso molecular y AH de alto peso molecular concluyen que las infiltraciones de PRP autólogas tienen eficacia más prolongada y se ven mejores resultados reduciendo la rigidez y aumentando la actividad física a los 6 meses en pacientes más jóvenes y más activos que poseen un bajo grado de degeneración cartilaginosa.²

4.2. Desventajas del plasma rico en plaquetas frente el ácido hialurónico

Se tiene información sobre el uso de PRP en ramas de la medicina como odontología, dermatología, oftalmología por nombrar algunos, pero su uso en OA es relativamente reciente. Actualmente las conclusiones a las que se ha llegado sobre el PRP basados en un número pequeño de Ensayos Controlados Aleatorios (ECA) y es difícil interpretarlas de manera correcta debido a la metodología empleada (cuestionables cegamientos, falta de ocultación de la asignación, informes selectivos, tamaños de muestra pequeños y análisis estadísticos inapropiados) y considerable heterogeneidad entre los estudios en términos de población de pacientes, medidas de resultados y regímenes de PRP.^{8,71,72}

Sobre el PRP como tal es un problema debido a las variaciones de preparación de PRP entre estudios que afectan la actividad biológica de PRP y resultados potenciales para los pacientes. Esto puede influir en los efectos a largo plazo del PRP, ya que no está del todo claro debido a que los ECA se limitan a seguimientos de 12 meses o menos. ECA que comparan PRP

con AH la mayoría de estudios informaron mejoras significativamente mayores en los resultados clínicos con PRP, estos beneficios se observan hasta los 12 meses de seguimiento, aunque parece declinar con el tiempo. Por lo que se piensa que es posible que el PRP tenga diferentes efectos dependiendo de las características propias del paciente. Se debe tener claro que la mayoría de ensayos de PRP se han comparado con AH, pero el AH en sí mismo es controvertido, por lo que sería más importante comparar el PRP con otros más aceptados, tratamientos comúnmente utilizados en el manejo de OA como ejercicio y analgésicos.⁷⁰⁻⁷³

Un ECA reveló que el PRP no proporciona una mejoría clínica general mejor que la AH en términos de mejora de la función de los síntomas en diferentes puntos de seguimiento o en términos de duración de efecto. Los estudios utilizan diferentes escalas clínicas e índices para medir el impacto y efecto del tratamiento. Sin embargo, los estudios son muy heterogéneos en cuanto a numerosas variables, como el tipo de paciente tratado, grado de afección osteoartrosica, método de obtención de sangre y preparación, así como conservación del PRP, concentración de plaquetas empleadas, uso o no de anticoagulantes y sustancias activadoras de plaquetas, presencia o ausencia de leucocitos. Numero de infiltraciones realizadas, intervalo de tiempo entre cada una y el tiempo de seguimiento y evaluación de los pacientes. Los estudios apuntan que pacientes de menor edad, menor índice de masa corporal (IMC) y menor grado de lesión condral por lógico que parezca muestran mejores resultados. Por lo que parece tener un mejor efecto si se aplica de manera preventiva, antes de que el desgaste del cartílago sea irreversible y casos severos cuya única medida es el reemplazo protésico articular. Por lo que no se puede negar que aún faltan ensayos de alta calidad y a largo plazo que respalden los resultados a corto plazo encontrados.^{5,8,9,71,72}

En lo que respecta al costo un estudio publicado en Francia por la Revista Internacional de Reumatología Clínica muestra que el PRP tiende a ser más caro ya que requiere de un dispositivo médico para poderlo producir, además del costo de la aplicación de inyecciones y la cantidad de inyecciones. El tiempo que necesita el PRP desde su preparación que se realiza el mismo día que el de la aplicación es mayor que el del AH que solo necesita el tiempo de aplicación. Pero en lo que respecta a costo-beneficio se observa que es mucho mayor en el PRP que en el AH, porque este tiene mayores beneficios y un mayor tiempo de efectividad.⁷⁴

Las ventajas del PRP sobre el AH son superiores. Las características y propiedades que posee el PRP superan a las infiltraciones de AH de bajo peso molecular y alto peso molecular, así como la duración de los efectos beneficiosos. La única desventaja del PRP, es la falta de ensayos controlados aleatorizados y estudios homogéneos que utilicen el concentrado de plaquetas. Así como la falta de seguimientos de casos a largo plazo. A continuación, se presenta el capítulo donde se analiza el uso de PRP sobre el AH.

Capítulo 5. Análisis

Hoy en día según la OMS la gonartrosis es una enfermedad multifactorial causante frecuente de dolor e incapacidad funcional en el ser humano. Al ser una enfermedad crónica y degenerativa del funcionamiento osteomuscular, la reparación fallida del daño articular representa una enfermedad en toda la articulación. Los síntomas y signos que se describen de mayor importancia son el dolor, rigidez, disminución del movimiento de la articulación y debilidad muscular.^{5,9,17}

Es importante conocer fisiopatológicamente como se da la degradación articular para poder analizar la relevancia que tienen los nuevos tratamientos no quirúrgicos que ayudan a retener la degradación articular actuando directamente en los procesos fisiopatológicos, además saber cuál es el que tiene mayor efectividad y beneficios para los pacientes.

Como se ha descrito en la literatura actual el tratamiento de gonartrosis puede necesitar un tratamiento combinado farmacológico y no farmacológico. El tratamiento no farmacológico tiene un enfoque de prevención mediante la actividad física, educativa, detección y tratamiento de comorbilidades. Mientras que el farmacológico se dirige a la analgesia y prevención de síntomas. Es evidente que los tratamientos actuales solo reducen los síntomas y retrasan la progresión de la enfermedad en la artrosis de rodilla. Sin embargo, actualmente no existen fármacos que detengan o reviertan el daño existente. Existen estudios que investigan tratamientos que proporcionen tanto beneficio sintomático como estructural y a la vez sean procedimientos poco invasivos con menos efectos adversos que los tratamientos convencionales. Durante la última década, hay un interés creciente en la utilización de factores de crecimiento autólogos proporcionados por el plasma rico en plaquetas y la viscosuplementación con ácido hialurónico exógeno.^{7,20}

Se conoce que el PRP que es un tratamiento que se prepara a partir de sangre autóloga, la cual se centrifuga y se obtiene una concentración de plaquetas altamente elevada al menos 5 veces más que la concentración normal. En varios estudios se observa que el mecanismo de acción al administrar el PRP las plaquetas se desgranulan y liberan factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias, las cuales promueven la remodelación tisular y enlentece el proceso catabólico del cartílago que producen las citocinas proinflamatorias. Mientras que el AH que es una molécula que se encuentra principalmente en el líquido sinovial articular. Esta molécula actúa en las articulaciones como lubricante durante el estrés cizallante y como un amortiguador durante

la compresión. Al realizar la viscosuplementación con AH este tiene funciones proinflamatorias y antiinflamatorias dependiendo del peso molecular de las cadenas de AH. Los estudios muestran que se prefiere el uso de AH de alto peso molecular para tratar la gonartrosis debido a que tiene mayores efectos antiinflamatorios y antiangiogénicos, mientras que el AH de bajo peso molecular es proinflamatorio, inmunoestimulante y proangiogénico.^{6,75,76}

En cuanto a los efectos adversos, ninguno de los dos tratamientos muestra efectos de gran importancia o que puedan poner en peligro la vida. Ambos tienen la posibilidad de provocar dolor, eritema, hinchazón que duren de 1 a 2 días los cuales se pueden tratar con reposo, hielo y analgésicos orales. Los efectos más graves que se pueden presentar en ambos métodos, pero principalmente en el AH provocando una reacción pseudo séptica, reacciones granulomatosas y pseudogota. Además, el AH de origen de las crestas de los gallos tiende en poca frecuencia a provocar reacciones alérgicas. Un metaanálisis reciente realizado en el 2020 por el Hospital Universitario de Jiangsu, China compara la eficacia del plasma rico en plaquetas y ácido hialurónico en pacientes con gonartrosis y se comparan 13 estudios de los cuales 1281 pacientes presentaron leves efectos adversos, además se hace mención que no hay una mayor diferencia significativa entre los efectos adversos del PRP y el AH.^{8,35,59}

En los últimos años las investigaciones sobre la comprensión del mecanismo de acción del PRP han progresado, mediante ensayos clínicos de la eficacia del PRP para cambiar los biomarcadores de la gonartrosis e inducir la respuesta regenerativa. Aunque los estudios in vitro han concluido en controversia, ya que algunos estudios afirman que el PRP no ejerce efecto antiinflamatorio sobre los condrocitos en los modelos de inflamación in vitro según estudios del 2020 como el de Rikkers et al publicado en Holanda. Otros aseguran que existe un estímulo proliferativo de condrocitos, migración y diferenciación condrogénica de las células progenitoras mesenquimatosas subcondrales humanas como lo hizo Krüger en un estudio publicado en Berlín en el 2013 donde utiliza PRP humano en un modelo in vitro donde concluye que el PRP es una opción terapéutica para la regeneración articular. Pero es evidente que el cultivo in vitro no refleja las condiciones homeostáticas in vivo y estos resultados difícilmente pueden traducirse en la práctica clínica de manera similar, dando lugar a resultados contradictorios en investigaciones in vitro y en casos clínicos.^{35,77,78}

Al revisar varios artículos se observa que ambos tratamientos se administran en un abordaje pararrotiliano lateral o supralateral y con los mismos procesos de asepsia y antisepsia. Se expone que las diferencias que mostraban un tratamiento con el otro eran que el PRP se

administra de 1 a 3 dosis con un intervalo de dos semanas entre cada una comparado con la viscosuplementación con AH se pueden administrar de 1 a 5 dosis el cual depende de la marca de AH que se utilice y esta es administrada con un intervalo de una semana entre cada dosis. El AH a diferencia del PRP puede administrarse por vía oral además de la viscosuplementación favoreciendo la facilidad de administración en pacientes con dificultad para realizar el procedimiento o en pacientes con contraindicaciones que presenten alguna alteración en la rodilla como una infección local.^{43,49}

Se evidencia que el uso del PRP ha aumentado en los últimos años con evidencia de una eficacia mejorada de PRP para el tratamiento del dolor, funcionalidad articular y resultados positivos en comparación con AH o placebo. Al evaluar varios estudios como los metaanálisis donde tratan de relacionar la eficacia del PRP sobre el AH mediante las escalas Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC), la escala International Knee Documentation (IKDC), la escala Visual Analog Scale (VAS), puntaje EQ-VAS y el puntaje Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). De estos metaanálisis se puede mencionar que en el tercer mes de evaluación en ambos tratamientos tienen una efectividad similar en el dolor, rigidez y función, pero se muestra un mayor beneficio del PRP sobre el AH en el sexto y doceavo mes de evaluación. Se concluye al comparar ambos métodos que los efectos respecto al alivio de dolor, funcionalidad articular son similares a los 6 meses, sin embargo, a los 12 meses el PRP está asociado a un alivio de dolor significativamente mayor y mejoría funcional. Así como también al ser comparado con solución salina, existe una mayor eficacia con el PRP aliviando el dolor y mejorando funcionalidad tanto a los 6 como a los 12 meses.^{8,10}

Luego de la revisión de varios estudios se pone en manifiesto la duración del tratamiento y número de infiltraciones necesarias para el tratamiento de la gonartrosis. Así como varios ensayos controlados aleatorizados publicados en el 2015, 2019 y el 2020 por la *Academia Mexicana de Cirugía*, la *World Journal of Orthopedics* y la *Experimental Biomedical Research*, respectivamente. En ellas se comparó la eficacia del número de dosis de plasma rico en plaquetas entre el número de dosis de ácido hialurónico. Los resultados mostraron que las puntuaciones medias para todos los parámetros de dolor en las escalas WOMAC y VAS disminuyeron significativamente por igual desde el inicio hasta las 4 semanas para los grupos de estudio a quienes se les administró un diferente número de dosis de AH o PRP. Además, se concluyó que la tasa de respuesta después de una dosis única de PRP fue del 85.7% y del AH fue de 0% durante las 12 semanas de seguimiento que se les realizaron a todos los grupos. Esto nos hace

ver que 2 o 3 inyecciones de PRP son más efectivas que una sola y que el PRP tiene mayor duración en su efectividad comparado con el AH.^{35,45,79,80}

Conclusiones

El uso del plasma rico en plaquetas tiene mejores resultados y mejor eficacia en el tratamiento del dolor y funcionalidad en comparación con la viscosuplementación con ácido hialurónico para pacientes con gonartrosis, esto basado en las escalas WOMAC, IKDC, VAS, EQ-VAS y KOOS mediante un seguimiento de casos. Concluyendo que su uso, proporciona al menos 12 meses de actividades de la vida diaria sin dolor y mayor funcionalidad. Con mejores resultados de dolor después de 3 meses, 6 meses y un alivio sintomático durante un máximo de 12 meses al ser comparados con infiltración con AH de bajo peso y alto peso molecular. Basándose en datos de ECA pequeños y con seguimientos no mayores a los 12 meses.

El PRP es un método económico y sencillo de obtener, mínimamente invasivo que al mismo tiempo posee pocos efectos adversos a corto y largo plazo comparados con el ácido hialurónico. El tratamiento es un procedimiento seguro, con disponibilidad y preparación relativamente fácil y rápida. No obstante, al ser un tratamiento relativamente reciente en el campo de la ortopedia, se necesita definir de manera precisa su efectividad debido a la heterogeneidad y discrepancia entre estudios.

En el tratamiento de la gonartrosis, el mecanismo de del PRP tiene como función adicional liberar una gran cantidad de factores de crecimiento que estimulen las células madre, aumenten la producción de colágeno tipo II y la regeneración articular. Esto lo diferencia al lograr un estímulo proliferativo de condrocitos, migración y diferenciación condrogénica de las células comparadas al ácido hialurónico.

El PRP puede ser utilizado en pacientes con estadios bajos de gonartrosis (grado I, II), con contraindicaciones quirúrgicas y en aquellos con un índice de masa corporal normal y buena actividad física. Criterios basados en pequeños números de ECA que indican utilizar el PRP como tratamiento alternativo en la gonartrosis.

Recomendaciones

A los centros de investigación y comunidad científica, realizar revisiones que incluyan estudios con alta calidad de evidencia que permitan fehacientemente determinar la utilidad del plasma rico en plaquetas en el manejo de la gonartrosis.

A los centros de investigación y comunidad científica, realizar estudios experimentales que utilicen el plasma rico en plaquetas y el ácido hialurónico como tratamiento sinérgico en gonartrosis.

Al departamento de traumatología y ortopedia de los hospitales escuelas, incluir al PRP, como terapia coadyuvante en los tratamientos tradicionales de pacientes con gonartrosis grado I y II para potenciar los beneficios que este produce.

Referencias bibliográficas

1. Edd SN, Omoumi P, Andriacchi TP, Jolles BM, Favre J. Modeling knee osteoarthritis pathophysiology using an integrated joint system (IJS): a systematic review of relationships among cartilage thickness, gait mechanics, and subchondral bone mineral density. *Osteoarthr Cartil* [en línea]. 2018 Jul [citado 5 Jun 2021]; 1425–37. doi: 10.1016/j.joca.2018.06.017
2. Saborido CM. Guías y recomendación sobre el uso de viscosuplemento en el paciente con artrosis de rodilla. *J Cartil Dis* [en línea]. 2018 [citado 1 Jun 2021]; 6:10–3. Disponible en: https://synvisc.es/wp-content/uploads/2020/11/cartilage_disease_num6.pdf
3. Morales C, Pérez E, Galindo A. Osteoartrosis de rodilla. Tratamiento con plasma rico en plaquetas. Reporte de 29 casos. *Revista médica Gt (Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala)* [en línea]. 2019 [citado 18 Jun 2021];158(1):45–6. Disponible en: <https://revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/124/105>
4. Rodríguez R, Alberteris A, Benitez E. Artrosis de rodilla y obesidad. *Ciencias Basicas Biomed Cibamanz* [en línea]. 2020 [citado 29 Mayo 2021];1–10. Disponible en: <http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/view/404/208>
5. Lisón Almagro AJ, León Muñoz VJ. Plasma rico en plaquetas y cartílago articular de la rodilla. ¿Qué evidencias tenemos? *J Cartil Dis* [en línea]. 2019 [citado 1 Jun 2021];7:4–12. Disponible en: <https://synvisc.es/numero-7/>
6. Alvarez-López A, Fuentes-Véjar R, Soto-Carrasco SR, Nguyen-Pham T, García-Lorenzo Y de la C. Cartílago y gonartrosis. *Rev Arch Med Camagüey* [en línea]. 2019 [citado 29 Mayo 2021];23(6):802–13. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552019000600802&lng=es
7. Salas Fernández C. Ventajas de la viscosuplementación en etapas tempranas de la osteoartritis. *J Cartil Dis* [en línea]. 2019 [citado 1 Jun 2021];7:4–12. Disponible en: <https://synvisc.es/numero-7/>

8. Tang JZ, Nie MJ, Zhao JZ, Zhang GC, Zhang Q, Wang B. Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *J Orthop Surg Res* [en línea]. 2020 Sep [citado 13 Jun 2021];15(1):1–15. doi: 10.1186/s13018-020-01919-9
9. Han YH, Huang HT, Pan JK, Lin JT, Zeng LF, Liang GH, et al. Comparison of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (China)* [en línea]. 2018 Nov [citado 12 Jun 2021];97(44):10–3. doi: 10.1097/MD.00000000000013049
10. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* [en línea]. 2017 Dec [citado 11 Jun 2021];33(3):659-670.e1. doi: 10.1016/j.arthro.2016.09.024
11. O`Connell B, Wragg N, Wilson S. The use of PRP injections in the management of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* [en línea]. 2019 Feb [citado 11 Jun 2021];376(1):143–52. doi: 10.1007/s00441-019-02996-x
12. Munar Sandström A. Tratamiento de la gonartrosis con células mesenquimales troncales estudio comparativo con P-PRP [tesis doctoral en línea]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, Facultat de Medicina; 2016 [citado 1 Jun 2021]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_400383/asm1de1.pdf
13. Jang S, Lee K, Ju JH. Recent updates of diagnosis, pathophysiology, and treatment on osteoarthritis of the knee. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2021 Mar [citado 4 Jul 2021];22(2619):1–15. doi: 10.3390/ijms22052619
14. Espinosa R, Alcántar J, Arce CA, Chávez LM, Esquivel JA, Gutiérrez JJ, et al. Reunión multidisciplinaria de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la osteoartritis. Actualización basada en evidencias. *Med Int Méx* [en línea]. 2018 Mayo [citado 1 Jun 2021];34(3):443–76. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n3/0186-4866-mim-34-03-443.pdf>

15. Saqlain HAU, Hussain SS, Keerio NH, Qureshi MA, Valecha NK, Noor SS. Effect of Platelet Rich Plasma injection effect on knee osteoarthritis in elderly: Single dose versus double dose randomized clinical trial. *J Pharm Res Int* [en línea]. 2021 Mar [citado 3 Jun 2021];33(6):84–9. doi: 10.9734 / jpri / 2021 / v33i631191
16. Palazon MA. Estudio de la terapia con plasma rico en factores de crecimiento en patología condral de rodilla [tesis Doctoral en línea]. Murcia: Universidad de Murcia. Facultad de Medicina; 2019 [citado 1 Jun 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/76821>
17. Miranda C. Prevalencia de gonartrosis y factores asociados en los pacientes militares activos y civiles que asistieron a la consulta externa en el Centro de Especialidades del Cuerpo de Infantería de Marina en el año 2018. [tesis Licenciatura en Terapia Fisica en línea]. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Facultad de Ciencias Medicas; 2019 [citado 1 Jun 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/12630/1/T-UCSG-PRE-MED-TERA-185.pdf>
18. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med* [en línea]. 2016 Jan [citado 7 Jun 2021];59(3):134–8. doi: 10.1016/j.rehab.2016.01.006
19. Chavez J, Parra M, Cucho J, Gallegos V, Pecho L. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y manejo de pacientes con Osteoartritis. Guía en Versión Extensa [en línea]. Perú: IETSI 2018 [citado 29 Mar 2021]. Vol 14. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_Osteoartritis_v_extensa.pdf
20. Solomon C. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 Jan [citado 10 Jul 2021];27:372–3. doi: 10.1056/NEJMcp1903768
21. Huamán Manayalle OD. Grados radiologicos de la gonartrosis diagnosticado por rayos-x en el hospital de la Solidaridad-Comas, 2017 [tesis Licenciatura en Tecnologia Medica en la Especialidad de Radiologia en línea]. Lima, Peru: Universidad Nacional Federico Villarreal, Facultad de Tecnologia Medica; 2019 [citado 18 Jun 2021]. Disponible en: <http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/3090>

22. Vedia D, Limachi L. Prevalencia de artrosis radiológica en pacientes que acudieron, a la Facultad de Ciencias Tecnológicas de la Salud, gestión 2016 Sucre. *Rev Ciencia, Tecnol e Innovación* [en línea]. 2018 Dec [citado 25 Jun 2021];16:39–44. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rcti/v16n18/a04v16n18.pdf>

23. Castellanos Mendoza CJ. Evaluación de la artrosis de rodilla por compartimentos con la escala de Kellgren y Lawrence modificada [en línea]. Bogotá [Colombia]: Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud; 2018 [citado 23 Jun 2021]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/18689>

24. Ebell MH. Osteoarthritis: Rapid evidence review. *Am Fam Physician* [en línea]. 2018 [citado 3 Jul 2021];97(8):523–6. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2018/0415/afp20180415p523.pdf>

25. Iversen M, Price L, Von Heideken J, Harvey W, Wang C. Physical examination findings and their relationship with performance-based function in adults with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [en línea]. 2016 Jul [citado 23 Jun 2021];17(1). doi: 10.1186/s12891-016-1151-3

26. Tornero C, Fernández LE. Plasma Rico en Plaquetas y células madre mesenquimales intraarticulares en Artrosis. *Rev. Soc. Esp. del Dolor* [en línea]. 2021 Mar [citado 19 Jun 2021];28:80–4. doi: 10.20986/resed.2021.3858/2020

27. Jara Torres AM. La radiografía en el diagnóstico de la gonartrosis [trabajo de investigación Bachiller en Tecnología Médica en línea]. Chachapoyas, Perú: Universidad Nacional Toribio Rodríguez de Mendoza de Amazonas, Facultad de Ciencias de la Salud; 2019 [citado 29 Mar 2021]. Disponible en: <http://repositorio.untrm.edu.pe/handle/UNTRM/1875>

28. Kohn M, Sassoon A, Fernando N. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence classification of osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* [en línea]. 2016 Feb [citado 15 Jun 2021];474(8):1886–93. doi: 10.1007 / s11999-016-4732-4

29. Codesido Vilar P. Ácido hialurónico versus plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la gonartrosis. *J Cartil Dis* [en línea]. 2017 [citado 1 Jun 2021];3:12–8. Disponible en: <https://synvisc.es/numero-3/>

30. Herrero Labarra P. Tratamiento de la artrosis. Nuevas terapias en investigación. Adherencia [trabajo fin de grado en línea]. Universidad Complutense, Facultad de Farmacia; 2017 Feb [citado 9 Jul 2021]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULA HERRERO LABARRA.pdf>

31. Davatchi F, Sadeghi B, Mohyeddin M, Nikbin B. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int J Rheum Dis* [en línea]. 2016 [citado 9 Jul 2021];19(3):219–25. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1756-185X.12670>

32. Alves R, Grimalt R. A review of Platelet-Rich Plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord* [en línea]. 2017 Jul [citado 29 Mayo 2021];4:18–24. doi: 10.1159/000477353

33. Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, et al. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res* [en línea]. 2017 March [citado 29 Mayo 2021];352:146–156. doi: 10.1016/j.yexcr.2017.02.012

34. Kikuchi N, Yoshioka T, Taniguchi Y, Sugaya H, Arai N, Kanamori A, et al. Optimization of leukocyte-poor platelet-rich plasma preparation: a validation study of leukocyte-poor platelet-rich plasma obtained using different preparer, storage, and activation methods. *J Exp Orthop* [en línea]. 2019 Jun [citado 30 Mayo 2021];6(24):1–10. doi: 10.1186/s40634-019-0190-8

35. Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny Ł, Zabrzyński J, Gagat M, Mobasheri A, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2021 Mayo [citado 15 Jun 2021];22(11):1–13. doi: 10.3390/ijms22115492

36. Aguilar R, Cáceres A. Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa. *Ciencia, Tecnol y Salud* [en línea]. 2020 [citado 29 Mayo 2021];7(3):442–60. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/view/946>

37. Hussain N, Johal H, Bhandari M. An evidence-based evaluation on the use of platelet rich plasma in orthopedics – a review of the literature. *Sicot-J* [en línea]. 2017 Oct [citado 30 Mayo 2021];3(57):1-7. doi: 10.1051/sicotj/2017036

38. Fitzpatrick J, Bulsara MK, McCrory PR, Richardson MD, Zheng MH. Analysis of Platelet-Rich Plasma extraction: Variations in platelet and blood components between 4 common commercial kits. *Orthop J Sport Med* [en línea]. 2017 Jan [citado 30 Mayo 2021];5(1):1–8. doi: 10.1177/2325967116675272

39. Piedra SEC, Varela KAA. Actualización en plasma rico en plaquetas. *Acta Med Costarric* [en línea]. 2019 Sep [citado 28 Mayo 2021];61(4):142–51. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v61n4/0001-6002-amc-61-04-142.pdf>

40. Lana JFSD, Purita J, Paulus C, Huber SC, Rodrigues BL, Rodrigues AA, et al. Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL. *Regen Med* [en línea]. 2017 Jul [citado 28 Mayo 2021];12(5):565–74. doi: 10.2217/rme-2017-0042

41. Machado ES, Leite R, Dos Santos CC, Artuso GL, Gluszczyk F, de Jesus LG, et al. Turn down-turn up: A simple and low-cost protocol for preparing platelet-rich plasma. *Clinics* [en línea]. 2019 Mayo [citado 12 Jun 2021];74(13):1–6. doi: 10.6061/clinics/2019/e1132

42. Zicaro J, Yacuzzi C, Losinno A, Costa Paz M. Uso de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de tendinopatía rotuliana. *AATD* [en línea]. 2018 [citado 22 Jun 2021]; 25(1):30-34. Disponible en: <https://re>

43. Rahimzadeh P, Imani F, Faiz SHR, Entezary SR, Zamanabadi MN, Alebouyeh MR. The effects of injecting intra-articular platelet-rich plasma or prolotherapy on pain score and function in knee osteoarthritis. *Clin Interv Aging* [en línea]. 2018 [citado 12 Jun 2021];13:73–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757490/pdf/cia-13-073.pdf>
44. LaPrade R, Dragoo JL, Koh JL, Murray IR, Geeslin AG, Chu CR. Updates and consensus: Biologic treatment of orthopaedic injuries abstract. *J Am Acad Orthop Surg* [en línea]. 2016 Jul [citado 15 Jun 2021];24(7):e62–e78. doi: 10.5435/JAAOS-D-16-00086
45. Simental-Mendía MA, Vílchez-Cavazos JF, Martínez-Rodríguez HG. El plasma rico en plaquetas en osteoartrosis de rodilla: una alternativa de tratamiento. *Artículo de revisión. Cir Cir* [en línea]. 2015 Jun [citado 8 Jun 2021];83(4):352–358. doi: 10.1016/j.circir.2014.06.001
46. Simental-Mendía M, Acosta-Olivo CA, Hernández-Rodríguez AN, Santos-Santos OR, de la Garza-Castro S, Peña-Martínez VM, et al. Intraarticular injection of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis: single versus triple application approach. Pilot study. *Acta Reumatol Port* [en línea]. 2019 Apr [citado 19 Jun 2021];44(2):138–44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31243258/>
47. Kavadar G, Demircioglu DT, Celik MY, Emre TY. Effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of moderate knee osteoarthritis: A randomized prospective study. *J Phys Ther Sci* [en línea]. 2015 Sep [citado 22 Jun 2021];27(12):3863–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4713808/pdf/jpts-27-3863.pdf>
48. Munde SL, Jha V, Malik J, Malik JS. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in the treatment of moderate knee osteoarthritis. *Ann Int Med Dent Res* [en línea]. 2017 Jun [citado 20 Jun 2021];3(4):42–47. doi: 10.21276/aimdr.2017.3.4.OR9
49. Bansal H, Leon J, Pont JL, Wilson DA, Bansal A, Agarwal D, et al. Platelet-rich plasma (PRP) in osteoarthritis (OA) knee: Correct dose critical for long term clinical efficacy. *Sci Rep* [en línea]. 2021 Feb [citado 25 Jun 2021];11(3971):1–10. doi: 10.1038/s41598-021-83025-2

50. Knop E, De Paula LE, Fuller R. Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Rev Bras Reumatol* [en línea]. 2016 Abr [citado 20 Jun 2021];56(2):152–64. doi: 10.1016/j.rbre.2015.07.002
51. Dovedytis M, Liu ZJ, Bartlett S. Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review. *Eng Regen* [en línea]. 2020 Nov [citado 17 Jun 2021];1(2020):102–113. doi: 10.1016/j.engreg.2020.10.001
52. Sze JH, Brownlie JC, Love CA. Biotechnological production of hyaluronic acid: a mini review. *3 Biotech* [en línea]. 2016 Feb [citado 23 Jun 2021];6(67):1–9. doi: 10.1007/s13205-016-0379-9
53. Vega JA. Biología y bases racionales para el uso terapéutico del hialuronano en las artropatías: el tamaño es importante. *J Cartil Dis* [en línea]. 2017 Jan [28 May 2021];4:11–8. Disponible en: <https://synvisc.es/numero-4/>
54. Katoh S, Yoshioka H, Senthilkumar R, Preethy S, Abraham SJK. Enhanced expression of hyaluronic acid in osteoarthritis-affected knee-cartilage chondrocytes during three-dimensional in vitro culture in a hyaluronic-acid-retaining polymer scaffold. *Knee* [en línea]. 2021 Mar [citado 5 Jun 2021];29:365–73. doi: 10.1016/j.knee.2021.02.019
55. Bowman S, Awad ME, Hamrick MW, Hunter M, Fulzele S. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis. *Clin Transl Med* [en línea]. 2018 Feb [citado 16 Jun 2021];7(6):1-11. doi: 10.1186/s40169-017-0180-3
56. Figueroa D, Guilloff R, Garín A, Figueroa F, Guilloff B, Guarda T, et al. Viscosuplementación con Ácido Hialurónico en gonartrosis moderada a severa: seguimiento clínico a 3 Años. *Artroscopia* [en línea]. 2017 Dec [citado 16 Jun 2021];24(4):146–50. Disponible en: https://www.revistaartroscopia.com.ar/ediciones-anteriores/images/artroscopia/volumen-24-nro-4/24_04_02_Figueroa/24_04_02_Figueroa.pdf

57. Vázquez-Morales E, Verdugo-Meza RA, Godínez-Alvarado M, Chávez-Covarrubias G. Eficacia de la viscosuplementación con ácido hialurónico de alto y de mediano peso molecular en pacientes con gonartrosis sintomática grados II-III. *Acta Ortopédica Mex* [en línea]. 2019 Mayo [citado 29 Jun 2021];33(3):166–168. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2019/or193h.pdf>

58. Concoff A, Sancheti P, Niazi F, Shaw P, Rosen J. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* [en línea]. 2017 [citado 22 Jun 2021];18(542):1–14. doi: 10.1186/s12891-017-1897-2

59. Bhadra AK, Altman R, Dasa V, Myrick K, Rosen J, Vad V, et al. Appropriate use criteria for Hyaluronic Acid in the treatment of knee osteoarthritis in the United States. *Cartilage* [en línea]. 2016 Aug [citado 15];8(3):234–54. doi: 10.1177/1947603516662503

60. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med* [en línea]. 2015 Mar [citado 19 Jun 2021];372(11):1040–7. doi: 10.1056/NEJMct1215534

61. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disorders* [en línea]. 2015 Oct [citado 22 Jun 2021];16(321):1–10. doi: 10.1186/s12891-015-0775-z

62. Maheu E, Bannuru RR, Herrero-Beaumont G, Allali F, Bard H, Migliore A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin Arthritis Rheum* [en línea]. 2019 Feb [citado 23 Jun 2021];48(4):563–572. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.06.002

63. Santilli V, Paoloni M, Mangone M, Alviti F, Bernetti A. Hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: Injection therapies innovations. *Clin Cases Miner Bone Metab* [en línea]. 2016 [citado 16 Jun 2021];13(2):131–134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119711/pdf/131-134.pdf>

64. Altman R, Bedi A, Manjoo A, Niazi F, Shaw P, Mease P. Anti-Inflammatory effects of intra-articular hyaluronic acid: A systematic review. *Cartilage* [en línea]. 2019 Jan [citado 16 Jun 2021];10(1):43–52. doi: 10.1177/1947603517749919
65. Royo MDR, López JCQ, Abiol RMA, Blasco PC, Rubio PB, Lázaro MPA. Eficacia de las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de rodilla: Resultados de una serie de casos tratados en una Unidad del Dolor. *Rev Soc Esp Dolor* [en línea]. 2016 Jul [citado 10 Jun 2021];24(2):74–84. Disponible en: 10.20986/resed.2016.3485/2016
66. Nikose S, Gudhe M, Singh P, Arora M. Viscosupplementation in osteoarthritis of knee. *J Interdiscip Multidiscip Res* [en línea]. 2015 [citado 12 Jun 2021];2(10):24–30. Disponible en: <http://www.ijims.com/uploads/bf4449185113ab1face55A.pdf>
67. Altman R, Hackel J, Niazi F, Shaw P, Nicholls M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [en línea]. 2018 Oct [citado 15 Jun 2021];48(2):168–175. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.01.009
68. Jensen G, Attridge V, Lenninger M, Benson K. Oral intake of a liquid high-molecular-weight hyaluronan associated with relief of chronic pain and reduced use of pain medication: Results of a Randomized, placebo-controlled Double-Blind pilot study. *J Med Food* [en línea]. 2014 Oct [citado 19 Jun 2021];18(1):95–101. doi: 10.1089/jmf.2013.0174
69. Wang SJ, Wang YH, Huang LC. The effect of oral low molecular weight liquid hyaluronic acid combination with glucosamine and chondroitin on knee osteoarthritis patients with mild knee pain: An 8-week randomized double-blind placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* [en línea]. 2020 Dec [citado 25 Jun 2021];100(5):1–7. doi: 10.1097/MD.00000000000024252
70. Di Y, Han C, Zhao L, Ren Y. Is local platelet-rich plasma injection clinically superior to hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis? A systematic review of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* [en línea]. 2018 Jun [citado 25 Jun 2021];20(128):1–13. doi: 10.1186/s13075-018-1621-0

71. Zhao J, Huang H, Liang G, Zeng LF, Yang W, Liu J. Effects and safety of the combination of platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid (HA) in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* [en linea]. 2020 Apr [citado 26 Jun 2021];21(224):1–12. doi: 10.1186/s12891-020-03262-w
72. Niroomand H, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan H. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Electronic physician* [en linea]. 2016 Mar [citado 19 Jun 2021];8(3):2115–2122. doi: 10.19082/2115
73. Bennell K, Hunter D, Paterson K. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis [en linea]. 2017 Mayo [citado 20 Jun 2021];19(5):4–16. Disponible en: https://core.ac.uk/reader/187740647?utm_source=linkout
74. Landi S, Landa P, Russo S. Knee OA management: A cost-effectiveness analysis of platelet-rich-plasma versus hyaluronic acid for the intra-articular treatment of knee OA in France. *Int J Clin Rheumatol* [en linea]. 2018 [citado 20 Jun 2021];13(5):307–318. Disponible en: <https://www.openaccessjournals.com/articles/knee-oa-management-a-costeffectiveness-analysis-of-plateletrichplasma-versus-hyaluronic-acid-for-the-intraarticular-trea.pdf>
75. Milants C, Bruyère O, Kaux JF. Responders to Platelet-Rich Plasma in osteoarthritis: A technical analysis. *Biomed Res Int* [en linea]. 2017 Aug [citado 22 Jun 2021];2017:1-11. doi: 10.1155/2017/7538604
76. Andia I, Atilano L, Maffulli N. Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskel Dis* [en linea]. 2021 Mar [citado 29 Jun 2021];13:1–9. doi: 10.1177/ 1759720X211004336

77. Rikkers M, Dijkstra K, Terhaard B, Admiraal J, Levato R, Malda J, et al. Platelet-Rich Plasma does not inhibit inflammation or promote regeneration in human osteoarthritic chondrocytes in vitro despite increased proliferation. *Cartilage* [en linea]. 2020 Sep [citado 10 Jun 2021]; 1-13 doi: 10.1177/1947603520961162
78. Krüger JP, Freymann U, Vetterlein S, Neumann K, Endres M, Kaps C. Bioactive factors in platelet-rich plasma obtained by apheresis. *Transfus Med Hemother* [en linea]. 2013 Oct [citado 10 Jun 2021];40:432–440. doi: 10.1159/000356329
79. Tavassoli M, Janmohammadi N, Hosseini A, Khfri S. Single- and double-dose of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *World J Orthop* [en linea]. 2019 Sep [citado 20 Jun 2021];10(9):310–326. doi: 10.5312/wjo.v10.i9.310
80. Ozkuk K, Kardes S, Dilekci E. Effect of single or multiple injection of platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid on knee osteoarthritis. *Exp Biomed Res* [en linea]. 2020 Oct [citado 2 Ago 2021];3(4):262–276. doi: 10.30714/j-ebr.2020463622

Anexos

Anexo 1. Descriptores

Descriptores	Calificadores	Lógicos
Osteoartritis de la Rodilla	/fisiopatología	AND / OR
	/diagnóstico por imagen	
	/etiología	
	/epidemiología	
	/prevención & control	
	/tratamiento farmacológico	
Plasma Rico en Plaquetas	/química	AND / OR
	/efectos de los fármacos	
	/fisiología	
	/ metabolismo	
Ácido hialurónico	/Farmacología	AND / OR
	/Inmunología	
	/Metabolismo	
	/Síntesis química	
	/Fisiología	
	/Uso terapéutico	

Anexo 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según tipo de estudio

Tipo de estudio	Término utilizado	Buscador	Número de artículos o libros	Total
Todos los artículos y estudios	osteoarthritis	PubMed	1,768	4,638
		Hinari	1,441	
		Google Académico	1,110	
		Cochrane	0	
		Redalyc	3	
		Scielo	6	
		NEJM	0	
		RESED	13	
		JAAOS	306	

Todos los artículos y estudios	Platelet-Rich Plasma AND / OR osteoarthritis	PubMed	20	10,672
		Hinari	1,324	
		Google Académico	9,290	
		Cochrane	23	
		Redalyc	0	
		Scielo	7	
		NEJM	1	
		RESED	0	
		JAAOS	17	
Todos los artículos y estudios	Hyaluronic Acid AND /OR osteoarthritis	PubMed	56	19,205
		Hinari	2,372	
		Google Académico	16,700	
		Cochrane	36	
		Redalyc	1	
		Scielo	17	
		NEJM	2	
		RESED	1	
		JAAOS	20	
Todos los artículos y estudios	Hyaluronic Acid AND Platelet-Rich Plasma AND/ OR osteoarthritis	PubMed	7	5,310
		Hinari	779	
		Google Académico	4,500	
		Cochrane	8	
		Redalyc	0	
		Scielo	5	
		NEJM	0	
		RESED	0	
		JAAOS	11	

Anexo 3. Matriz de literatura gris utilizada

Tema	Acceso		Localización	Total de libros en biblioteca	Número de documentos utilizados
Artrosis de rodilla y obesidad	Ciencias Biomed	Basicas Cibamanz	http://www.cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/view/404/208	1	1

Tesis, Tratamiento de la Gonartrosis con Células Mesenquimales Troncales estudio comparativo con P-PRP	Universitat Autònoma de Barcelona, Departamento de cirugía, Facultad de Medicina	https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2016/hdl_10803_400383/asm1de1.pdf	1	1
Tesis de Estudio de la terapia con plasma rico en factores de crecimiento en patología condral de rodilla	Universidad de Murcia, Escuela Internacional de Doctorado, Facultad de Medicina.	http://hdl.handle.net/10201/76821	1	1
Tesis prevalencia de gonartrosis y factores asociados en los pacientes militares activos y civiles que asistieron a la consulta externa en el Centro de Especialidades del Cuerpo de Infantería de Marina en el año 2018	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil	http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/12630/1/T-UCSG-PRE-MED-TERA-185.pdf	1	1
Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y manejo de pacientes con Osteoartritis. Guía en Versión Extensa	Instituto de Evaluacion de Tecnologias en Salud e Investigacion	http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/guias/GPC_Osteoartritis_v_extensa.pdf	1	1
Tesis de Grados radiologicos de la gonartrosis diagnosticado por rayos-x en el hospital de la Solidaridad-Comas, 2017.	Universidad Nacional Federico Villareal, UNFV, Repositorio Institucional	http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/3090	1	1
Tesis de Evaluación de la artrosis de rodilla	Universidad del Rosario, Centro de Recursos para el	https://repository.ursoario.edu.co/handle/10336/18689	1	1

por compartimentos con la escala de Kellgren y Lawrence modificada	Aprendizaje y la Investigación, Repositorio Institucional EdocUR			
La radiografía en el diagnóstico de la gonartrosis	Repositorio Universidad Nacional Rodríguez de Mendoza de Amazonas	http://repositorio.unrm.edu.pe/handle/UNTARM/1875	1	1
Tratamiento de la artrosis. Nuevas terapias en investigación. Adherencia	Repositorio Institucional de la Universidad Complutense Madrid (UCM)	http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/PAULA_HERRERO_LABARRA.pdf	1	1
Viscosuplementación con Ácido Hialurónico en Gonartrosis Moderada a Severa: Seguimiento Clínico a 3 Años.	Asociación Argentina de Artroscopia, Artroscopia Publicación Virtual	https://www.revistaartroscopia.com.ar/ediciones-antteriores/images/artroscopia/volumen-24-nro-4/24_04_02_Figueroa/24_04_02_Figueroa.pdf	1	1
Eficacia de la viscosuplementación con ácido hialurónico de alto y de mediano peso molecular en pacientes con gonartrosis sintomática grados II-III	Acta Ortopédica Mexicana, Órgano Oficial del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología	https://www.medigraphic.com/pdfs/ortope/or-2019/or193h.pdf	34	1
Viscosupplementation in Osteoarthritis Knee	International Journal of Interdisciplinary and Multidisciplinary Studies (IJIMS)	http://www.ijims.com/uploads/bf4449185113ab1face55A.pdf	15	1