

# Estudio preliminar con factores de crecimiento morfogénico humano en el tratamiento de la gonartrosis de rodilla

## *Preliminary study with human morphogenetic growth factors in the treatment of knee arthrosis*

Reyes Jiménez, A.

Enrique Fidalgo, A.

Alcántara Buendía, R.

Gutiérrez Castro, J. A.

Hospital Neurotraumatológico. Complejo Hospitalario. Jaén.

s@gmail.com

Rev. S. And. Traum. y Ort., 2015; 32 (1/2): 63-67

Recepción: 10/03/2015. Aceptación: 15/06/2015

### Resumen

La gonartrosis es una enfermedad de elevada prevalencia, caracterizada por una afección articular crónica, degenerativa y progresiva cuyo tratamiento definitivo consiste en la artroplastia de rodilla, surgiendo como problema los estadios evolutivos precoces. Nuestro estudio consiste en la utilización intraarticular en rodilla de plasma rico en plaquetas con alto contenido de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento son proteínas de síntesis propia capaces de regular el ciclo celular y otros procesos celulares, entre ellos la reparación y cicatrización de estructuras lesionadas.

Nuestros resultados muestran que las infiltraciones con plasma rico en plaquetas es un método seguro y efectivo para obtener una mejoría clínica y funcional a corto plazo en los pacientes afectados de gonartrosis.

### Abstract

*Knee osteoarthritis is a highly prevalent disease, joint disease characterized by chronic, degenerative and progressive whose definitive treatment is knee arthroplasty, emerging as a problema early developmental stages. Our study is the use of intra-articular knee platelet rich plasma rich in growth factors. Growth factors are proteins own synthesis capable of regulating cell cycle and other celular processes, including repair and healing of injured structures.*

*Our results show that injections of platelet-rich plasma is a safe and effective method for clinical and functional short-term improvement in patients with knee osteoarthritis.*

## Introducción

La gonartrosis es una enfermedad de elevada prevalencia, caracterizada por una afección articular crónica, degenerativa y progresiva, localizada en la rodilla, caracterizada por la destrucción y deformidad de las superficies articulares, resultado de insultos mecánicos y biológicos crónicos que desestabilizan el funcionamiento fisiológico de la articulación. Y cuyo tratamiento definitivo hoy día es la artroplastia total de rodilla, pero el problema reside cuando no se puede indicar la artroplastia.

El tratamiento conservador consiste en una terapia farmacológica y no farmacológica, en el cual únicamente la analgesia simple (Paracetamol) y opiáceos, alcanzan un nivel A de evidencia, mientras que la viscosuplementación, tan utilizada en la consulta de traumatología, sólo adquiere un nivel C de evidencia

Los factores de crecimiento son proteínas de síntesis propia, capaces de estimular el ciclo celular, y por consiguiente, el crecimiento y diferenciación celular, regulando de esta manera, una gran variedad de procesos celulares, entre ellos la reparación y cicatrización de estructuras lesionadas, como tejido óseo, cartilaginoso, vascular o tendinoso.

Toda lesión conlleva un proceso de reparación tisular que denominamos cicatrización. Las plaquetas activan la coagulación y liberan proteínas que estimulan procesos cruciales en la reparación y regeneración tisular, como migración celular dirigida (quimiotaxis), estímulo para la diferenciación y proliferación celular, angiogénesis o liberación de proteínas por otras células.

Estas proteínas contenidas en los gránulos alfa de las plaquetas reciben el nombre de “Factores de Crecimiento” (FC). Existe una gran diversidad bioquímica: Factor de Crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), Transformador (TGF), Epidérmico (EGF), Fibroblástico (FGF), semejante a la insulina (IGF), Vascular Endotelial (VGF), Factor Plaquetario 4 (FP-4), etc.

Los factores de crecimiento han emergido como un tratamiento para tendinopatías y heridas crónicas.

En la actualidad, la mayoría de los estudios sobre la terapia PRP son no aleatorizados, o se refieren a tamaños de muestra insuficientes. Recientemente, está emergiendo literatura sobre los efectos beneficiosos de PRP, en lesiones como epicondilitis lateral y fascitis plantar. Sin embargo, en la actualidad,

existen pocos estudios que documenten la seguridad y la eficacia de un inyectable PRP no quirúrgico para uso intraarticular en la artrosis de rodilla. Terapia PRP proporciona la entrega de un cóctel altamente concentrado de factores de crecimiento para acelerar la curación. El factor de crecimiento transformante, presente en el PRP, se ha asociado con la condrogénesis en la reparación del cartílago.

Los datos presentados en el 2007 Internacional de Reparación de Cartílago reunión de la Sociedad de Varsovia indica la amplificación PRP de la proliferación condrocitos con efectos clínicos convincentes sobre el cartílago en la enfermedad degenerativa de la rodilla. Se ha demostrado recientemente que el PRP incrementó la concentración de ácido hialurónico y la estabilización de la angiogénesis en diez pacientes con artrosis de rodillas. Un estudio retrospectivo demostró que la administración intraoperatoria de PRP a una articulación reconstruida se asoció con un menor número de transfusiones, una hospitalización más corta, una mayor tasa de prótesis sin infecciones y disminución de analgésicos requeridos. Múltiples estudios han reproducido los resultados similares con PRP utilizada intraoperatoriamente durante las artroplastias totales de rodilla. La hipótesis de que intraarticular administración de PRP podría mejorar la función y el dolor de aumento de los pacientes que sufren de artrosis de rodilla. Se desconoce si el PRP es capaz de inducir la síntesis de coque cartílago. El objetivo de este estudio fue evaluar el posible tratamiento de los síntomas de la gonartrosis con PRP. Noventa y un pacientes que fracasaron con tratamiento conservador para la gonartrosis recibieron una serie de tres inyecciones de PRP en una rodilla sintomática durante un periodo de tiempo de 3 semanas. Estos pacientes fueron seguidos durante 6 meses.

## Métodos

El estudio fue llevado a cabo en el Hospital Neurotraumatológico de Jaén.

## Muestra

Se seleccionaron para este estudio los pacientes que provenían de la consulta de Traumatología general y consulta de la Unidad de rodilla. Se diseñó un estudio cuasiexperimental preliminar.

El estudio fue aprobado por la comisión ética del Complejo Hospitalario de Jaén.

Se incluyeron los pacientes que cumplían las

siguientes condiciones: gonartrosis primaria uni o bilateral de rodilla con historial de más de cuatro meses de dolor y/o inflamación diagnosticada mediante clínica y estudios de imagen complementarios (radiografía simple), firma del Consentimiento informado, no respuesta con tratamientos convencionales.

Los pacientes que tenían alguno de los siguientes criterios fueron excluidos del estudio: Trastornos sistémicos como la diabetes, las enfermedades reumáticas, coagulopatías, graves enfermedades cardiovasculares, infecciones, inmunosupresión. Terapia con anticoagulantes, antiagregantes. El uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos en los 5 días antes de la donación de sangre. Pacientes con hemoglobina (g / dl) inferiores a 11 y de plaquetas de menos de 150.000 / mm cúbico. Historia de cirugías previas en esa rodilla.

### **Procedimiento**

Se realizaron tres inyecciones en la rodilla a intervalos de 3 semanas. Los PRP se obtuvieron mediante una extracción simple de 80 ml de sangre periférica.

Los 80ml de sangre anticoagulada se pusieron en un desechable especialmente diseñado con citrato sódico y se centrifugó durante 8 min a 1800 rpm

Después de la centrifugación, 6 ml de PRP se obtuvieron de la desechable. Los 6 ml de PRP se inyectan en combinación con 0,6 ml de un 1,000 U / ml de suspensión de trombina bovina en solución de cloruro de calcio al 10%, que producen el coágulo blanco líquido. La inyección se hace en la bolsa suprarrotuliana de la rodilla afectada. Inmediatamente después de la inyección, la flexión y extensión de la rodilla afectada pasiva fue formado portres veces, seguido de 10 minutos de reposo en decúbito supino. Los pacientes recibieron paracetamol para el dolor y fueron instruidos para limitar el uso de su rodilla afectada durante 24 horas después de la inyección, después de lo cual las actividades normales podrían reanudarse. No se utilizó ningún protocolo de terapia física estandarizada durante las fases de tratamiento y tras la inyección

### **Instrumentos de medida**

Se utilizó la Escala Visual Analógica, que nos permitía medir la intensidad del dolor que percibe el paciente, a los 0, 3 y 6 meses.

Utilizamos la escala WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index),

que valora rigidez articular, capacidad funcional y dolor en pacientes afectados de artrosis mediante unos ítems divididos en las anteriormente mencionados categorías. Se valoró a los 0, 3 y 6 meses.

Por último, se elaboró una encuesta de satisfacción ante la intervención de los pacientes a estudio que debían contestar al final del tiempo de seguimiento.

### **Resultados análisis estadístico**

La distribución de cada resultado se analizó en una tabla de frecuencias, así como en un histograma para determinar si los datos estaban bien aproximados para una distribución normal (WOMAC, EAV, Encuesta de satisfacción). Para los datos que fueron siguiendo la distribución normal, la tendencia en el tiempo fue resumida por las medias y las desviaciones estándar mediante análisis de medidas repetidas de la varianza. Los datos que no siguen la distribución normal se resumieron con las medianas y los rangos a través del tiempo, así como las medias y las desviaciones estándar. Las muestras no paramétricas se analizaron mediante el test de Wilcoxon, y los valores de p para las tendencias y las comparaciones por pares entre las medianas, fueron calculados bajo este modelo.

La potencia se calculó antes del estudio, ya que este es un estudio piloto. Un valor de  $P \leq 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo.

### **Resultados**

Se obtuvo una muestra de 91 pacientes. El 65% eran mujeres. La edad media era de 60.372. El grado de artrosis, medido según la escala radiológica Kellgren-Lawrence, fue de tipo 3 en un 44% de los casos.

Se estudió la evolución del dolor, la rigidez y la capacidad funcional desde el inicio hasta los seis meses. Se comprobó que existían diferencias estadísticamente significativas entre el Dolor, la Rigidez y la Capacidad Funcional desde el inicio hasta los 6 meses, utilizando el test de Wilcoxon.

Desgranando estos resultados obtuvimos una mejoría de dolor medido en la escala EVA de 7,2 a 4.2. Hubo una mejoría de 20° en el balance articular de la rodilla, mejorando así la rigidez y por último se constató una mejoría de 14 puntos en las actividades básicas de la vida diaria.

Se estudió si las mejorías encontradas eran independientes del diagnóstico que presentaban los

pacientes mediante el test ANOVA de medidas repetidas, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa, lo cual explica que la evolución de las tres variables de estudio eran independientes del diagnóstico que presentan los pacientes.

La media de satisfacción fue de 1.3 en un rango de 0 a 3.

## Efectos adversos

No se describieron efectos adversos asociados a la intervención

## Conclusiones

El objetivo de este estudio no era para que se concluyera sobre la eficacia de las inyecciones de PRP como un tratamiento para la gonartrosis. Más bien, se realizó este estudio preliminar para proporcionar medidas de resultado potenciales y proporcionar datos que podrían potencialmente ser utilizados para facilitar un estudio doble ciego y aleatorizado para determinar si el PRP es seguro y eficaz para la gonartrosis de rodilla. Sin embargo, los datos demostraron diferencias significativas y mejoras casi lineales en WOMAC, incluyendo el dolor y el alivio de los síntomas, la capacidad funcional y la rigidez. En general, varios pacientes se mostraron satisfechos después del tratamiento, en un grupo de

población que tenía gonartrosis significativa con pocas opciones de tratamiento. Los hallazgos sugieren que los pacientes que se beneficiaron de la serie de infiltraciones mantienen esos resultados positivos para al menos 6 meses sin otros medicamentos o tratamientos. La edad, sexo, índice de masa corporal de los participantes en este estudio puede no reflejar con precisión la población general. Un seguimiento más prolongado sería beneficiosa para determinar si existe un punto final de la prestación de una serie de infiltraciones. Tal vez, una cuarta inyección adicional u otra serie de inyecciones se beneficiarían aquellos que no recibieron un resultado favorable.

Las conclusiones hechas en este estudio están claramente limitados por muchos factores, sobre todo, el tamaño limitado de la muestra, el diseño del estudio no aleatorizado, la falta de un control comparativo, y la falta de cegamiento del paciente al tratamiento. Un cálculo del tamaño de la muestra no se realizó antes de iniciar el estudio, lo que puede haber impedido este trabajo. El tamaño limitado de la muestra limita severamente la potencia y por lo tanto la importancia de análisis estadístico. La falta de un grupo control no permite a uno ver la historia natural comparativo sin la intervención del PRP. No había fondos involucrados en este estudio, lo que limita los recursos disponibles.

### Nivel de evidencia: IV

## Bibliografía

- 1.- Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis. Biomechanics Laboratory-III Clinic, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Italy. *Arthroscopy*. 2011 Nov;27(11):1490-501
- 2.- Lippross S, Moeller B, Haas H, Tohidnezhad M, Steubesand N, Wruck CJ, Kurz B, Seekamp A, Pufe T, Varoga D. Intra-articular injection of platelet-rich plasma reduces inflammation in a houses wine model of rheumatoid arthritis of the knee joint. *ArthritisRheum*. 2011 Jul 18. doi: 10.1002/art.30547
- 3.- Pak J. J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *Med Case Reports*. 2011 Jul 7;5(1):296
- 4.- Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J PhysMedRehabil*. 2010 Dec; 89(12):961-9.
- 5.- Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J SportsMed*. 2014 Nov 21.pii: bjsports-2014-094036. doi: 10.1136/bjsports-2014-094036.
- 6.- Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *ClinExpRheumatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):910-3.
- 7.- ElizavetaKon, Roberto Buda, Giuseppe Filardo, Alessandro Di Martino, Antonio Timoncini, Annarita Cenacchi, PierMariaFornasari, Sandro Giannini, Maurilio Marcacci. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* (2010) 18:472-479
- 8.- Dhillon M, Patel S, Bali K. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 May;19(5):863-4.
- 9.- Dhillon M, Patel S, Bali K. Intraarticular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hidrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. Saito M; Takahashi K A; Arai Y; Inoue A; Sakao K; Tonomura H; Honjo K; Nakagawa S; Inoue H; Tabata Y; Kubo T. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2009;27(2):201-7.
- 10.- Guler O1, Mutlu S, Isyar M, Seker A, Kayaalp ME, MahirogullariM. Comparison of short-term results of intraarticular platelet-rich plasma (PRP) and hyaluronic acid treatments in early-stage gonarthrosis patients. *Eur J OrthopSurgTraumatol*. 2014 Aug 2. DOI: 10.1007/s00590-014-1517-x
- 11.- Robert E Marx, Eric R Carlson, Ralph M Eichstaedt, Steven R Schimmele, James E Strauss, Karen R Georgeff. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bonegrafts. Original. *ResearchArticleOralSurgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, Volume 85, Issue 6, June 1998, Pages 638-646
- 12.- Montón Ehevarría, J.; Pérez Redondo, S. y Gómez Bajo, G. J. Experiencia clínica en el empleo de factores de crecimiento autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas. *Cir. plást. iberolatinoam*. [online]. 2007, vol.33, n.3, pp. 155-162.
- 13.- Smith CJ, Morrow JD, Roberts LJ II, Marnett LJ. Induction of prostaglandinendoperoxide synthase-1 (COX-1) in a human promonocyticcell line by treatment with the different atingagent TPA. *AdvExpMedBiol* 1997; 400A: 99-106
- 14.- Fernando Radice D., Roberto Yáñez D., Vicente Gutiérrez B., Miguel Pinedo B., Julio Rosales, Sebastián Coda. Uso de concentrado autólogo rico en factores de crecimiento en la reconstrucción del LCA. *Revista Argentina de Artroscopia* - vol. 15 - n° 1 - pag. n° 31-40
- 15.- Cervellin M, de Girolamo L, Bait C, Denti M, Volpi P. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellart endongraft harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, controlled clinical study. *KneeSurgSportsTraumatolArthrosc*. 2012 Jan;20(1):114-20
- 16.- Taylor DW, Petrera M, Hendry M, Theodoropoulos JS. A systematic review of the use of platelet-rich plasma in sports medicine as a new treatment for tendon and ligament injuries. *Clin J Sport Med*. 2011 Jul;21(4):344-52.
- 17.- Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *KneeSurgSportsTraumatolArthrosc*. 2011 Apr;19(4):528-35. Epub 2010 Aug 26.
- 18.- Acosta-Olivo C, Esponda-Colmenares F, Vilchez-Cavazos F, Lara-Arias J, Mendoza-Lemus O, Ramos-Morales T. Plateletrich plasma versus oral paracetamol for the treatment of early knee osteoarthritis. Preliminary study. *Cir Cir*. 2014 Mar-Apr;82(2):163-9
- 19.- Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J PhysMedRehabil*. 2010 Dec;89(12):961-9