

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA
EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA CON PLASMA
RICO EN PLAQUETAS VERSUS COLÁGENO
HIDROLIZADO EN PACIENTES CON
OSTEOARTRITIS A NIVEL INTERNACIONAL
DURANTE LOS ULTIMOS CINCO AÑOS**

JUAN JOSÉ QUESADA GALLARDO

SAN JOSÉ, COSTA RICA

AGOSTO, 2018

AGRADECIMIENTO

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy; muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre los que se incluye este. Ustedes son mi mano derecha; han estado ahí presentes siempre, y mucho más cuando los he necesitado. Quiero agradecer en esta ocasión tan especial, su ayuda, compromiso y apoyo.
¡Que Dios los bendiga siempre!

A mi hermana por escucharme siempre y brindarme su apoyo cuando más lo he necesitado; por sus enseñanzas y sabias lecciones para la vida. ¡Muchas gracias, hermana, porque sin tu ayuda no habría logrado desarrollar con éxitos mi carrera!

A la Dra. Ana Isabel Cerdas González por su valiosa ayuda que me brindo en mi tesis. Por sus sabias palabras y enseñanzas. ¡Muchas gracias, Nena!

Al doctor Honorio Pérez Martínez, por aceptar bajo su dirección la realización de esta tesis. Mi profundo reconocimiento por sus oportunos e invaluable consejos, para Guiar mis ideas y en el desarrollo de esta tesis.
¡Muchas gracias, doctor!

DEDICATORIA

A Dios por ser fuerza e inspiración a lo largo de mi formación profesional.

A mis padres quienes de corazón me han brindado su apoyo y comprensión. Por estar siempre a mi lado para hacer de mí una mejor persona.

A mi hermana por sus palabras de ánimo que siempre me brinda. A mi sobrino Mateo, por sus fuertes abrazos de cariño, que me motivaron a continuar adelante.

RESUMEN

La Osteoartritis (AO) es una de las enfermedades reumáticas crónicas más comunes en personas mayores de 60 años. La artrosis, o mejor conocida como “osteoartritis”, es una enfermedad degenerativa que se caracteriza por la destrucción gradual y progresiva del cartílago. La mayoría de estos pacientes son sintomáticos. Se realizó una revisión bibliográfica que incluye los últimos cinco años, donde la temática principal está relacionada con las características de la artrosis, que producen síntomas muy dolorosos para el paciente, así como diferentes alternativas de tratamiento. Se realizó una búsqueda de las características de la osteoartritis, plasma rico en plaquetas y colágeno hidrolizado. El principal resultado fue que la artrosis de rodilla y de manos usualmente son los más comunes, teniendo una prevalencia en mujeres mayores de 50 años, produciendo síntomas como dolor, inflamación, dificultad para caminar, entre otros. Para los tratamientos usados en pacientes con artrosis usualmente se utilizan antiinflamatorio no esteroideo (AINEs), cortico esteroides, analgésicos, entre otros; sin embargo, debido a las diferentes reacciones adversas producidas con esos grupos de medicamentos, se investigaron a fondo terapias alternativas como el plasma rico en plaquetas (PRP) y colágeno hidrolizado (CH), demostrando que el uso de estas dos diferentes terapias puede ser utilizado para darles -a los pacientes- una mejor vida a largo plazo, sin perjudicarlos con otras patologías, por Reacciones adversas medicamentosas (RAM) de medicamentos.

Palabras claves: Osteoartritis, Plasma Rico en Plaquetas, Colágeno Hidrolizado.

ABSTRACT

Osteoarthritis (AO) is one of the most common chronic rheumatic diseases in people over 60 years of age. Osteoarthritis is a degenerative disease where it is characterized by gradual and progressive destruction of cartilage. The majority of these patients are symptomatic. A bibliographic review of articles of the last five years is carried out, where the main theme was related to the characteristics of osteoarthritis that produce very painful symptoms for the patient, thus to the different treatment. A search was made of the characteristics of osteoarthritis, platelet-Rich plasma and hydrolyzed collagen. The main result was that osteoarthritis of the knee and hands are usually the most common, having a prevalence in women older than 50 years, producing symptoms such as pain, inflammation, difficulty walking among others. For the treatments used in patients with osteoarthritis are usually Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), corticosteroids, analgesics and others, however due to the different adverse reactions produced by these groups of drugs, alternative therapies such as platelet-Rich plasma and hydrolyzed collagen were thoroughly investigated. Demonstrating that the use of these two different therapies can be used to give a better long-term life without harming other pathologies by secondary effects of medications to the patient.

Keywords: Osteoarthritis, Platelet-Rich plasma, Hydrolyzed Collagen.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.....	12
Planteamiento del problema	12
Pregunta.....	14
Objetivos.....	15
Objetivo General	15
Objetivos Específicos	15
Justificación.....	16
Antecedentes.....	19
Antecedentes Históricos	19
Antecedentes Internacionales	21
CAPÍTULO II MARCO DE REFERENCIA	26
Osteoartritis: definición y características	26
Artrosis primaria.....	28
Artrosis Secundaria	28
Clasificación topográfica.....	29
Tratamientos de la artrosis.....	35
Colágeno Hidrolizado (CH)	37
Plasma Rico en Plaquetas (PRP)	48
Obtención y Fases Quirúrgicas.....	49
Obtención	49
Fase Quirúrgica	51
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	56
Criterios de inclusión y exclusión	56
Fuentes de información	56
Categorías de análisis	66

Procedimiento de recolección y análisis de datos	67
Cronograma	68
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	70
CAPITULO V CONCLUSIONES	114
Conclusiones.....	114
Recomendaciones	116
Referencias Bibliográficas.....	118

TABLA DE IMÁGENES

Imagen 1. Deformaciones en la pata de un dinosaurio izquierda provocada por artrosis	19
Imagen 2. Deformación de manos a causa de la artrosis	26
Imagen 3. Estructura del colágeno	39
Imagen 4. Fibras de Colágeno tipo I y II	43
Imagen 5. Imagen de colágeno hidrolizado	46
Imagen 6. Muestra de sangre para obtención de plasma rico en plaquetas	51

TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación etiológica de la artrosis	30
Figura 2. Evaluación de los síntomas	31
Figura 3. Gráfica de porcentaje de enfermos con OA y sus diferentes dificultades para ejercer diferentes tipos de actividades.	36
Figura 4. Tratamientos tradicionales de la artrosis.....	38
Figura 5. Terapia farmacológica de la artrosis	39
Figura 6. Factores de crecimiento presentes en plasma rico en plaquetas	58
Figura 7. Características iniciales: distribución de hombres y mujeres, edad promedio, estatura, peso, IMC y valores al inicio del estudio	82
Figura 8. Características de los pacientes con artrosis de rodilla.	93
Figura 9. Reacciones adversas por el tratamiento de PRP en artrosis	94
Figura 10. Criterio de toxicidad producida por PRP	95
Figura 11. Distribución de pacientes según los diferentes tipos de estudios.	100
Figura 12. Protocolo de preparación de PRP	100
Figura 13. Protocolo de inyecciones de plasma rico en plaquetas	101
Figura 14. Efectos inflamatorios del plasma rico en plaquetas	103
Figura 15. Métodos según diferentes tipos de ensayos	104
Figura 16. Proteínas del cartílago de la matriz extracelular	106
Figura 17. Apariencia normal del cartílago y el hueso subcondral.....	107
Figura 18. Factor triggering en la artrosis alterando la homeostasis	110
Figura 19. Contenido primario de plaquetas y plasma, además de las funciones biológicas en regeneración tisular	113
Figura 20. Característica demográfica y clínicas de 10 pacientes con artrosis de rodilla.....	116

Figura 21. Eventos adversos en 10 pacientes con artrosis de rodilla que recibieron inyecciones intraarticulares con plasma rico en plaquetas117

TABLA DE TABLAS

Tabla 1. Cronograma	689
Tabla 2. Tabla y gráfico de porcentaje de hombres y mujeres.	74
Tabla 3. Satisfacción del paciente con el tratamiento.	75

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

La Osteoartritis (AO) es una de las enfermedades reumáticas crónicas más comunes en personas mayores de 60 años. La artrosis, o mejor conocida como “osteoartritis”, es una enfermedad degenerativa, que se caracteriza por la destrucción gradual y progresiva del cartílago.

Skinner, H., (1995) define la osteoartritis como: “Un padecimiento poli-articular lentamente progresivo de causa desconocida, de manera predominante daña las manos y las articulaciones grandes que sostienen el peso corporal”. (p. 2).

Dicha enfermedad se produce cuando el cartílago de la articulación se deteriora, con frecuencia debido a tensión mecánica o alteraciones biomecánicas, lo cual hace que el hueso que se encuentra debajo del cartílago falle. La OA puede producirse junto con otros tipos de artritis, tales como la gota o la artritis reumatoide (American College of Rheumatology, 2015, p. 2).

Para tratar la OA usualmente se comienza una terapia con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs); si bien es cierto este tratamiento es bueno, ya que prácticamente desde inicios de la terapia ayudará al paciente a disminuir los dolores y las inflamaciones causadas por la fisiología; sin embargo, el uso excesivo de los AINEs puede conllevar

a producir Reacciones Adversas (RAM) con bastante peligro en el futuro como gastritis, úlceras, hipersensibilidad, entre otras.

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una terapia bastante reciente, que es usada en pacientes con osteoartritis o que no ven mejoras con los tratamientos antiinflamatorios como AINEs, y de esta terapia han venido a revolucionar la terapia o el manejo de las enfermedades inflamatorias como la artrosis, psoriasis, entre otras más.

Según McCarty (1987) “los efectos adversos de AINEs son cualitativamente similares, aunque la frecuencia de efectos adversos particulares varía con el compuesto a niveles gastrointestinales, hepáticos, renales” (pp.474-476).

La Revista Chilena Dermatol (2010) plantea que Food and Drug Administration [FDA] tiene cuatro sistemas aprobados para la obtención del plasma rico en plaquetas: el sistema Smart PrP, el 3i, el BioCUE y el GPS, que son circuitos con dispositivos cerrados que usan una o dos centrifugaciones.

Es de sumo interés, ya que favorece a los pacientes, para que puedan tener una mejor recuperación y al gremio de salud, para que vayan obteniendo nuevas técnicas a fin de que sus pacientes se vean beneficiados. “Las vías dependen de las necesidades clínicas y de las circunstancias, ya que los fármacos pueden ser introducidos en el organismo en una variedad de vías (Monter, 2008, pp. 53-54).

El colágeno hidrolizado (CH) es un fármaco que favorece la lubricación “ articular” y se encuentran accesibles en casi todas las farmacias del país. Una segunda técnica es la denominada “plasma rico en plaquetas” (PRP), que activa los factores de crecimiento celular y la regeneración de tejidos. En el ámbito nacional, es una técnica accesible únicamente por profesionales experimentados como, en este caso, médicos ortopedistas, quienes pueden realizar este tipo de técnica.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, se realiza una revisión bibliográfica de evidencia producida durante los últimos cinco años a nivel internacional, cuyo objetivo, es describir los alcances de la terapia con plasma rico en plaquetas versus el colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis.

Es importante dar a conocer a los profesionales de salud, las alternativas existentes y nuevas para combatir la osteoartritis, en aras de demostrar, con base en reportes de estudios vigentes, que tanto el plasma rico en plaquetas como el colágeno hidrolizado, ya sea su uso concomitante o individualizado, favorecen el bienestar del paciente.

Pregunta

Considerando lo anterior se plantea la siguiente pregunta: Con base en la evidencia producida en los últimos cinco años a nivel internacional.

¿Cuáles serían las ventajas de la terapia con plasma rico en plaquetas y el colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis?

Objetivos

Objetivo General

Describir la efectividad de la terapia con plasma rico en plaquetas versus colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis a nivel internacional durante los últimos cinco años.

Objetivos Específicos

- Definir las propiedades fisiológicas del plasma rico en plaquetas y las propiedades farmacológicas del colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis.
- Comparar la efectividad del tratamiento con plasma rico en plaquetas y del colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis.
- Identificar las reacciones adversas del tratamiento con plasma rico en plaquetas y colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis.

Justificación

El incremento de las enfermedades inflamatorias va en aumento a nivel mundial, pues así lo revelan los diferentes estudios. Se plantea que existen diferentes alternativas nuevas como, por ejemplo, el plasma rico en plaquetas y colágeno hidrolizado, con el objetivo de combatir la osteoartritis de maneras nuevas y diferentes. (Eun Soo, 2015). Cuando se habla de alcances de la terapia a nivel farmacológico, se hace referencia al:

“Grado en que una determina intervención origina un resultado beneficioso en las condiciones de la práctica habitual, sobre una población determinada. No siempre cabe suponer que los resultados obtenidos en el marco de un ensayo clínico se pueden extrapolar a las condiciones de la práctica habitual” (Monter, 2008, pp. 53-54).

Hoy en día los pacientes consumen en exceso cantidades de AINEs, las cuales les producen problemas gastrointestinales como, por ejemplo, gastritis.

Según McCarty (1987) “una cantidad de AINE incrementa la secreción ácida causando congestión local” (p. 474). Cuando esta RAM aparece, es difícil poder tratar a los pacientes con OA.

Las dos técnicas citadas cumplen con este criterio. “Los elementos fundamentales del plasma son los factores de crecimiento, que ejercen la función de regeneración del lecho donante” (Beca, 2007, p. 40).

El colágeno hidrolizado (CH), por su parte, se considera un suplemento importante, que proviene de la hidrólisis enzimática de la gelatina proveniente de los huesos, cueros porcinos y bovinos.

Según Abad (2014), el colágeno se trata de una proteína fibrosa, que forma largas cadenas en forma de enrollamiento helicoidal, con composición y propiedades particulares. Al ser un suplemento nutricional, puede contener glicina y dos aminoácidos especiales, los cuales son hidroxiprolina e hidroxisilina. Muchas veces la deficiencia en colágeno puede ser por una pobre alimentación o déficit de vitamina C.

Desde un punto de vista nutricional, el colágeno se considera una proteína de calidad inferior, ya que hay un predominio de los aminoácidos descritos y cantidades mínimas o nulas de la mayoría de los aminoácidos esenciales como el triptófano, la metionina, cistina y tirosina. Sin embargo, tiene un valor nutricional, debido a su amino atípico perfil ácido, que estimula la síntesis de colágeno en el cartilago y la matriz extracelular de otros tejidos (Porfirio y Bernardes, 2014, p. 157).

El uso del PRP y el CH constituyen técnicas adecuadas, que aportan a la mejora de la sintomatología del paciente a corto y mediano plazo, produce una disminución de dolor y de la inflamación, lo que genera el aumento de los movimientos de las articulaciones.

La revista JCS Pharmaceutical (2014) ha planteado diversos tratamientos de la osteoartritis, los cuales se han centrado en reducir el dolor y rigidez de la articulación, mejorando la movilidad de la rodilla, disminuyendo la discapacidad, limitando la evolución del daño a la articulación, y educando a los pacientes sobre la naturaleza y

gestión de la enfermedad, y de esta forma tratar de mejorar la calidad de vida del paciente.

Hoy en día médicos están implementando estas terapias, debido a que los equipos para realizar la técnica de PRP son caros, y no cualquier personal de salud puede adquirirlos. De ahí que la presente investigación, es documentar los alcances de dichas técnicas, para aumentar su uso por parte del personal de salud.

Antecedentes

Antecedentes Históricos

La osteoartritis es considerada la enfermedad más antigua del mundo, pues hay evidencia de ella en esqueletos animales que existieron en épocas muy anteriores al hombre. Se encontró osteoartritis en la columna vertebral de un dinosaurio del 100 millones de años de antigüedad y en otro animal de la misma época, el *Platecarpus mezoico*, donde se observaron deformaciones en la pata izquierda del dinosaurio provocada por artrosis (Artricer, 2012).

Imagen 1. Deformaciones en la pata de un dinosaurio izquierda provocada por artrosis



Fuente. <https://artricer.org/tag/historia-de-las-enfermedades-reumaticas/>

Según Mandal (2017) la OA ha estado causando problemas en la humanidad desde hace muchos años; en el año 1500 A.C el papiro describió una condición que es similar a la artritis reumatoide siendo esta probablemente la primera referencia a esta enfermedad. Del mismo ensayo, hay pruebas de la artritis reumatoide en las momias egipcias, comentando que era una enfermedad frecuente entre egipcios. También en la literatura india se describieron síntomas como dolor, hinchazón y baja movilidad.

De acuerdo con Mandal (2017), Garrod en 1858 nombró la enfermedad artritis reumatoide. Sin embargo, Bannatyne en 1896 describió la artritis reumatoide por primera vez, y en 1952 se conforma el Comité Internacional sobre Reumatismo, convirtiéndose más adelante en la Asociación Americana del Reumatismo, y luego en la Universidad Americana de la Reumatología.

Después de que intentaran hallar el tratamiento adecuado, pero fallido, para pacientes con OA. El uso de tratamiento con metales pesados, los cuales incluían enfermedades como artritis reumatoide, además de otros tratamientos como sales de oro, de bismuto, arsénico y de cobre, que fueron utilizados con éxito, y el alivio del dolor fue logrado. En 1993 los anticuerpos anti-TNF fueron determinados para ser efectivos en el tratamiento de los pacientes con artritis reumatoide.

Antecedentes Internacionales

La revisión titulada “*Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study*”, desarrollada por Guillerminet, F. (2009) tuvo como objetivo investigar el efecto del CH sobre el metabolismo óseo, especialmente en la perspectiva del tratamiento de la osteoporosis y la comprensión de su mecanismo de acción. En la misma se concluye, que el colágeno hidrolizado en la dieta aumenta la actividad de los osteoblastos, lo que actúa sobre la remodelación ósea, aumentando el diámetro externo del hueso.

La revisión bibliográfica denominada “*Is Cartilage Matrix Breakdown and Appropriate Therapeutic Target in Osteoarthritis-Insights from Studies of Aggrecan and Collagen Proteolysis*” de Little y Fosang (2010) planteó que “los métodos para inhibir este proceso han sido ampliamente investigados como posibles terapias modificadoras de la enfermedad. Sin embargo, todos los tejidos de la articulación se ven afectados por la enfermedad en OA” (p. 1).

Van Vlijven (2012) publicó la revisión titulada “*Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review*”, tuvo por objetivo recaudar evidencia sobre la efectividad del tratamiento sintomático y condroprotector con derivados de colágeno en pacientes con OA.

El autor realizó ocho diferentes tipos de estudios, de los cuales seis fueron con colágeno hidrolizado y dos con gelatina. En algunos de esos reportes hubo diferencias en la medida del dolor. Por ende, esta revisión ayuda a demostrar que, a pesar de las

diferentes maneras de tratamiento para el paciente con osteoartritis, siempre hay formas de abarcar los dolores y los síntomas, para darles una mejor calidad de vida a aquellas personas que las necesitan.

Por su parte, Bello y Oesser (2013) realizaron una revisión bibliográfica bajo el tema *“Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of literature”*, demostrando que hay una gran demanda de los pacientes, hacia el gremio de salud, para tratarse los dolores producidos por la osteoartritis. El propósito del artículo fue revisar la epidemiología y factores de riesgo para la osteoartritis, y revisar algunas de las opciones de manejo actuales para este trastorno. Concluyeron que el CH, reduce el dolor y la discapacidad más que el placebo en algunos pacientes, y parece que los médicos consideren intentar el CH para el tratamiento del dolor y la discapacidad articular.

En el Laboratorio JCS Pharmaceuticals, Inc. (2013) se realizó el estudio denominado *“Efecto del colágeno hidrolizado como tratamiento adyuvante al ejercicio en la osteoartritis de la rodilla”*; cuyo objetivo fue utilizar el tratamiento del colágeno hidrolizado como tratamiento adyuvante en pacientes con osteoartritis.

Por su parte, Abad (2014), realizó el estudio llamado *“Suplementos de colágeno y efecto en el tratamiento de lesiones articulares”*; en el cual demostró que el uso adecuado de colágeno en los pacientes que tienen lesiones articulares acelera la recuperación, o bien, puede prevenir lesiones articulares. Además, que al ser extraído el PRP fisiológicamente del propio cuerpo del paciente o extraído de otras formas, la terapia de PRP es segura y efectiva.

Anitua (2013) en el estudio de osteoartritis, realizado sobre la terapia de PRP llamado *“A biological therapy to osteoarthritis treatment using platelet-Rich plasma”*. Destacaron que los factores de crecimiento pueden tener la capacidad de establecer una molesta molecular entre los tejidos de las articulaciones; por lo tanto, controlan el fenotipo pro-inflamatorio de la sinovial de las células de la articulación.

Ornetti, P., et al. (2015) publicaron el artículo denominado *“Does platelet-Rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis?”*, donde indicaron que el plasma rico en plaquetas ha estado generando una atención relativamente considerable para el tratamiento de osteoartritis, con el objetivo de aliviar los síntomas, pues las plaquetas activadas liberan una multitud de mediadores solubles, tales como factores de crecimiento y citosinas, induciendo así interacciones complejas que varían a través de los tejidos dentro de las articulaciones.

Simental, M., Vilchez, J., Martínez G., (2015) realizaron un estudio acerca de *“Platelet-Rich plasma in knee osteoarthritis treatment”*; en el que plantean que con *“base en los resultados de los estudios clínicos, que no todos los pacientes pueden beneficiarse de esta terapia, ya que hay que considerar aspectos como la edad y el grado de degeneración del cartílago”* (p. 3). Indicaron además que los pacientes que se pueden beneficiar son aquellas personas que cumplen con tratamientos debidamente programadas por su médico.

Es importante recalcar que aunque el PRP sea obtenido a partir del propio cuerpo del paciente, si el paciente no está en un estado de salud correcto, el tratamiento no le funcionaría adecuadamente. Además, el tratamiento ideal debe ser multidisciplinario y cumplir el objetivo de lograr la analgesia, reducir la discapacidad y mejorar la

funcionalidad articular, así como, mejorar la calidad de vida del paciente con un menor nivel de toxicidad de drogas (Simental, M., Vilchez, J., Martínez G, 2015).

Torrero, J., Martínez, C., (2015) realizaron un estudio denominado "***New developments in the treatment of osteoarthritis focus on biologic agents***" demostrando que obliga a los médicos, cirujanos e investigadores a centrarse en encontrar nuevas opciones de tratamiento para erradicar y detener la OA, con el fin de evitar opciones quirúrgicas que en muchos casos están excesivamente indicadas? Los tratamientos no invasivos como medicamentos AINEs, fisioterapia o suplementos dietéticos, apuntaron a que el PRP es adecuado para tratar lesiones de cartílago y una opción como terapia complementaria.

Porfirio, E., Bernardes, G. (2016) en el estudio "***Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review***"; estudiaron la acción del CH en tejido óseo y cartilaginoso, así como los efectos en la osteoporosis y la osteoartritis y concluyeron que el CH tiene un efecto terapéutico sobre la osteoporosis y la OA, con un aumento de la densidad mineral ósea, y produciendo así un efecto protector sobre el cartílago articular, aliviando síntomas del dolor.

Porfirio, E., Bernardes, G. (2016) realizó el estudio denominado "***Ensayo clínico aleatorio y controlado sobre la eficacia del tratamiento con colágeno por vía oral en el espacio articular medial de la rodilla en los resultados funcionales en los pacientes del Veterans Memorial Medical Center con osteoartritis en la rodilla***". El objetivo fue determinar los efectos del tratamiento con colágeno por vía oral en el espacio articular medial de la rodilla y en los resultados funcionales en los pacientes diagnosticados con

osteoartritis en la rodilla. Concluye que no solo el colágeno hidrolizado sirve como terapia para la osteoartritis, sino también para tratar otros tipos de patologías como osteoporosis, cirugías de rodillas, procedimientos odontológicos, lo cual tiene impacto directo en la calidad de vida del paciente.

Finalmente, I-Kung, Díaz y Borg (2016) cuyo objetivo fue demostrar cómo el PRP ayuda a regenerar, rehabilitar y curar, por medio de inyecciones, las patologías que llegan a tener los pacientes que realizan mucha actividad deportiva. Concluyen que el PRP, es eficaz para mejorar los resultados funcionales de la osteoartritis leve de la rodilla, producida por el exceso de ejercicio.

En la revisión bibliográfica denominada "*Plasma rico en plaquetas*" a cargo de Beca (2017), se presentó la composición y el empleo quirúrgico del producto, aluden fundamentalmente a los factores de crecimiento y se pueden observar los distintos estudios a favor y en contra de la utilización del PRP.

Con base en los antecedentes citados se evidencia la relevancia de la investigación, por realizar un estudio vinculado con los alcances de la terapia con plasma rico en plaquetas y el colágeno hidrolizado, en pacientes con osteoartritis con base en la evidencia producida en los últimos cinco años a nivel internacional. Lo anterior, centrando el proceso investigativo en la presentación de las propiedades fisiológicas de ambos tratamientos e identificando sus las reacciones adversas. Por cuanto en los reportes citados esta información se describe de manera incipiente y en este estudio se va a profundizar.

CAPÍTULO II MARCO DE REFERENCIA

Osteoartritis: definición y características

La osteoartritis o artrosis es una de las enfermedades reumáticas crónicas más comunes, y constituye una enfermedad degenerativa que se caracteriza por la destrucción gradual y progresiva del cartílago.

Arias (2014) define la “osteoartritis” como un grupo heterogéneo de condiciones que conducen a síntomas y signos articulares, los cuales se asocian con defectos en la integridad del cartílago articular, además de cambios relaciones con el hueso subcondral y con los márgenes articulares.

Imagen 2. Deformación de manos a causa de la artrosis



Fuente. <http://salud.amen.org.ar/node/15>

Skinner, H., (1995) define la osteoartritis como “un padecimiento poli articular, lentamente progresivo, de causa desconocida; de manera predominante daña las manos y las articulaciones grandes que sostienen el peso corporal” (p. 1).

Según la American College of Rheumatology (2012) esta enfermedad se produce cuando el cartílago de la articulación se deteriora con frecuencia, debido a tensión mecánica o alteraciones biomecánicas, lo cual hace que el hueso que se encuentra debajo del cartílago falle. La OA puede producirse junto con otros tipos de artritis, tales como la gota o la artritis reumatoide.

Por lo general, afecta a personas de mediana edad a las de la tercera edad. Con frecuencia se puede referir a la osteoartritis como OA o desgaste de las articulaciones. Una de las causas en personas de mayor edad es la OA, ya que puede llegar a causar discapacidad. “La enfermedad no tiene cura, pero algunos tratamientos intentan hacer que avance con mayor lentitud” (American College of Rheumatology, 2012, p. 1).

Otro dato importante es que recubre la superficie articular de rodillas, caderas, hombros, manos, tobillos y columna vertebral, tendiendo a afectar a articulaciones que se utilizan con frecuencia, como las manos, la columna y las articulaciones que cargan peso como son la cadera y las rodillas.

Existen diversas formas de clasificar la artrosis desde el punto de vista conceptual y práctico, según Monfort, J. (2010) las mejores son la clasificación etiológica (según la causa) y clasificación topográfica (según la articulación afectada).

Figura 1. Clasificación etiológica de la artrosis

Primaria (Idiopática)
Secundaria
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades metabólicas (hemocromatosis, alcaptonuria, enfermedad de Wilson y enfermedad de Gaucher) • Enfermedades endocrinas (acromegalia, hiperparatiroidismo e hipotiroidismo) • Artropatías microcristalinas (enfermedad por depósito de pirofosfato cálcico, enfermedad por depósito de hidroxipatita y gota) • Enfermedades articulares inflamatorias de mecanismo inmune (artritis reumatoide, espondiloartropatías y artritis séptica) • Enfermedad ósea (Paget, osteonecrosis y displasias óseas) • Disfunción articular interna (meniscopatía y cuerpos libres intrarticulares) • Traumatismo y fracturas articulares • Osteocondrosis (Perther, Freiberg, Kiemböck, Köhler, Panner, Thiemann y Blount) • Miscelanea (neuroartropatía, hiperostosis anquilosante, hiperlaxitud articular, condrólisis y sobreuso articular)

Fuente: Monfort, J., 2010, p. 42.

Artrosis primaria (idiopática)

Afecta a unas articulaciones determinadas: columna, trapecio-metacarpiana, MCF, IF, cadera, rodilla, y primera MTF. La artrosis idiopática puede ser generalizada o localizada en una sola articulación. Existen algunos tipos de osteoartritis idiopáticas con características propias: artrosis erosiva de IFD, artrosis de rodilla y manos en mujeres obesas y artrosis de cadera en varones.

Artrosis Secundaria

American College of Rheumatology (2015) define la “hemocromatosis” como las diferentes enfermedades que conducen a un aumento de hierro en el cuerpo. Existen dos tipos de hemocromatosis: la primaria y la secundaria, conocida como “artrosis secundaria”.

La hemocromatosis puede ocasionar una artropatía degenerativa muy similar a la que se observa en la enfermedad por depósitos de pirofosfato. Otras enfermedades metabólicas que dan lugar a artrosis secundarias son muy raras, como la alcaptonuria, progresiva e incapacitante con afectación axial y periférica. La enfermedad de Wilson puede acompañarse de una artropatía generalizada, caracterizada por fragmentación ósea subcondral, quistes, irregularidad cortical y esclerosis.

Clasificación topográfica

La osteoartritis puede verse con mayor afectación a partir de los 40 años de edad; puede afectar a personas de cualquier raza y sexo, y puede producirse con anticipación si hay otros factores de riesgo (cosas que eleven el riesgo de contraer OA). (American College of Rheumatology, 2015, p. 2). Los factores de riesgo incluyen:

- **Edad avanzada:** se ha demostrado un marcado incremento en la frecuencia de artrosis grave en la edad avanzada. La correlación no es lineal, y el incremento es exponencial a partir de los 50 años. El mecanismo que provoca la asociación entre el envejecimiento y la artrosis es poco conocido. Entre los posibles factores, se incluyen pequeños cambios anatómicos de las articulaciones y alteraciones biomecánicas o bioquímicas en el cartílago articular, que comprometen las propiedades mecánicas del cartílago.

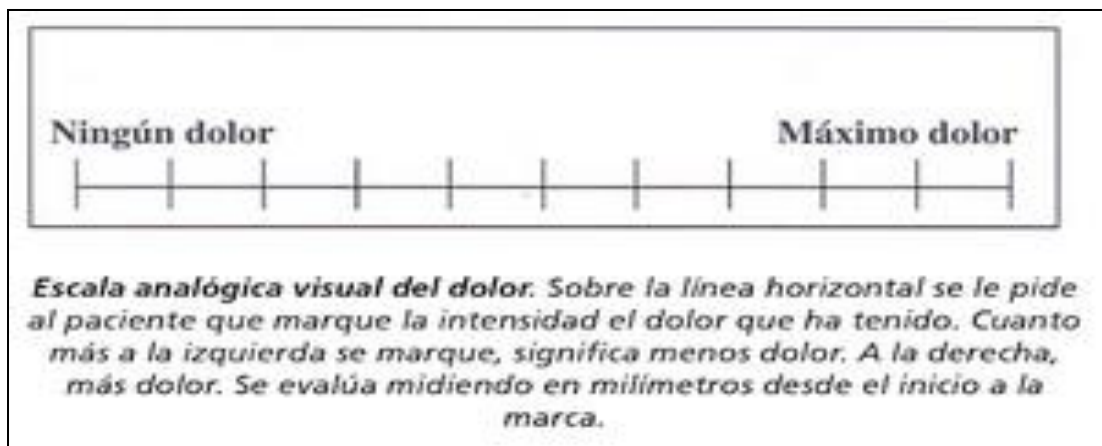
- **Sexo:** no solo su incidencia es mayor en la población femenina, sino que también es más intensa y afecta a más articulaciones. El patrón topográfico muestra diferencias, ya que en hombres es más frecuente la afectación de los metacarpos falángicos y la cadera, y en mujeres, las interfalángicas distales y las rodillas.
- **Obesidad:** son numerosos los estudios que defienden la relación entre obesidad y artrosis de rodilla. Sin embargo, no se conocen todavía los mecanismos por los que la obesidad podría favorecer la aparición de artrosis.
- **Ocupación y actividad:** se ha demostrado, asimismo, la asociación de la artrosis de rodilla con el trabajo, que exige prolongadas y repetidas flexiones de esta articulación.
- **Deformidad de la articulación como longitud desigual de la pierna y rodilla:** los pacientes con mayor densidad mineral ósea tienen un riesgo más elevado de padecer artrosis. Por ello, se ha postulado que una masa ósea de absorción de las vibraciones del hueso yuxtaarticular protege así al cartílago articular.

Los síntomas incluyen:

- Incremento en la presión intra-ósea secundario a una obstrucción intravenosa.
- Estiramiento periostal secundario a la formación de osteofitos.
- Micro-fracturas subcondrales.
- Hipertrofia sinovial que origina inflamación.
- Distensión capsular, distensiones ligamentosas y contracturas musculares.

- Dolor: el dolor es el síntoma más frecuente y se localiza en la articulación afectada. Inicialmente el dolor se desencadena con el uso de la articulación, mejorando con el reposo. A medida que progresa la enfermedad, el dolor es más continuo, apareciendo en reposo, e incluso por la noche, interfiriendo con el sueño. No existe siempre una correlación entre la intensidad del dolor y el grado de daño estructural articular; la correlación más estrecha es en la artrosis seguida de la rodilla, siendo peor en la mano y en las apófisis espinosas de la columna. Para la evaluación del dolor y otros datos clínicos como cansancio, rigidez, estado general, se suelen usar escalas analógicas visuales o escalas Likert, como las que se representan en la Figura 1.

Figura 2. Escala de evaluación de los síntomas



Fuente. Álvarez, B., 2005, p. 38.

El origen del dolor es en los pacientes con artrosis es multifactorial, y depende tanto de estructuras articulares como peri-articulares. Entre las causas del dolor están:

- *Rigidez de la articulación:* la rigidez es otro de los síntomas característicos de la artrosis; aparece después de un periodo de inactividad y puede existir también rigidez matutina. La duración de la rigidez es siempre corta en el tiempo, y esto la diferencia de la rigidez de las enfermedades inflamatorias. En la artrosis de rodilla, por ejemplo, es menor de 30 minutos.
- *Incapacidad funcional:* la incapacidad funcional es una consecuencia importante de las artrosis, hasta el punto de que es la principal causa de incapacidad en ancianos.
- *Hinchazón prominente en la articulación.*
- *Crujidos o rechinado al mover la articulación.*

El cuestionario WOMAC fue realizado por la Universidad de Western Ontario y McMaster (1988) para medir la sintomatología y la discapacidad física percibida por la población con artrosis de cadera o de rodilla mediante una entrevista personal. Este cuestionario se ha empleado en distintas poblaciones, como OA (una de las más beneficiadas).

Este instrumento se ha utilizado ampliamente en estudios que evalúan la efectividad de la artroplastia total de cadera o la artroplastia total de rodilla. Es el único

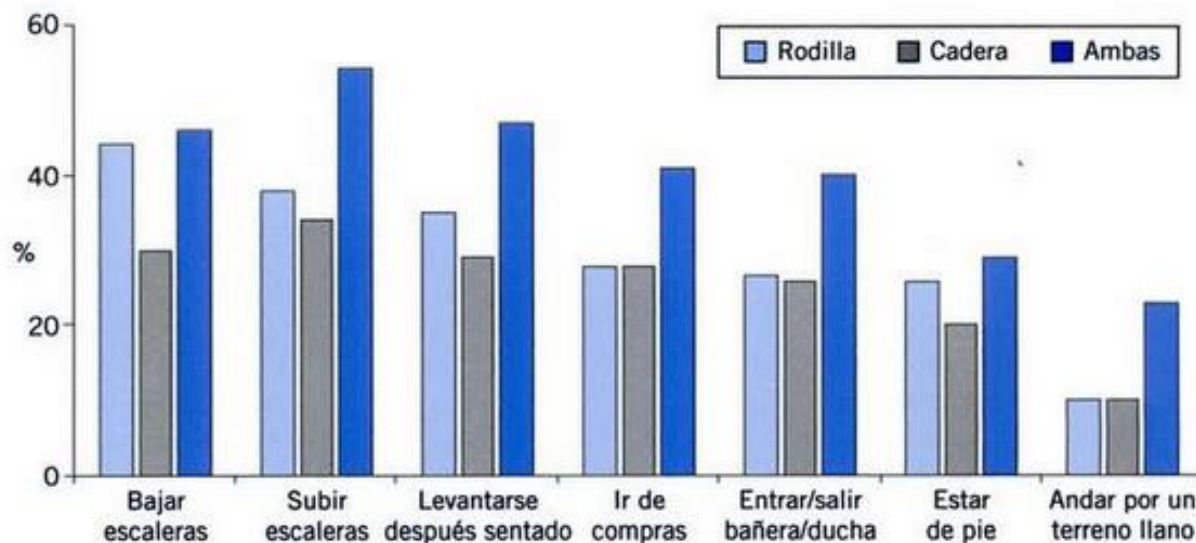
instrumento específico para personas con OA de cadera y rodilla. (López, S., Martínez, C. 2009).

Por lo general, los síntomas (descritos arriba) y por los resultados del examen físico, teniendo problemas para realizar sus actividades diarias, como se ve en la Figura 3. En algunos casos, las radiografías u otros exámenes de imágenes pueden resultar útiles para ver en qué medida está desarrollada la enfermedad, o contribuir a descartar otros problemas de articulación (American College of Rheumatology, 2015).

Los pacientes con osteoartritis deberán tener mucho cuidado con su estilo de vida, tratar de realizar algún tipo de deporte (natación), preferiblemente no estar obesos y estarse realizando chequeos, para descartar cualquier síntoma de los que acompaña la fisiología.

La American College of Rheumatology (2015) con frecuencia los médicos detectan la osteoartritis por los síntomas típicos y por los resultados del examen físico. En algunos casos, las radiografías u otros exámenes de imágenes pueden resultar útiles, para ver en qué medida está desarrollada la enfermedad, o contribuir a descartar otros problemas de articulación.

Figura 3. Gráfica de porcentaje de enfermos con OA y sus diferentes dificultades para ejercer diferentes tipos de actividades



Álvarez, B., 2005, p. 42.

Según la OMS 2017 la epidemiología para la OA afecta al 80% de la población menor de 65 años en los países industrializados. Es la enfermedad reumática con mayor prevalencia en el mundo y más común entre la población adulta; el 70% de los mayores de 50 años la padece en las manos, un 40% en los pies, un 10% en las rodillas y un 3% en las caderas. A los 65 años la mitad de las personas tiene evidencias radiológicas de OA; después de los 75 años los cambios radiológicos se observan en el 80% de las mismas.

Cada año, en EE.UU, alrededor de unos 39 millones de personas padecen de OA, y se estima que en el 2020 serán 60 millones que padecerán de la coxartrosis, existiendo una correlación con la raza y la situación socioeconómica más frecuente, mayor en Europa que en Jamaica, África del Sur, Nigeria o Liberia (Blanco, 2010).

Tratamientos de la artrosis

Torrero, J., Martínez, C. (2015) comentan que la artrosis como todas las enfermedades crónicas, en el momento actual no tiene el efecto de curar, en el sentido de volver a tener una articulación como en la juventud. Con los tratamientos farmacológicos o no farmacológicos descritos en la Figura 4, se puede lograr reducir los síntomas, mantener el nivel de actividad física de las personas afectadas y hacer más lenta la progresión de esta enfermedad.

Figura 4. Tratamientos tradicionales de la artrosis

Tratamiento de la artrosis	
Terapia no farmacológica	
• Educación del paciente	
• Programa de ejercicios	
• Pérdida de peso	
• Protección articular	
• Modalidades térmicas	
• "Medicinas alternativas"	
Terapia farmacológica	
• Analgésicos tópicos	
• Analgésicos no opiáceos	
• Antiinflamatorios no esteroideos	
• Fármacos de "acción lenta" o SYSADOA	
• Infiltraciones articulares	
• Analgésicos opiáceos	
Tratamiento quirúrgico	
• Desbridamiento quirúrgico	
• Osteotomía	
• Artroplastia total	

Fuente. Álvarez, B. 2005, p. 46.

Según Álvarez, B. (2005) los tratamientos con terapias farmacológicas no quieren decir que con los fármacos disponibles no se pueda conseguir una gran mejoría en el dolor y la capacidad funcional en la mayoría de pacientes. Se debe recordar que, como todas las enfermedades crónicas, no hay curación; si bien es cierto, no es lo mismo estar en una silla de ruedas que hacer una vida prácticamente normal.

En la Figura 5, se puede observar cuáles son las distintas terapias de tratamiento de pacientes con OA con diferentes formas y grupos farmacéuticos.

Figura 5. Terapia farmacológica de la artrosis

Terapia farmacológica de la artrosis
Agentes tópicos
<ul style="list-style-type: none"> • Preparaciones de capsaicina • Antiinflamatorios tópicos
Analgésicos
<ul style="list-style-type: none"> • No opiáceos • Opiáceos
Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)
<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores no selectivos • Inhibidores selectivos COX-2
Fármacos intraarticulares
<ul style="list-style-type: none"> • Infiltraciones de corticoides • Infiltraciones de ácido hialurónico
Fármacos de "acción lenta" o SYSADOA
Fármacos experimentales

Fuente. Álvarez, B. 2005, p. 60.

Según McCarty (1987) "una cantidad de AINE, incrementa la secreción ácida causando congestión local" (p.474). En el paciente, al utilizar un antiinflamatorio, el

efecto adverso más común es la gastritis, y cuando esta RAM aparece es difícil poder tratar a los pacientes con OA.

Como un nuevo tratamiento para darles esperanza, se comenzó a utilizar el PRP y el CH para aquellos pacientes que sufren de esta enfermedad.

Colágeno Hidrolizado (CH)

El colágeno se considera un suplemento importante para el tratamiento de la osteoartritis. Proviene de la hidrólisis enzimática de la gelatina de los huesos y cueros porcinos y bovinos, siendo el colágeno una proteína que posee una composición y propiedades particulares.

El colágeno se encuentra presente en todos los órganos multicelulares de nuestro cuerpo; es la proteína estructural fibrosa que compone las fibras blancas de la piel, tendones, huesos, cartílagos y todos los demás tejidos conectivos. También se encuentra difundido en las sustancias gelatinosas del cuerpo, como en el humor vítreo del ojo, al cual le proporciona firmeza (Abad, 2014).

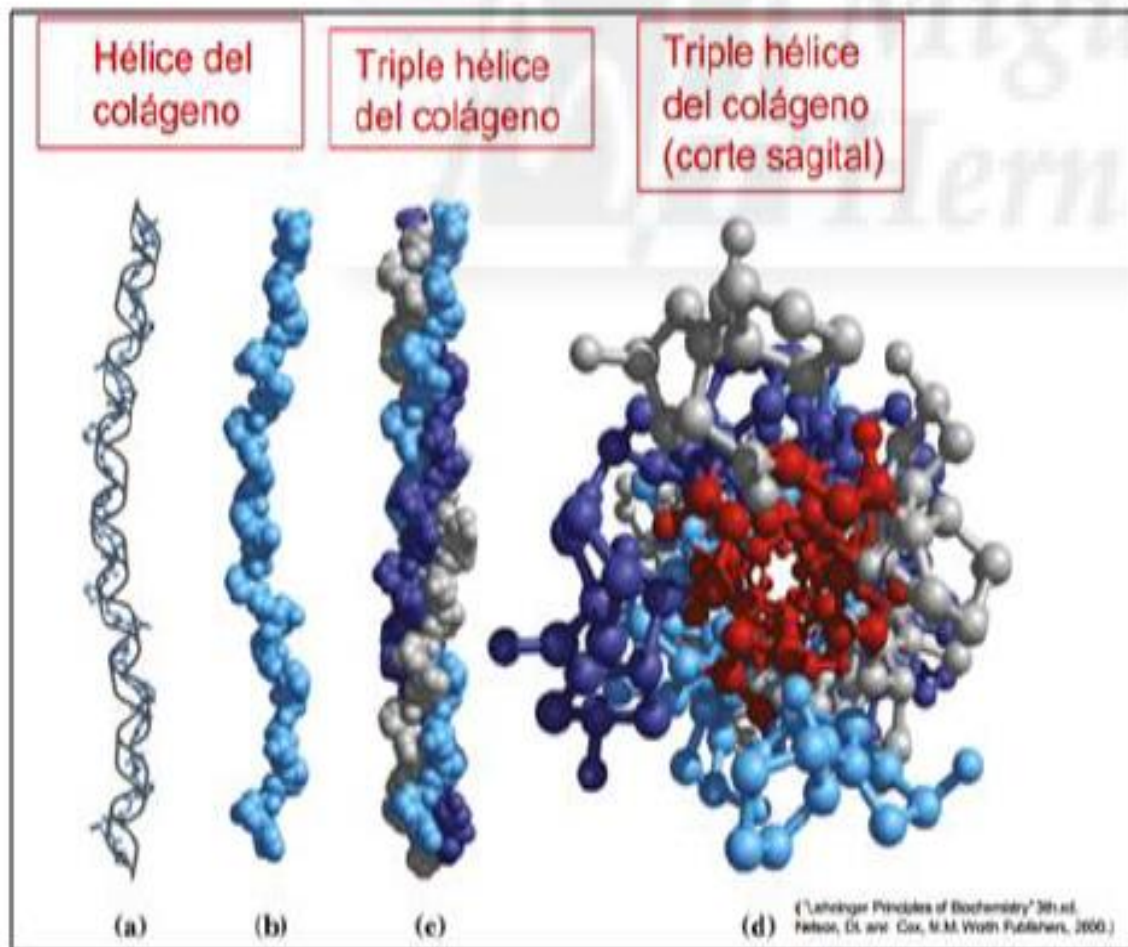
Guillerminet, F. et al. (2010) desarrollaron un estudio comparativo de eficacia y tolerancia del colágeno hidrolizado enzimático frente al sulfato de glucosamina en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla, donde amplían la definición del colágeno hidrolizado. El colágeno es la proteína natural que constituye el sostén de la estructura del cuerpo, y es la sustancia principal del tejido conectivo. Este tejido conectivo fibroso, el cual se mantiene unido a nuestro cuerpo, les da fuerza a los diferentes órganos y

tejidos con su fuerza y sus propiedades elásticas, tal como se puede observar en la Imagen 3.

El estudio científico sobre la ruptura de la matriz del cartílago es un objetivo terapéutico apropiado en la osteoartritis, a partir de los estudios de proteólisis de agaricano y colágeno, que nos ayudan a aclarar un poco más sobre la definición del colágeno hidrolizado y los autores comentan que el colágeno es una proteína que forma parte de diferentes estructuras del cuerpo, entre ellas los cartílagos articulares. Está constituido por tres cadenas de aminoácidos enlazadas a modo de trenza (Little, C., Fosang, A., 2010).

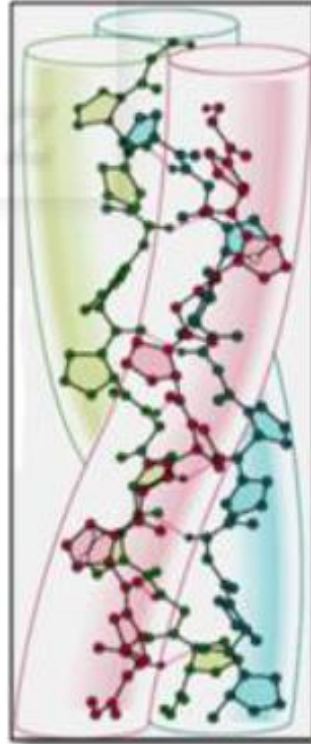
Como se explicó anteriormente, al ser un suplemento nutricional, el colágeno puede contener glicina y dos aminoácidos especiales, los cuales son hidroxiprolina e hidroxilisina. Muchas veces la deficiencia en colágeno puede ser por una pobre alimentación o déficit de vitamina C. Se trata de una proteína fibrosa que forma largas cadenas y posee una estructura secundaria característica en forma de enrollamiento helicoidal. La molécula de colágeno es una triple cadena de aminoácidos enrollada en forma de hélice de forma muy compacta, conteniendo grandes cantidades del aminoácido glicina (Abad, 2014).

Imagen 3. Estructura del colágeno



Fuente: Nelson y Cox, 2005

Imagen 4. Triple cadena de aminoácidos



Fuente. Garret y Grisham, 1999, p.41

Hay que tener en cuenta que, conforme vamos avanzando en edad, el colágeno ya se irá notando que va perdiendo, no solo un buen estilo de vida (dieta nutritiva) y nos ayudará a tener un cuerpo saludable, sino que también deberíamos complementarlo con ejercicios, para poder llegar a tener una vejez adecuada y con escasos problemas de salud.

Según Figueres (2015) tener una dieta equilibrada, que no someta los tejidos de la persona a un desgaste excesivo, ni padezca una enfermedad que afecte al tejido colaginoso, no necesita tomar un suplemento de colágeno asimilable; sin embargo, a

partir de los 25-30 años, las células humanas empiezan a reducir gradualmente su capacidad de sintetizar colágeno, de manera que anualmente perdemos un 1.5% de colágeno tisular. A los 45-50 años, los efectos de la pérdida de colágeno tisular ya son visibles.

Abad (2014) señala que existen diferentes tipos de colágeno (Imagen 5), dependiendo de la ubicación y del tejido:

- *Colágeno tipo I*: abundante en la dermis, hueso, tendón y córnea. Su función principal es la de resistencia al estiramiento.
- *Colágeno tipo II*: localizado sobre todo en el cartílago, formando fibrillas finas. Es sintetizado por los condrocitos, que se encargan de mantener la matriz cartilaginosa.

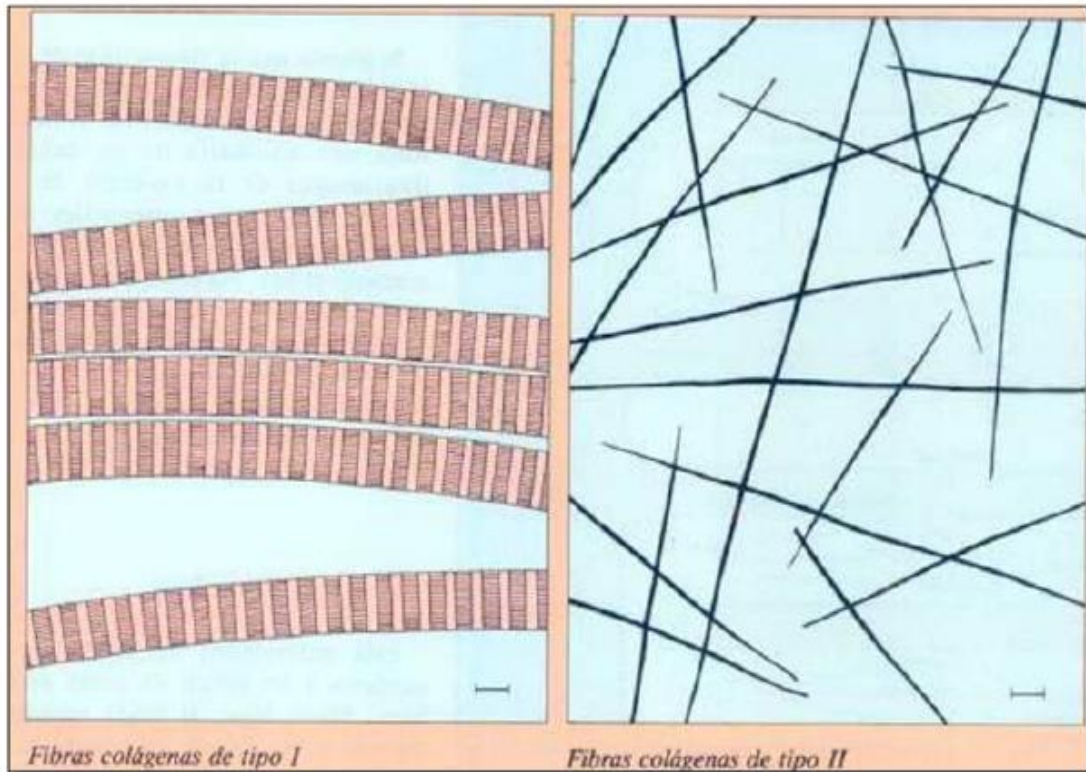
Su función principal es la resistencia a la presión intermitente. Este tipo es el más utilizado en los suplementos y estudios revisados para curar o mantener la salud en las articulaciones.

- *Colágeno tipo III*: abunda en el tejido conjuntivo laxo, paredes de vasos sanguíneos, dermis y el estroma de glándulas, sintetizado por las células del músculo liso, fibroblasto y glía. Tiene una función de sostén de los órganos expandibles.
- *Colágeno tipo IV*: forma la lámina basal que subyace a los epitelios.

Es sintetizado por las células epiteliales y endoteliales. Tiene una función principal de sostén y filtración. Según Abad (2014) más del 90% del colágeno del cuerpo humano es de tipos 1 y 3. La composición de las proteínas consiste en diecinueve aminoácidos con porcentajes altos de glicina, prolina, hidroxiprolina. El colágeno tipo 2 es una proteína que consta de dieciocho aminoácidos.

Es de suma importancia conocer las reacciones adversas (RAM) de cada medicamento que el médico le esté administrando a su paciente. Esto es producto de que, si la persona está consumiendo un medicamento que produzca RAM, se debe cambiar el tratamiento por uno nuevo, para que ese paciente no corra peligro y pueda tener una mejor calidad de vida.

Imagen 4. Fibras de Colágeno tipo I y II



Fuente. Abad, 2014, p. 4.

Bello, A. Oesser, S. (2006) comentan las RAM del colágeno hidrolizado como:

- La sensación de saciedad es uno de los efectos secundarios del colágeno hidrolizado que se considera normal.
- Las molestias digestivas leves también se encuentran dentro de los efectos secundarios que se presentan al comienzo, y desaparecen con el transcurso de los días.
- Inflamación abdominal, que se mantiene y se debe suspender la ingesta del suplemento.

- Trastornos intestinales (estreñimiento o diarrea).
- Dolores musculares o articulares.
- Sensación de cansancio: es un efecto secundario que puede aparecer al tomar colágeno hidrolizado; si persiste se debe suspender la ingesta del producto.

Es de suma importancia conocer las contraindicaciones de cada medicamento que el médico le esté administrando a su paciente, para que pueda tener una mejor calidad de vida. Se deben conocer estas indicaciones, ya que se puede poner en peligro la vida del paciente. Hoy en día existen dos tipos de contraindicaciones: relativa o absoluta.

Porfirio, E. Bernardes, G. (2014) argumentan que en la contraindicación relativa se debe tener cautela cuando se utilizan dos fármacos. En la contraindicación absoluta el evento o sustancia podría ocasionar una situación potencialmente mortal.

Cuando se hace referencia a la farmacocinética a nivel farmacéutico, se comprende como el estudio de cómo el medicamento se ha ingerido, y lleva un tipo de orden llamado LADME, el por sus siglas (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción).

Abad, C. (2014) define la farmacocinética como el estudio del curso temporal de las concentraciones de los fármacos en el organismo, y construye modelos para interpretar estos datos y, por tanto, para valorar o predecir la acción terapéutica o tóxica de un fármaco.

Van Vijven (2013) amplía la definición de farmacocinética al referir que es el estudio de las acciones de una sustancia, actividad contenida en un medicamento sobre el organismo una vez se ha ingerido o administrado. La farmacocinética se puede designar también con el signo ADME: absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción. (p. 7).

Es adecuado utilizar el colágeno hidrolizado como suplemento alimenticio para activar la biosíntesis de colágeno. El Centro de Seguridad de Alimentos y Nutrición Aplicada ha reconocido que los productos de colágeno son componentes farmacéuticos y alimentos seguros.

Según Abad, C. (2014) “el colágeno hidrolizado se absorbe a partir del intestino en su forma molecular elevada, se acumula preferentemente en el cartílago y puede estimular el metabolismo de los condrocitos” (p. 2).

Es importante recalcar que el colágeno, cuando es administrado por vía oral, es absorbido correctamente. Como tal, es uno de los suplementos deportivos y nutricionales que permiten una recuperación en el dolor e inflamación causados por la OA.

Agrega que el colágeno hidrolizado se extrae por medio de una extracción de tejido ricos en colágeno, como la piel, huesos y cartílago de animales del matadero, mediante la hidrólisis directa con enzimas proteolíticos (Figura 6).

Imagen 5. Imagen de colágeno hidrolizado



Fuente. Abad, C. 2014, p.6.

Quando se hace referencia a la biodisponibilidad, se debe tomar en cuenta la cantidad y la velocidad del fármaco en el cuerpo, con el fin de escoger la mejor vía de administración al paciente. Todo esto es para poder estar seguros de que el principio activo pueda ejercer un efecto terapéutico efectivo y deseado.

Lee, J. (2015) en su estudio *“Biodisponibilidad de los fármacos”*, define la biodisponibilidad como “el grado y la velocidad con que una forma activa (el fármaco o uno de sus metabolitos) accede a la circulación, alcanza de esta manera su lugar de acción” (p. 1).

Por su parte, Formentini, E. (2012) en su artículo ***“Biodisponibilidad y Bioequivalencia”*** define la biodisponibilidad como “la cantidad de fármaco que ingresa a la circulación sistémica y la velocidad a la cual este ingreso se produce” (p. 1).

La ***“Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico”***, de Figueres, T., Basés E. (2015) plantea los estudios de biodisponibilidad del CH, realizando estudios in vitro, in vivo y, además, estudios clínicos.

En los estudios in vitro se muestra que la presencia de péptidos de colágeno estimula la proliferación, incrementando la síntesis de colágeno a modo de dosis-dependiente.

Figueres, T., Basés, E., (2015) destacan que la presencia de péptidos de colágeno induce a las células a sintetizar colágeno tisular y los restante componentes de los tejidos. Este efecto es dosis-dependiente y no se produce con colágeno no hidrolizado.

Plasma Rico en Plaquetas (PRP)

El plasma rico en plaquetas constituye un método de extracción de la sangre de la vena del paciente, y después se centrifuga para separar las distintas fases o componente. "El PRP es obtenido de la sangre a través de un proceso que utiliza el principio de la separación celular por centrifugación diferencial" (Beca et al., 2007, p. 41).

Moreno et al (2015) complementan con la definición de PRP como "volumen de plasma que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel basal (150.000–350.000 uL), correspondiente a una fracción de la plasma centrifugada con concentraciones de plaquetas hasta 5 veces superiores a las normales.

Según Meheux, C. et al. (2016) el PRP es un factor de crecimiento, una terapia mínimamente invasiva que permite al paciente una regeneración más rápida, produciendo un proceso de cicatrización del tejido sin necesidad de ingresar al hospital ni intervenciones quirúrgicas.

Por su parte Li Dai , W. et al. (2017) afirma a partir de un meta-análisis que el PRP puede ser empleado tanto para intervenciones quirúrgicas, dejando que coagule el plasma y bañando los tejidos durante la intervención o por infiltración, como utilizado para tratar lesiones musculares, articulares y tendinosas.

Obtención y Fases Quirúrgicas

Obtención

El plasma rico en plaquetas se obtiene con el uso de equipo, en particular micro-centrifugadoras, como son:

- Separador celular de densidad gradiente Electromedics 500 (Medtronic).
- Compact Advanced Platelet Sequestration System (CAPSS).
- Equipo PRGF para la centrifugación y preparación del plasma (GAC Medicales-España).
- El Sistema de Curasan.
- El Sistema PCCS.

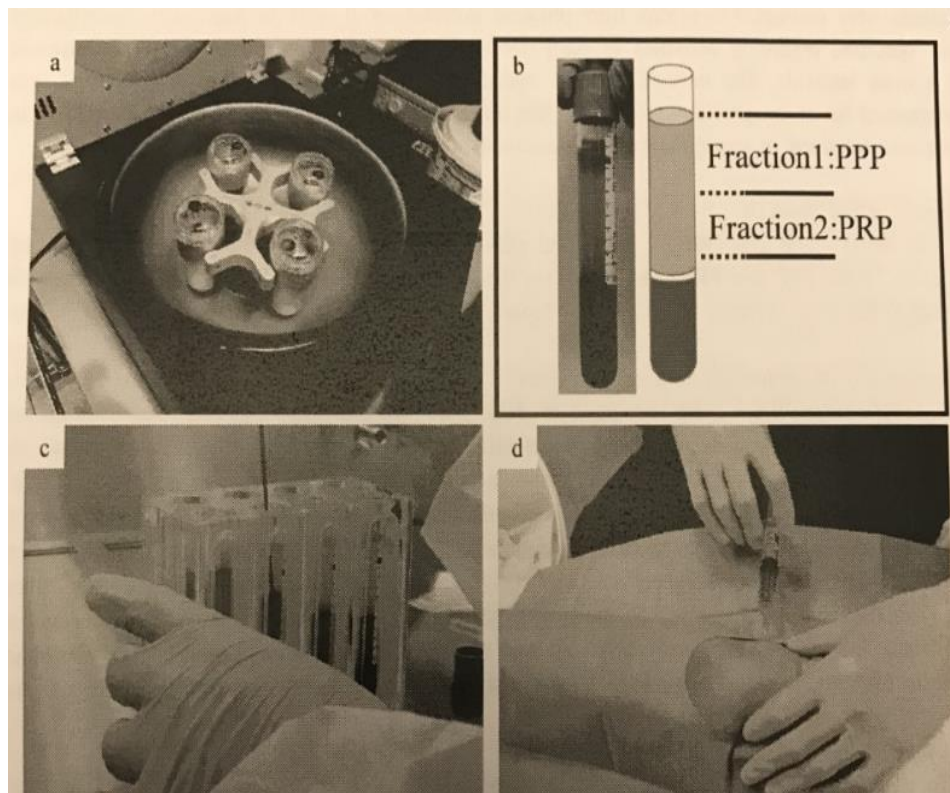
La secuencia del proceso es la siguiente:

- *Punción venosa:* se realiza la extracción de la sangre al paciente de la región antecubital, unos minutos antes de comenzar la cirugía o el procedimiento a seguir.
- *Obtención de la sangre:* se efectúa un acceso venoso a través de una cánula, que permite la retirada de la sangre venosa, y esta se almacena en bolsas rotuladas con anticoagulantes, listas para el proceso de centrifugación.
- *Separación celular:* la fase de centrifugación debe ser realizada por un profesional en salud, para permitir la obtención máxima de concentración de las plaquetas por

unidad de volumen. Se debe centrifugar el plasma con un equipo digital, el cual garantiza que los parámetros de tiempos y velocidad son los adecuados.

La separación de los elementos de la sangre después del proceso de centrifugación se da en función de la densidad, de mayor a menor.

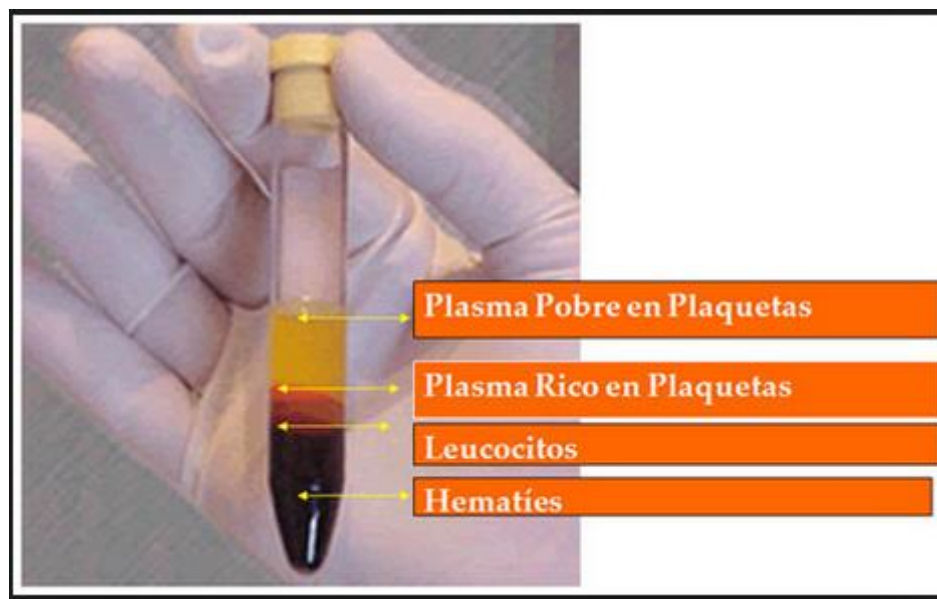
Imagen 7. Secuencia de obtención de plasma rico en plaquetas



Fuente. Taniguchi, Y. et al. (2018) p. 41.

Cuando ya se ha centrifugado y obtenido las plaquetas, se observa la separación del PRP (Figura 8). El PRP puede activarse, lo cual sería un proceso que se demoraría, o bien, se puede mezclar con compuestos de calcio, lo cual tardaría de 8 a 10 minutos. “Muchos países no están de acuerdo en el uso de PRP, con el fin de evitar el riesgo de contraer algún tipo de transmisión de enfermedades” (Beca, 2007, p. 42).

Imagen 6. Muestra de sangre para obtención de plasma rico en plaquetas



Fuente. Machado, F. et al. 2017, p. 6.

Fase Quirúrgica

Después de haberse obtenido el plasma rico en plaquetas, se puede activar solo (tardaría demasiado) o mediante compuesto cálcicos. Se puede, también, activar el PRP con 1mL de sangre y algo de hueso esponjoso, ya que ambos contienen trombina.

La fase de fibrina sobrante en el tubo de ensayo puede emplearse, aplicada sobre una superficie lisa con cierta temperatura. Una vez coagulada, la fibrina de una auténtica membrana reabsorbible se puede posicionar a modo de barrera entre el material injertado y los tejidos blandos, pero su estabilidad es variable y se reabsorbe muy rápidamente.

Según Beca (2007) el PRP se compone de suero, leucocitos, plaquetas y factores de crecimiento, tal como se puede ver en la Figura 6. Los elementos fundamentales son los factores de crecimiento, que ejercen la función de regeneración del lecho donante, los cuales son:

- *PDGF: Factor de crecimiento de origen plaquetario*
 - Promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos, por un mecanismo de quimiotaxis.
 - Activador de macrófagos.
 - Mitógeno de células mesénquimas.
 - Facilita la formación de colágeno tipo I.

- *TGF-beta: Factor de crecimiento de transformación-beta*
 - Quimiotaxis.
 - Proliferación y diferenciación de las células mesénquimas.
 - Síntesis de colágeno por los osteoblastos.
 - Pro-angiogénesis.

- Inhibe la formación de osteoclastos.
 - Inhibe la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores.
-
- *FGF: Factor de crecimiento fibroblasto*
 - Proliferación y diferenciación de los osteoblastos.
 - Inhibe los osteoclastos.
 - Proliferación de fibroblastos e inducción de la secreción de fibronectina por estos.
 - Pro-angiogénesis por acción quimiotáctica sobre células endoteliales.
-
- *IGF: Factor de crecimiento similar a la insulina*
 - Proliferación y diferenciación de células mesénquimas y de revestimiento.
 - Síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno I por los osteoblastos.
-
- *VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular*
 - Quimiotaxis y proliferación de células endoteliales.
 - Hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos.
 - EGF: Factor de crecimiento epidérmico.

- Mitógeno, pro-apoptótico, quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.

Figura 6. Factores de crecimiento presentes en plasma rico en plaquetas

Growth factors	Role in the joint
Transforming growth factor beta (TGFβ)	Regulates collagen production and proteoglycan synthesis Promotes chondrocyte proliferation and differentiation Stimulates angiogenesis Regulates the release of other growth factors
Hepatocyte growth factor (HGF)	Inhibits the pro-inflammatory NF-κB pathway Stimulates angiogenesis
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Increases angiogenesis and blood vessel permeability Promotes endothelial cell proliferation
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Increases angiogenesis Promotes fibroblast and osteoblast proliferation and differentiation Regulates collagen production and proteoglycan synthesis
Insulin-like growth factor (IGF)	Inhibits the pro-inflammatory NF-κB pathway Stimulates osteoblast and chondrocyte proliferation and differentiation Stimulates the production of extracellular matrix
Fibroblast Growth Factor-2 (FGF)	Promotes chondrocyte and mesenchymatous stem cell differentiation Stimulates chondrocyte proliferation Stimulates hyaluronic acid production by synovial cells
Connective tissue growth factor (CTGF)	Increases angiogenesis Stimulates angiogenesis Promotes chondrocyte differentiation

Fuente. Ornetti et al., 2015, p. 6.

Beca (2017) agregan que no existe riesgo de infección o transmisión de enfermedades, y niegan la existencia del algún tipo de efecto indeseable, y no existe ningún caso en la literatura que muestre resultados de ese tipo. Pueden haber otros riesgos como:

- Carcinogénesis
- Metástasis
- Transmisión de patógenos

Se presenta seguidamente la metodología utilizada durante el proceso investigativo.

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se describen los aspectos metodológicos del proceso que incluye: criterios de inclusión y exclusión de las fuentes de información, fuentes de información, categorías de análisis, así como, procedimiento de recolección y análisis de datos.

Criterios de inclusión y exclusión de fuentes de información

Se incluyen artículos internacionales en idiomas inglés y español, publicados en su mayoría entre el 2013 y 2018, vinculados con la definición de plasma rico en plaquetas, colágeno hidrolizado y osteoartritis, así como, su mecanismo de acción, indicación, alcances y reacciones adversas de dichos tratamientos.

Se excluyen los artículos científicos que no tuviesen fecha o lugar de publicación, y que fueron publicados antes del 2013, así como aquellos que no refieren al tema en estudio y que puedan comprometer la certeza de la información obtenida, por no provenir de bases de datos confiables.

Fuentes de información

Se incluyen como fuentes de información aquellos artículos que cumplen con los criterios de inclusión definidos, los cuales estaban disponibles en diferentes universidades, tales como Universidad de Iberoamérica (UNIBE), Universidad de Costa

Rica (UCR), Universidad Internacional de la Américas (UIA) y la Universidad Latina de Costa Rica (ULatina). Además, de en Bibliotecas digitales conectadas a bases de datos como Direct Science, Medline y PubMed. Se identificaron los siguientes 19 documentos.

Tabla 1. Fuente de información

<i>Artículo</i>	Resumen
<p>2006. Alfonso E. Bello, Steffen Oesser. <i>Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. USA.</i></p>	<p>Existe la necesidad de un tratamiento eficaz para los millones de personas con osteoartritis; es una enfermedad articular degenerativa. La demanda de tratamientos, tanto tradicionales como no tradicionales, continuará creciendo a medida que la población envejece.</p>
<p>2007. Beca T., Hernández G., Mornte S., Bascones A. <i>Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. España.</i></p>	<p>Se expone la composición del PRP, aludiendo fundamentalmente a los factores de crecimiento presentes en él, para continuar con la secuencia de obtención y empleo quirúrgico del producto.</p>

2009. S., Martínez C., Romer A., Navarro F., González J. *Propiedades métricas del cuestionario WOMAC y de una versión reducida para medir la sintomatología y la discapacidad física. España.*

Comprende las propiedades métricas del cuestionario WOMAC, realizando un amplio análisis de las preguntas del cuestionario y entendiendo para qué puede funcionar.

2010. Fanny Guillerminet, Hélène Beaupied, Véronique Fabien-Soulé, Daniel Tomé, Claude-Laurent Benhamou, Christian Roux, Anne Blais. *Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study. Francia.*

El objetivo de este estudio fue investigar el efecto del colágeno hidrolizado sobre el metabolismo óseo, especialmente en la perspectiva del tratamiento de la osteoporosis y la comprensión de su mecanismo de acción.

2010. Christopher B. Little y Amanda J. Fosang. *Is Cartilage Matrix Breakdown and Appropriate Therapeutic Target in Osteoarthritis- Insights from Studies of Aggrecan and Collagen Proteolysis? Australia.*

La degradación progresiva del cartilago se considera un sello distintivo de la osteoartritis, y como tal, los métodos para inhibir este proceso se han investigado ampliamente como posibles terapias modificadoras de la enfermedad.

2010. Tomás Tré y Jana Bohmová. *Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen vs. glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis. República Checa.*

Se realizó un estudio que duró 13 semanas, el cual fue aleatorio, paralelo y doble ciego. Constaba de cien hombres y mujeres voluntarios mayores de 40 años con osteoartritis de rodilla, quienes fueron asignados aleatoriamente con colágeno hidrolizado una vez al día.

2011. T.E. McAlindon, M. Nuite ,R. Ruthazer, L.L. Price, D. Burstein, J. Griffith, K. Flechsenhar. *Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. USA.*

El objetivo del estudio es determinar si cualquiera de las dos imágenes de resonancia magnética mejorada por enfoque puede detectar cambios a corto plazo en el cartílago hialino de la rodilla, entre las personas que toman una formulación de hidrolizado de colágeno con osteoartritis.

2013. J.P.J. Van Vijven, P.A.J. Luijsterburg, A.P. Verhagen, G.J.V.M. van Osch, M. Kloppenburg, S.M.A. Bierma-Zeinstra. *Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. Holanda.*

La OA es una de las enfermedades músculo-esqueléticas más frecuentes. Los derivados del colágeno son candidatos para los medicamentos OA; estos los derivados de colágeno se comercializan con acción condro-protector directa para reducir las quejas de OA.

2013. Eduardo Anitua, Mikel Sánchez, Gorka Orive y Sabino Padilla. *A biological therapy to osteoarthritis treatment using platelet-Rich plasma. España.*

La revisión aborda el conocimiento molecular y biológico actual, que implica la recapitulación de algunos procesos de desarrollo durante la osificación endocondral en OA. Las plaquetas actúan como portadores de morfógenos endógenos, que pueden modular el destino celular y, por lo tanto, afectan la estructura y la función de los tejidos articulares.

2013. Amir Khloshbin, Timothy Leroux, David Wassertein, Paul Marks. *The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A systematic Review with Quantitative Synthesis. Canadá.*

El estudio de meta-análisis sirvió para evaluar la eficacia y la seguridad de las inyecciones de PRP para el tratamiento de rodilla en pacientes con OA. EL análisis incluyó 10 ensayos controlados aleatorios, con un total de 1069 pacientes, demostrando que 6 meses después de las inyecciones, el PRP y el ácido hialurónico tuvieron efectos similares con respecto al alivio del dolor.

2014. Carlos Abad Exposito. *Suplementos de colágeno y efecto en el tratamiento de lesiones articulares. Colombia.*

Se realizaron dos estudios que investigaron sobre el efecto de los suplementos que contienen colágeno hidrolizado en sujetos deportistas.

2014. Arteaga-Solís J.R., Negrete-Corona J., Chávez-Hinojosa E., Díaz-Martínez, B. *Efectividad de dos medicamentos intraarticulares en pacientes con artrosis de rodilla: colágeno polimerizado versus hylano gf 20. México.*

Se compara la función y dolor de rodilla en pacientes con osteoartritis al término del tratamiento asignado. El tratamiento de la OA se enfoca en mejorar el dolor y la calidad de vida de los pacientes sin perjudicar con gastropatías ni fallas renales.

2014. Augustinus B. M., Laudy, Eric W.P., Bakker, Mark Rekers, Maarten H. Moen. *Efficacy of Platelet-Rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Holanda.*

El estudio de meta-análisis sirvió para evaluar la efectividad de las inyecciones de PRP en pacientes con OA. Se debe tomar en cuenta que esta técnica aún es muy reciente y, por lo tanto, aún es controversial. Se concluye que hubo disminución del dolor; se ve una mejora de la función y cambios en las imágenes de las articulaciones.

2015. José Ignacio Torrero, Carlos Martínez. *New developments in the treatment of osteoarthritis focus on biologic agents. USA.*

Las consecuencias sociales y financieras médicas obligan a los médicos, cirujanos e investigadores a enfocarse en la mejor opción de tratamiento, para erradicar y detener esta enfermedad articular degenerativa, con el fin de evitar opciones quirúrgicas que en muchos casos están excesivamente indicadas.

2015. Mario Alberto Simental-Mendía, José Félix Vilchez-Cavazos, Herminia Guadalupe Martínez-Rodríguez. *Platelet-Rich plasma in knee osteoarthritis treatment. México.*

Los cambios biológicos, que comúnmente causan lesiones degenerativas del cartílago articular en la rodilla, se asocian principalmente con la desalineación de la articulación y los cambios metabólicos relacionados con la edad, como ocurre en la OA.

2015. Paul Ornetti, Geoffroy Nourissat, Francis Berenbaum, Jérémie Sellam, Pascal Richette, Xavier Chevalier. *Does platelet-Rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? Francia.*

El plasma rico en plaquetas se usa para dar tratamiento intraarticular y para aliviar los síntomas de OA. Las plaquetas activadas liberan una serie de mediadores solubles, como los factores de crecimiento y las citosinas, lo que induce interacciones complejas que varían entre los tejidos de las articulaciones.

2015. Yuvika Raj Kumar, Sujata Mohanty, Mahesh Verma, Raunaq Reet Kaur, Priyanka Bhatia, Varun Raj Kuar, Zainab Chaudhary. *Platelet-Rich fibrin: the benefits. India.*

Se realizó un estudio con 34 pacientes, donde el PRP mejoró la curación de los tejidos blandos y duros. Aunque la curación ósea no difirió significativamente entre los grupos, la curación de los tejidos blandos, a juzgar por la puntuación del dolor, fue significativamente mejor en el grupo experimental.

2015. Teresa Figueres Juher y Esther Basés Pérez. *Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico. España.*

En estudios preclínicos se indica que el CH estimula la regeneración de los tejidos colaginosos. Se realizaron 60 estudios sobre la efectividad del CH a la hora de reducir las consecuencias del deterioro y la pérdida de colágeno tisular, como son el dolor y el desgaste articular.

2016. Guilin, Huang, Sha, Hua, Tuanmin, Yang, Jianbing, M.A., Wenxing, Yu and Xiujin Chen. *Platelet-Rich plasma shows beneficial effects for patients with knee osteoarthritis by suppressing inflammatory factors. China.*

La OA en rodilla es una enfermedad degenerativa que puede desarrollar envejecimiento debido a obesidad, tensión, articulaciones anormales congénitas. Esto es causado por muchos factores, como la degradación de las lesiones de cartílago articular.

2016. Carlos J. Meheux, Patrick C. McCulloch, David M. Linner, Kevin E. Varner y Joshua D. Harris. *Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. USA.*

Se determinó si la inyección de PRP mejoró los resultados validados y reportados por los pacientes con OA de rodilla sintomático, en un periodo de 6 y 12 meses post inyectado.

2016. *Elisangela Porfirio, Gustavo Bernardes Fanaro. Collagen supplementations as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritic: a systematic review. Brasil.*

El estudio de revisión sistemático sirvió para evaluar la acción del CH en el tejido óseo y cartilaginoso, y su uso terapéutico contra la osteoporosis y la osteoartritis.

2017. *Hayes Inc. Comparative effectiveness review of platelet-Rich plasma for knee osteoarthritis: a review of reviews. USA.*

El PRP consiste en plasma sanguíneo con una concentración de plaquetas superior a la habitual. La inyección intraarticular de PRP se propone para mejorar la cicatrización local, por lo que se tratan las afecciones.

2017. *Qurratul-Ain Dar, Eric M. Schott, Sarah E. Catheline, Robert D. Maynard, Zhaoyang Liu, Fadia Kamal, Christopher W. Farnsworth, John P. Ketz, Robert A. Mooney, Mathew J. Hilton, Jennifer H. Jonason, Janne Prawittm Michael J. Zuscik. Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. USA.*

Se comenta que una dosis oral de la preparación de CH puede llegar a reducir el dolor del paciente, producido por la OA. Para evaluar el tejido y la base celular de estos efectos, se examinó el impacto de CH administrado por vía oral en un modelo de OA.

2018. Shang-Lun Lin, Chiang-Chin Tsai, Shang-Liang Wu, Shun-Yao Ko, Wie-Fan Chiang, Jung Wu Yang. *Effect of arthrocentesis plus platelet-Rich plasma and platelet-Rich plasma alone in the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis. Taiwán.*

En este estudio se comparó la eficacia de la artrocentesis más el plasma rico en plaquetas y PRP solo, y se intentó proporcionar otra opción de tratamiento potencial, con una inyección única de 2 mL de PRP de alta concentración.

2018. Hua-feng Zhang, Chen-guang Wang, Hui Li, Yu-ting Huang, Zhi-jun Li. *Intra-articular platelet-Rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. USA.*

Se realizó una diferencia entre ácido hialurónico y plasma rico en plaquetas en pacientes con OA. Las inyecciones de PRP reducen el dolor más efectivo que los inyectables de ácido hialurónico en pacientes con OA en rodilla por un periodo de 6 meses.

2018. Yu Taniguchi, Tomokazu Yoshioka, Akihiro Kanamori, Katsuya Aoto, Hisashi Sugaya and Masashi Yamazaki. *Intra-articular platelet-Rich plasma injections for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial. Japón.*

El estudio tuvo como objetivo evaluar la seguridad y la viabilidad de la inyección de PRP intraarticular en pacientes japoneses con OA de rodilla.

Fuente: Elaboración propia.

Categorías de análisis

Las categorías de análisis de las fuentes de investigación incluyen las siguientes: definición de plasma rico en plaquetas, colágeno hidrolizado y osteoartritis, mecanismo de acción, indicación, alcances y reacciones adversas. Los detalles de cada uno se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Tabla de categorías de análisis y definiciones

<i>Categorías</i>	<i>Definiciones</i>
<i>Plasma Rico en Plaquetas</i>	El plasma rico en plaquetas se comprende como un método de extracción de la sangre de la vena del paciente, y después se centrifuga para separar las distintas fases o componentes. (Beca et al., 2007).
<i>Colágeno Hidrolizado</i>	Se trata de una proteína fibrosa que forma largas cadenas y posee una estructura secundaria característica en forma de enrollamiento helicoidal. La molécula de colágeno es una triple cadena de aminoácidos enrollada en forma de hélice de forma muy compacta, conteniendo grandes cantidades del aminoácido glicina. (Abad, 2014, p. 3).

Osteoartritis

Se desarrolla el concepto de “osteoartritis”, el cual es una de las enfermedades reumáticas crónicas más comunes. La artrosis, o mejor conocida como “osteoartritis”, es una enfermedad degenerativa que se caracteriza por la destrucción gradual y progresiva del cartílago. (American College of Rheumatology, 2015, p. 2).

Terapia Individual

Son aquellas terapias farmacéuticas donde el paciente solamente toma un medicamento para esa respectiva patología. (Abad, 2014, p. 1).

Reacciones Adversas

El efecto indeseado, que sucede tras la administración de un fármaco a dosis terapéuticas, diagnósticas o profilácticas. (American College of Rheumatology, 2015, p. 15),

Fuente: Elaboración propia.

Procedimiento de recolección y análisis de datos

El procedimiento de recolección y análisis de los datos implicó tres fases, desde la recolección de la información hasta la presentación del informe final.

Fase 1. Durante esta fase se realizó el planteamiento del tema de investigación, la definición de los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los artículos y la búsqueda bibliográfica exhaustiva tanto en bibliotecas físicas como virtuales.

Fase 2. Durante esta etapa se valoró la información obtenida mediante una aplicación más exhaustiva de los criterios de inclusión y las categorías de análisis descritas vinculadas con el proceso investigativo.

Fase 3. En esta fase se analizan los datos con base en los objetivos específicos del estudio, se analizan e interpretan. Seguidamente se realiza la valoración general de la investigación, planteando conclusiones y, finalmente, se presentó el reporte final.

Cronograma

Tabla 1. Cronograma

Actividades	I Cuatrimestre del 2018																II Cuatrimestre del 2018											
	Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio			
	Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana				Semana			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
ENTREGA CAPITULO I						X																						
ENTREGA CAPITULO II															X													
ENTREGA CAPITULO III							X																					
ENTREGA CAPITULO IV																X												
ENTREGA CAPITULO V																				X								
ENTREGA DE LA TESIS																										X		

Fuente: elaboración propia.

El siguiente apartado se presenta los resultados y conclusiones obtenidos, a partir de la evidencia bibliográfica contenido en las fuentes de información coherentes con el tema de investigación y los objetivos planteados

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de la investigación, basados en una revisión bibliográfica tomando en cuenta los objetivos específicos, para dar respuesta a la pregunta y al objetivo general planteado en el Capítulo I. Lo anterior, implicó realizar una presentación de los datos, considerando la efectividad de la terapia con plasma rico en plaquetas en comparación con el colágeno hidrolizado en pacientes con osteoartritis, considerando los siguientes aspectos: la definición de cada tratamiento, el mecanismo de acción, los alcances o beneficios y sus reacciones adversas.

Resultados de la revisión de las fuentes de información

Figueres (2015) realiza una revisión de los efectos de CH, donde indican que estudios en seres humanos han detectado, tras ingesta de CH, concentraciones significativamente altas de hidroxiprolina y oligopéptidos (AA específicos de la proteína de colágeno) que la contienen en el plasma sanguíneo.

Los plantean que los estudios *in vivo* han permitido que los derivados del CH ingerido alcancen cartílagos, huesos, músculos y piel. La radioactividad medida en dichos tejidos se mantiene significativamente alta, mientras que en el plasma y en los órganos desaparece. De ello se deduce que, como arte de su bioactividad, los AA procedentes del CH ingerido quedan incorporados en los tejidos colaginosos.

También, en dicho estudio se ha detectado que la ingesta de CH estimula la diferenciación de condrocitos e inhibe su pérdida, incrementando la producción de glicoso-amino-glicanos; además, confirman que la ingesta de CH incrementa la densidad mineral ósea y favorece el metabolismo óseo, especialmente cuando existe déficit de calcio.

Sin embargo, los estudios *in vitro* muestran la presencia de péptidos de colágeno, que inducen a estas células a sintetizar colágeno tisular y los restantes componentes de los tejidos.

Se llevó a cabo un estudio clínico a nivel articular, en pacientes con 50 años enfermos de gonartrosis (enfermedad de OA progresiva, localizada en las rodillas), durante un periodo de 6 meses, que consistía en tomar 10 gramos diarios de CH, donde se demostró una mejoría en el dolor, que respaldaban la eficacia del CH para reducir el dolor articular, mejorar la movilidad y funcionalidad de las articulaciones.

Porfirio y Bernardes (2016), comentan que entre las enfermedades articulares, la OA es una de las que tienen mayor prevalencia y demuestra una evolución lenta durante décadas, manifestándose en episodios de dolor y culminando con la pérdida de la función articular.

Los estudios indican que los cambios óseos pueden iniciar o influir en la degradación del cartílago. Los tratamientos disponibles, tanto farmacológicos como no farmacológicos, solo actúan para reducir los síntomas, especialmente el dolor, la inflamación y la inmovilidad.

Es posible que el envejecimiento se acompañe de enfermedades crónicas que a menudo requieren un tratamiento continuo, que pone en peligro las limitaciones funcionales y cierto nivel de dependencia. El colágeno se compone de una secuencia repetitiva de dos aminoácidos –hidroxilina e hidroxiprolina-, y tiene un valor nutricional, debido a sus perfiles atípicos de aminoácidos que estimulan la síntesis de colágeno en el cartílago.

Así mismo, el colágeno tipo I representa el 25% de la proteína corporal total y el 80% del tejido conectivo en humano. La síntesis del colágeno tipo I también desempeña un papel importante en la diferenciación de los osteoblastos, la mejora de la densidad mineral ósea, el contenido mineral óseo y el aumento de la cantidad de colágeno tipo I en la matriz ósea.

El colágeno hidrolizado tiene un papel terapéutico positivo en la OA, incrementando de forma potencial la densidad mineral ósea, y tiene un efecto protector sobre el cartílago articular, proporcionando, de esa forma, un alivio sintomático del dolor. Se pudo observar que, con una dosis diaria de 8 gramos, hubo un aumento en la concentración de glicina y prolina en el plasma; además, una dosis diaria de 12 gramos promovió una mejoría significativa en los síntomas de OA.

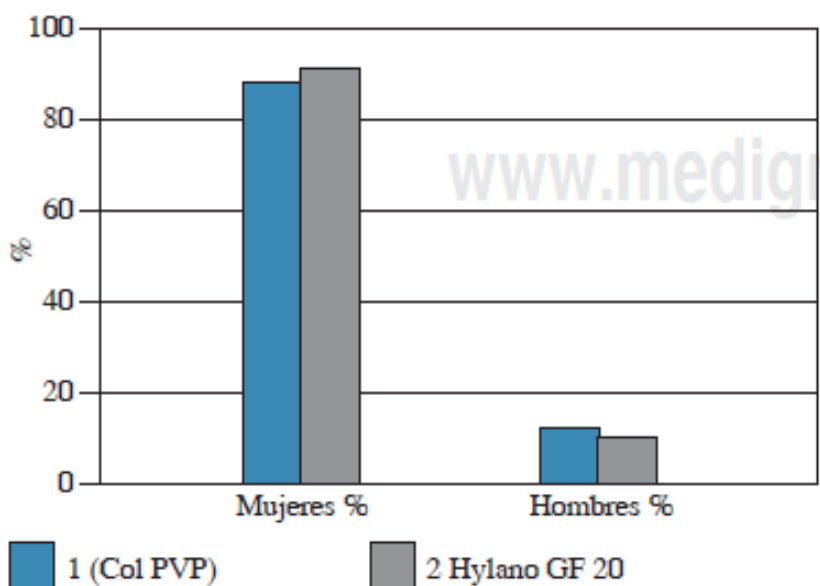
Según Arteaga-Solís et al (2014), la osteoartritis crónica produce dolor, rigidez y pérdida de la función de las articulaciones. Según el estudio NHANES III, se reportó que la OA tiende a ir aumentando con los años, lo cual tiende a incrementarse, de 1% en pacientes entre 35 y 44 años, a 5-8% entre los 55 y 64 años y 9-20% entre los 65 y 74 años de edad, constituyendo una de las primeras causas de consulta primaria en los servicios de salud de México.

El colágeno hidrolizado es un modulador inflamatorio de la respuesta, el cual es un inductor del crecimiento celular, que ha sido utilizado en el tratamiento de la destrucción articular inducida por enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, induciendo mejora en las escalas funcionales de la rodilla. El objetivo del estudio fue evaluar la mejoría de los pacientes tratados con colágeno.

Se estudiaron 45 pacientes con datos radiográficos compatibles con OA, de los cuales 24 formaron parte del grupo 1 y 21 del grupo 2. La edad promedio de los pacientes del grupo 1 fue de 58 años y del grupo 2 fue de 52, tal como se observa en la figura 14. Respecto al sexo, en el grupo 1 el 87.5% fue de mujeres y 12.5% de hombres, y en el grupo 2, las mujeres conformaron el 90% y los hombres el 10% restante.

Tabla 2. Tabla y Gráfico de porcentaje de hombres y mujeres

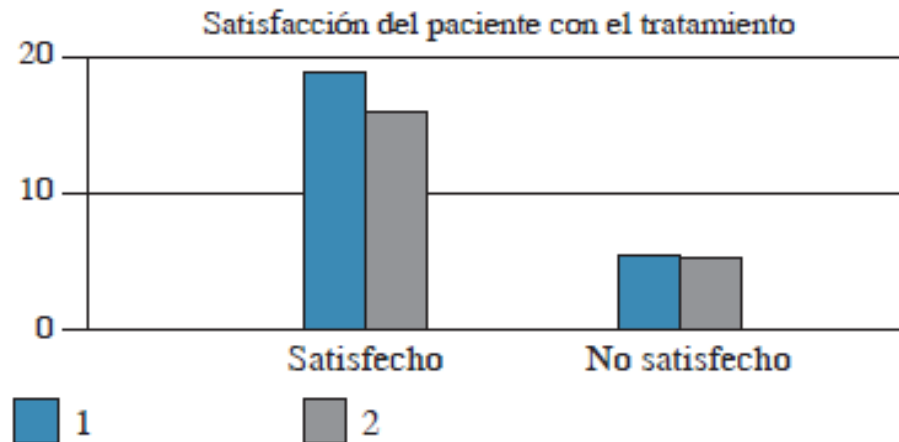
Tabla 1.			
Grupo	Edad	Mujeres %	Hombres %
1 (Col PVP)	58.125	87.50	12.50
2 Hylano GF 20	51.19	90.00	10.00
Valor de p	0.2	0.71	0.68



Fuente: Arteaga-Solís et al., 2014, p. 166.

Se evaluó con satisfacción a los pacientes después del tratamiento con CH. Se les preguntó si aceptarían el mismo tratamiento de CH en pacientes con OA, mostrando, el grupo 1, una satisfacción en un 80%, y cinco pacientes no satisfechos. En el grupo 2 encontramos 76% de pacientes satisfechos y cinco no satisfechos, a los tres meses de tratamiento. (Tabla 2).

Tabla 3. Satisfacción del paciente con el tratamiento



Fuente: Arteaga-Solís et al. 2014, p.166.

En este estudio se muestra que, a corto plazo, hay una reducción de los síntomas de OA, lo que quiere decir que el uso del CH para el tratamiento de los síntomas de artrosis de rodilla sí es efectivos. Por otro lado, siempre puede haber leves complicaciones como en cualquier tratamiento, cuando se trata una OA de rodilla, observándose en este estudio dolor en la zona de aplicación, que dura aproximadamente 24 horas.

Según Xiaoqian Liu (2017), la artrosis afecta aproximadamente el 12% de la población, y la prevalencia de OA aumenta por el envejecimiento de la población, debido a la tasa de crecimiento de obesidad. La OA de cadera y rodilla fue catalogada recientemente como el undécimo contribuyente más importante en la discapacidad global, con una carga económica de \$ 7000 anuales por paciente con artrosis.

El paracetamol y los AINEs están actualmente respaldados por las guías clínicas para el tratamiento a los pacientes con OA. Pero el tratamiento con colágeno hidrolizado se considera como una nueva evidencia, que podría aumentar el interés público en los beneficios de los tratamientos alternativos. Actualmente el 69% de los pacientes con artrosis toma algún tipo de suplemente dietético para su condición de salud, y dentro de esos suplementos se encuentra el CH.

El objetivo del ensayo, que se realizó en dicho estudio, fue evaluar la eficacia y la seguridad del colágeno hidrolizado en pacientes con artrosis de mano, cadera o rodilla. Inicialmente se identificaron 2964 pacientes con diferentes tipos de OA, siendo la edad media entre 48 y 69 años. Tuvo una duración de seguimiento de 2 semanas hasta 3 años.

Al analizar la efectividad de la aplicación del CH en los pacientes con artrosis, se encontró, en un 60%, una reducción de dolor, inflamación a corto y mediano plazo, donde se logró demostrar una efectividad positiva del uso del colágeno hidrolizado en diferentes tipos de OA.

Según Bernardo (2014), se realizó un ensayo clínico que comparaba el efecto del tratamiento con colágeno por vía oral contra el tratamiento estándar con AINES, utilizando el índice WOMAC (el cual es un instrumento diseñado para medir dolor, rigidez, función física y actividad asociada con la cadera y la rodilla, en pacientes con OA) para la artrosis de la rodilla, en el Hospital Veterans Memorial Medical Center.

Para el ensayo se reclutaron 150 pacientes y aleatoriamente a dos grupos. El grupo A estaba compuesto de 55 pacientes y el grupo B de 58; un total de 113 pacientes

podieron terminar el estudio, ya que 37 no realizaron el seguimiento o renunciaron al estudio.

Para poder comprender este estudio, se le administró, al grupo A, colágeno hidrolizado por vía oral a razón de 3 cápsulas de 400 mg una vez al día antes de acostarse. Al Grupo B, el cual siguió el tratamiento convencional con antiinflamatorios no esteroideos en la forma de un comprimido de aceclofenaco, se le dieron de 100mg dos veces al día durante cinco días, y después según se requiriera para aliviar el dolor. A ambos grupos también se les recetó un analgésico tópico del gel de ketoprofeno dos veces al día, según se requiriera para aliviar el dolor, y un tratamiento de fisioterapia tres veces por semana, durante dos semanas.

Los pacientes del grupo A eran en su mayoría mujeres (70.9%), con una edad promedio de 68 años. La puntuación promedio del índice WOMAC al inicio era de 3 (severo). En el grupo B también eran mujeres en su mayoría (67.2%), con una edad promedio de 69 años, con una puntuación promedio del índice de WOMAC al inicio de 3 (severo). (Figura 7).

Figura 7 Características iniciales: distribución de hombres y mujeres, edad promedio, estatura, peso, IMC y valores al inicio del estudio

	Grupo A		Grupo B		<i>Valor predictivo</i>
	#	%	#	%	
Número total de pacientes	55		58		
Hombres	16	29.1	19	32.8	0.48
Mujeres	39	70.9	39	67.2	
	<i>Media</i>	<i>D. E.</i>	<i>Media</i>	<i>D. E.</i>	
Edad	68	8.4	69	7.8	0.13
Estatura (pulgadas)	64	2.9	63	3.0	0.41
Peso (libras)	139	18.6	138	14.5	0.33
IMC	24	2.0	24	1.5	0.49
Puntuación WOMAC inicial	3	0.7	3	0.7	0.47
Puntuación Kellgren y Lawrence inicial	3	0.7	3	0.7	0.48
Espacio medial articular de la rodilla al inicio (mm)	4	2.2	4	1.7	0.45

Fuente: Bernardo, 2014, p.12.

La información clínica reunida en este estudio confirma todavía más la información clínica ya existente, que demuestra la influencia positiva del CH en los síntomas articulares, así como la mejoría del estado funcional de los pacientes diagnosticados con OA. Su eficacia es apreciada solamente después de seis meses de administración de dicho tratamiento, comparada con el grupo B, el cual no muestra diferencia significativa comparada desde el inicio del estudio a la sexta evaluación de seguimiento.

La mejoría clínica en los síntomas puede ser explicada por el impacto directo que tiene el colágeno hidrolizado en el cartílago articular, ya que tiene el potencial de reconstruir parte del cartílago que se pierde durante el proceso OA, gracias a la estimulación de condrocitos y al incremento de la síntesis de la matriz extracelular.

Qurratul-Ain (2017), comentan que la artrosis es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo, con estimaciones recientes que proyectan que aproximadamente 250 millones de personas a nivel mundial padecen de OA. En los EE.UU., la osteoartritis espinal y diartrodial es la enfermedad más prevalente, superando los siguientes cuatro principales trastornos médicos combinados (enfermedades cardíacas, pulmonares, de salud mental y diabéticas). En un análisis reciente, los costos médicos globales para artrosis de miembro inferior superan los \$350 mil millones por año.

A través de medicamentos AINEs, inyección intra-articular de corticosteroides, ácido hialurónico, analgésicos basados en narcóticos, incluidos los opioides, y artroplastia articular, el desarrollo de estrategias terapéuticas que ofrecen capacidad protectora y/o regenerativa es una necesidad insatisfecha crítica y una búsqueda central en el campo OA. La artrosis es una enfermedad articular de etiología multifactorial, caracterizada por una degeneración y pérdida de cartílago articular y meniscos, esclerosis de osteofitos e hiperplasia sinovial.

Un agente, con una influencia positiva informada sobre la función de los condrocitos y la potencial capacidad modificadora de la enfermedad en la OA, es el colágeno tipo I hidrolizado. La hColl es una mezcla de péptidos de colágeno tipo 1 con diferentes pesos moleculares, que se generan a través de la digestión enzimática del colágeno tipo I extraído del tejido conjuntivo animal.

La mezcla de péptidos, que contiene una gran cantidad de hidropripolina, prolina y glicina, se absorbe de manera dependiente de la dosis en bolo oral, con una serie de péptidos y tri-péptidos, que alcanzan su máximo concentración en la circulación

sanguínea una hora después del consumo en humanos. La hColl se considera segura como un suplemento oral y cuando se consume en humanos.

Datos recientes sugieren que hColl tiene efecto condrogénico *in vitro* y es consistente con el creciente consenso de que los derivados de colágeno pueden ser condro-protectores en OA, y se alinean con la evidencia clínica reciente de sus efectos de alivio de síntomas en sujetos humanos que sufren de dolor en la articulación de la rodilla.

Según Abad (2014), hoy día numerosas compañías están comercializando suplementos de colágeno, con la idea de prevenir lesiones articulares o de acelerar la recuperación una vez que la lesión se ha producido. Estos suplementos también se venden para minimizar el daño que aparece en las articulaciones, debido a altas cargas de trabajo.

El mecanismo de degeneración articular se produce por la pérdida de fibras de colágeno, produciendo alteración de composición de los proteoglicanos y contenido de agua del cartílago y sus propiedades mecánicas. Por eso, parece sensato confiar que los suplementos a base de colágeno tipo II hidrolizado pudieran prevenir o retardar el daño articular provocado por la edad hasta en personas que practican deporte.

El objetivo del estudio es determinar si el consumo de 10 gramos por día de colágeno hidrolizado, durante 24 semanas, produce una reducción del dolor articular, que está relacionado con la actividad en deportistas que no presentaban artrosis diagnosticada, pero eran físicamente activos.

Se ha demostrado, en estudios, que el colágeno hidrolizado pasa a través de la pared del intestino delgado como un péptido completo de bajo peso molecular. Se

acumula en el tejido del cartílago, estimulando la producción de colágeno tipo II y proteoglicanos en la matriz extracelular de la articulación. Por tanto, este tipo de suplemento parece ejercer un efecto anabólico en el cartílago, produciendo la reducción de dolor en las articulaciones en pacientes con artrosis, tratados con colágeno hidrolizado.

Se logró determinar que, consumiendo 10 gramos por día de colágeno hidrolizado en forma de suplemento durante 24 semanas, mejoraron los síntomas articulares en las personas que no tenían enfermedades degenerativas diagnosticadas de artrosis, resultando que el CH como suplemento nutricional puede ser utilizado en deportistas para reducir los síntomas de dolor en las articulaciones asociadas con la actividad.

Según Hua-feng (2018), la OA es la enfermedad articular más común con características de pérdida progresiva del cartílago, produciendo cambios en la membrana sinovial. Más del 30% de las personas mayores de 50 años padecen OA de rodilla, con base en imágenes radiográficas.

Los medicamentos tópicos a menudo se usan por vía intra-articular para aliviar el dolor y aumentar las funciones articulares, pero no son efectivos en caso de OA grave. El plasma rico en plaquetas es una concentración autóloga de plaquetas humanas por centrifugación de la sangre del paciente, que contiene muchos componentes, incluidos factores de crecimiento, citoquinas y muchos otros mediadores.

Del mismo estudio, en una revisión sistemática, Kon et al concluyeron que los estudios publicados apoyan la aplicación de PRP en el tratamiento de lesiones ligamentosas tendinosas, cartilaginosas y musculares. Del mismo modo, Laudy et al.

Informaron que las inyecciones de PRP proporcionan más alivio del dolor en la OA de rodilla.

PRP actúa como un vector para grandes factores de crecimiento, que se está utilizando cada vez más en el tratamiento de OA. Los informes indican que el PRP puede inducir la migración, proliferación y diferenciación de las células precursoras en la almohadilla de la rodilla. El PRP podría promover la reparación del daño del cartílago, a la vez que reduce el dolor y los efectos de la respuesta inflamatoria.

Aunque el PRP se produjo a partir de la sangre de los pacientes mediante un método similar de centrifugación, las concentraciones de plaquetas difieren. Las inyecciones de PRP redujeron el dolor de manera más efectiva que la inyección de ácido hialurónico en la OA de la rodilla.

Según Augustinus (2014), la OA de la rodilla es una enfermedad progresiva que afecta el cartílago; es una de las causas más frecuentes del dolor, la pérdida de función relacionada con caminar en los adultos mayores de 65 años en los Estados Unidos.

La cirugía de reemplazo de rodilla es el principal tratamiento previsto para la artrosis de rodilla severa para aliviar el dolor y mejorar la función. Las modalidades de tratamiento son hacia la población más joven y de mediana edad con daño del cartílago y OA de la rodilla. Las directrices del American College of Rheumatology, para el tratamiento de la OA de la rodilla, incluyen métodos no farmacológicos y terapias farmacológicas.

Estas modalidades son efectivas, pero no sin limitaciones, y existe un interés clínico reciente en el tratamiento con factor de crecimiento, como el uso de inyecciones de PRP en OA de la rodilla. La preparación de PRP a partir de sangre es un

procedimiento simple mediante el uso de centrifugas de laboratorio o separadores de células.

La aplicación de este tratamiento con factor de crecimiento es segura y su invasividad es mínima. Varios casos han mostrado resultados favorables y positivos de inyecciones intra-articulares de PRP en pacientes con daño del cartílago y OA de la rodilla.

La edad promedio de los pacientes en los ensayos controlados aleatorios y no aleatorios fue de 59.5 años, respectivamente. Del mismo ensayo, Patel. Informaron que, tanto para el dolor como para la función física, según lo evaluado por WOMAC, se vio una mejora a las 6 semanas. El mismo ensayo informó que un 63.4% de pacientes estaba satisfecho con el procedimiento a los 6 meses después de la inyección.

Existe evidencia moderada de que las inyecciones de PRP reducen el dolor significativamente más que las inyecciones con ácido hialurónico. El mismo estudio comenta sobre un ensayo controlado no aleatorizado, que comparó PRP con otro PRP, e informó de datos sobre la evaluación global que podrían usarse en esta revisión.

En el mismo estudio Filardo, informó que el porcentaje de pacientes satisfechos con el procedimiento, a los 12 meses después de la inyección fue del 65%, encontrando un efecto positivo general sobre la reducción del dolor y la función a favor de las inyecciones de PRP. Seis meses fueron demasiado cortos para investigar si las inyecciones de PRP estaban asociadas con los cambios en la resonancia magnética.

Las plaquetas contienen factores de crecimiento, citosinas, quimiocinas, así como gránulos densos y lisosomales. La liberación de estos puede jugar un papel especial en la reparación del cartílago, incluyendo a la modulación de procesos

inflamatorios, proliferación celular, quimiotaxis, migración, diferenciación y síntesis de la matriz.

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión emplearon un tipo diferente de PRP, basado en el método de preparación (una centrifugación o doble centrifugación) y el contenido celular (concentración de plaquetas, activadas o no antes de la inyección y la presencia de leucocitos).

Del mismo ensayo, el estudio realizado por Patel informó más reacciones locales y sistemáticas a corto plazo en los dos grupos de inyecciones de PRP. Es obvio que es probable que más inyecciones sean responsables de la mayor cantidad de reacciones adversas, con respecto a este único estudio, y no se pueden establecer conclusiones sobre la relación dosis-respuesta.

Wen-Li (2017), comentan que la OA de la rodilla es una de las enfermedades articulares degenerativas crónicas más comunes que afectan la calidad de vida de los pacientes. El dolor y la pérdida de la función son las principales características clínicas que conducen al tratamiento. Las intervenciones conservadoras no quirúrgicas incluyen analgésicos, medicamentos como AINEs, cortico-esteroides y ácido hialurónico (HA) en inyecciones.

Más recientemente, el PRP, una terapia biológica, se ha convertido en una opción de tratamiento intrigante para mejorar el estado de la articulación en pacientes con OA. El PRP es un producto sanguíneo que contiene altas concentraciones de factores de crecimiento que incluyen factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Estos factores de crecimiento sirven para promover la angiogénesis local, modulan la inflamación, inhiben las enzimas catabólicas y las citosinas, reclutan células estériles locales y fibroblastos en sitios de daño o lesión, e inducen a células cercanas sanas a producir un mayor número de factores de crecimiento.

Hasta la fecha, las técnicas de preparación de PRP, el recuento de plaquetas, el número de inyecciones, el uso de anticoagulantes, los agentes activadores y la gravedad de la OA han variado considerablemente entre los estudios. Los estudios que informaron el efecto de la inyección de PRP en pacientes con OA de rodilla muestran resultados contradictorios.

Los principales hallazgos de este estudio muestran que 6 meses después de las inyecciones, PRP y HA tuvieron efectos similares con respecto al alivio del dolor (puntuación de dolor WOMAC) y la mejoría funcional. Sin embargo, a los 12 meses después de las inyecciones, el PRP se asoció con un alivio del dolor y una mejoría funcional significativamente mejores que el HA.

También, encontramos que PRP no aumenta el riesgo de eventos adversos en comparación con HA y soluciones salinas. En los últimos años, el uso de PRP se ha extendido al tratamiento de varias lesiones músculo-esqueléticas. La aplicación de PRP en pacientes con OA se desarrolló debido a las funciones fisiológicas de varias proteínas bio-activas y factores de crecimiento expresado en plaquetas, que conducen a la regeneración tisular.

Guilin Huang (2016), plantean que la OA es una enfermedad degenerativa caracterizada por dolor en las articulaciones, produciendo sensibilidad, rigidez, movimientos restringidos y deformidades articulares. En los últimos años un número

creciente de pacientes está siendo diagnosticado con OA, lo que tiene un impacto notable en la salud humana y la calidad de vida.

La artrosis se divide en OA primaria y secundaria, según la presencia del factor de riesgo lítico y sistémico. PRP es una muestra de sangre que contiene plaquetas altamente concentradas y múltiples factores de crecimiento celular. Investigaciones previas han sugerido que el plasma rico en plaquetas exhibe beneficios para la reparación del cartílago articular nocivo, a través de la eliminación de factores de inflamación dañinos en pacientes con enfermedades articulares.

Anteriormente se había informado que el plasma rico en plaquetas era beneficioso para la artritis reumatoide sin efectos secundarios, a través de la inhibición de los niveles del factor inflamatorio en el líquido sinovial. Un estudio de Sadabad investigó la eficacia de PRP frente al ácido hialurónico para el tratamiento de la OA de rodilla.

Informes anteriores han indicado que las citosinas inflamatorias tienen un papel esencial en el inicio y desarrollo de la OA, dirigidas a las enfermedades de las articulaciones. Un estudio de Battaglia. Informó la eficacia de las inyecciones intra-articulares guiadas por ultrasonido de PRP frente el ácido hialurónico para la OA de cadera, lo que demostró que el PRP era más eficaz para el dolor.

En el mismo ensayo se realizó un estudio de Laudy, demostrando que las inyecciones de PRP en pacientes con OA de rodilla daban como resultado una disminución del dolor, produciendo una mejor función. Meheux et al. Sugirieron que las inyecciones de PRP mejoraron significativamente los resultados validados informados por los pacientes con OA de rodilla.

Estos informes clínicos sugieren que PRP exhibe una eficacia potencial en el tratamiento de la OA, para un total de 366 pacientes con OA de rodilla, con edades entre 18 y 30 años. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos. La edad media de ellos fue de 24 años.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos y tratados con PRP o placebo. Al inicio del estudio, la edad media, el índice de masa corporal y el tiempo desde el diagnóstico de OA de rodilla fueron similares entre los dos grupos. Las características de los pacientes con OA de rodilla se resumen en la figura 8.

Figura 1. Características de los pacientes con artrosis de rodilla

Parameter	PRP group	Placebo group
Total patients (%)	310 (84.5%)	56 (15.5%)
Sex (F/M)	150/160	20/36
Performance status (Kamofsky)		
100	121	13
90	112	25
80	77	18
Prior treatment		
Surgery	85	20
Antibody therapy	103	18
Others	122	18

PRP, platelet-rich plasma; F, Female; M, Male.

Fuente: Guillin, 2017, p.3098

Cabe destacar que hubo un mayor porcentaje de pacientes varones que mujeres con OA de rodilla. En general, 350 pacientes con OA de rodilla completaron el periodo de mantenimiento. La mediana de la duración total del tratamiento con PRP fue de 8 semanas. Los pacientes en el grupo PRP fueron tratados con 2, 4, 8, 12 o 14 mL de PRP, como se muestra en la Figura 9.

Figura 9. Reacciones adversas por el tratamiento de PRP en artrosis

Adverse event	Total (n=54)	PRP 2-4 ml (n=12)	PRP 8-10 ml (n=24)	PRP 12-14 ml (n=18)
Hypertension	11	2	5	4
Diarrhea	4	1	2	1
Proteinuria	10	2	5	3
Vomiting	1	0	1	0
Lethargy	3	0	1	2
Rash	7	2	4	1
Fatigue	3	0	2	1
Constipation	3	1	0	2
Weight decreased	2	0	1	1
Decreased appetite	1	0	0	1
Epistaxis	4	2	1	1
Hypertriglyceridemia	2	1	1	0
Edema peripheral	3	1	1	1

Treatment-emergent adverse events were analyzed by χ^2 test. PRP, platelet-rich plasma.

Fuente: Guillin, 2017, p. 3098.

Se observó que los eventos adversos comunes que surgieron durante el tratamiento fueron hipertensión, diarrea, vómito, letargo, erupción cutánea, proteinuria, fatiga, estreñimiento, disminución del peso, disminución del apetito, epistaxis, hipertrigliceridemia y edema periférico, como se puede observar en la Figura 10.

Los eventos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento, con un criterio de toxicidad común, fueron la hipertensión y la proteinuria, tal como se puede observar en la Figura 10. La dosis terapéutica óptima de PRP se identificó como 10 mL. En presencia de PRP, se observó que la mayoría de los pacientes con OA de rodilla mantuvieron las concentraciones plasmáticas estables después de una última dosis, en comparación con el placebo.

Figura 10 Criterio de toxicidad producida por PRP

Adverse event	Total (n=54)	PRP 2-4 ml (n=12)	PRP 8-10 ml (n=24)	PRP 12-14 ml (n=18)
Hypertension	11	2	5	4
Grade 1	4	0	2	2
Grade 2	4	1	2	1
Grade 3	3	1	1	1
Proteinuria	10	2	5	3
Grade 1	2	0	1	1
Grade 2	3	0	2	1
Grade 3	5	2	2	1

Treatment-emergent adverse events were analyzed by χ^2 test. PRP, platelet-rich plasma.

Fuente: Guillin, 2017, p.3098.

Los resultados clínicos indicaron que los factores de inflamación se regularon después del tratamiento con PRP, que pueden producir moléculas beneficiosas para el mantenimiento del rendimiento del cartílago articular. Los resultados del presente estudio sugirieron que el tratamiento con PRP mejora la inflamación y la angiogénesis, indicando que el tratamiento con plasma rico en plaquetas para pacientes con artrosis de rodilla tuvo efectos beneficiosos en la regulación de factores inflamatorios y en el alivio de la inflamación articular.

Según Ornetti et al. (2015), el PRP se usó inicialmente para mejorar los resultados de los procedimientos de implantes dentales. El plasma rico en plaquetas es un plasma enriquecido en plaquetas, que puede liberar una gran cantidad de mediadores y factores de crecimiento cuando se activan por agentes exógenos.

La terapia PRP implica la introducción directa, dentro de la articulación de un producto, que puede ser capaz de limitar la respuesta inflamatoria y promover la curación durante un periodo bastante largo. Las consideraciones teóricas proporcionan un fundamento para investigar el PRP como un tratamiento para el trastorno del cartílago, incluidas las lesiones focales y el daño difuso que se observa en la artrosis.

El objetivo del artículo fue revisar los datos actuales sobre el uso de PRP para tratar la artrosis, con el objetivo de definir mejor el papel potencial de plasma rico en plaquetas dentro del arsenal farmacológico, el cual está bastante limitado. Las precauciones de uso del PRP en OA no tienen contraindicaciones médicas absolutas para el uso de la terapia PRP.

En el ensayo, los pacientes con OA de cadera sintomática recibieron tres inyecciones intra-articulares, guiadas por ultrasonido de 5 mL de PRP, separadas por un intervalo de 15 días. El recuento de plaquetas PRP no se especifica en el informe del estudio. Las puntuaciones para el dolor y la función (WOMAC) mostraron mejoras significativas después de 3 meses, y mejoras más pequeñas 12 meses después. La mitad de los pacientes informó sobre dolor relacionado con inyecciones, que se resolvió en 48 horas con terapia analgésica.

Simetal-Mendía et al. (2015) comentan que el tejido articular es altamente especializado en articulaciones móviles, cuya función principal es proporcionar una superficie articular con baja fricción y soporte eficiente para cargas mecánicas. Las lesiones causadas en este tipo de tejidos son difíciles de tratar, y todavía representan un desafío en el campo ortopédico.

La OA es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre la población adulta, y genera altos costos en cuidado de la salud, siendo más común en mujeres, con una relación (2:1), aunque, después de la menopausia, la relación es hombre: mujer (1:1). Su frecuencia aumenta con la edad, por lo que, según los criterios radiográficos, el 30% de la población entre los 45 y 60 años y más del 80% de las personas mayores de 80 años tienen OA en al menos una articulación.

A nivel mundial constituye la cuarta causa en los hombres, y en México se ha estimado un predominio del 10.5% de OA. De acuerdo con los informes estadísticos del Instituto Mexicano del Seguro Social, OA es una de las diez principales razones para la consulta en la atención primaria de salud.

En la mayoría de los casos, el PRP se define únicamente de acuerdo con el recuento absoluto de plaquetas, y no de acuerdo con otros componentes sanguíneos. Un recuento sanguíneo de plaquetas normal varía de 150,000 a 350,000 plaquetas/ul. El plasma rico en plaquetas se puede obtener y elaborar a partir de sangre venosa periférica de un individuo, después de uno o dos pasos de centrifugación y utilizando material o equipo de laboratorio básico.

La lógica detrás del uso de PRP es que las plaquetas son el primer componente que actúa en el lugar donde se daña el tejido, por lo que tienen la capacidad de liberar, junto con otras moléculas activas, factores de crecimiento que desempeñan un papel esencial en el proceso de curación.

El factor de crecimiento lo constituyen las macromoléculas solubles, difusibles, y se generan por una gran variedad de tipos celulares. Tienen acciones específicas sobre el crecimiento, la diferenciación y el fenotipo de numerosos tipos de células, entre los que se encuentran los condrocitos. El tratamiento farmacológico generalmente comienza con analgésicos, como paracetamol, esteroides, agentes antiinflamatorios y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

En cuanto al uso de esta terapia en ortopedia, comenzó a principios de la década del 2000, con el uso de PRP en injertos óseos, para aumentar la fusión espinal y la consolidación de fracturas. El uso de plasma rico en plaquetas, dirigido a la restauración de tejidos en varios campos médicos, ha aumentado en los últimos años, debido a los numerosos resultados positivos derivados de estudios clínicos y científicos sobre su administración directa.

Sin embargo, en general, los ensayos clínicos muestran una mejora en los pacientes tratados, al menos en cuanto a su sintomatología. Lo que está completamente claro es que el uso de plasma rico en plaquetas como tratamiento alternativo es seguro, debido a la falta de informes de eventos adversos graves en los pacientes tratados.

Según khoshbina et.al, (2013), el tratamiento farmacológico incluye analgésicos, terapia física, agentes antiinflamatorios no esteroides e inyecciones intraarticulares. Aunque los agentes han sido beneficiosos a corto plazo, hay otros medicamentos complementarios, como la glucosamina y la condroitina.

El PRP se ha utilizado para el manejo de la rodilla con OA. Se incluyó un total de 653 pacientes en los 6 ensayos realizados en dicho estudio; sin embargo, solo se incluyeron 577 en esta revisión sistemática.

La edad media de los pacientes incluidos, que recibieron inyecciones de PRP, fue de 56.1 años, donde el 51.5% fue de pacientes masculinos, y con un promedio de 48.5% de mujeres. Además, la edad media de los pacientes de control fue de 57.1 años, y el 49.2% masculinos, con un promedio de 50.8% de mujeres. Las características básicas completas para cada estudio se muestran en la Figura 11.

Figura 11. Distribución de pacientes según los diferentes tipos de estudios

Study	Demographic Variable							
	Sample Size (No. of Patients)		Male Gender		Female Gender		Age (yr)	
	PRP	Control	PRP	Control	PRP	Control	PRP	Control
Cerza et al. ¹⁷	60	60	25	28	35	32	66.5 ± 11.3	66.2 ± 10.6
Filardo et al. ⁴¹	54	55	37	31	17	24	55*	58*
Kon et al. ²²	50	50	30	25	20	25	50.6 ± 13.8	54.9 ± 12.6
Kon et al. ^{22†}		50		27		23		53.2 ± 13.0
Spakova et al. ⁴³	60	60	33	31	27	29	52.8 ± 12.4	53.2 ± 14.5
Patel et al. ³⁶	25	23‡	5	6‡	20	17‡	51.6 ± 9.2	53.7 ± 8.2‡
Li et al. ⁴²	15	15	6	7	9	8	57.6*	58.2*
Total	264	313	136	155	128	158	56.1	57.1
%	45.8	54.2	51.5	49.5	48.5	50.5		

Fuente: Khoshbin et al., 2013, p.2041.

Las técnicas de preparación de PRP variaron entre los estudios de la figura 12, demostrando los protocolos de preparación de PRP específicos para cada estudio, incluido el número de centrifugaciones, las concentraciones de plaquetas y glóbulos

blancos. En los 6 estudios, el tratamiento con PRP incluyó inyecciones múltiples. El número total de inyección de rodilla intraarticulares de PRP que recibió cada paciente varió: 2 inyecciones, 3 inyecciones o 4 inyecciones. (Figura 13).

Figura 12. Protocolo de preparación de PRP

Study	PRP System	No. of Centrifugations	Mean Concentration (per mL)		Activator
			Platelet	WBC	
Cerza et al. ¹⁷	ACP	Single	3-5 (10^8)	NR	NR
Filardo et al. ⁴¹	Custom	Double	5× WB	1.2× WB	NR
Kon et al. ²²	Custom	Double	>6 (10^7)	NR	Yes
Spakova et al. ⁴³	Custom	Double	6.8 (10^8)	2.3 (10^7)	NR
Patel et al. ³⁶	Custom	Single	3.1 (10^8)	0	Yes
Li et al. ⁴²	NR	NR	NR	NR	NR

Fuente: Koshbin et al. (2013), p.2042.

Figura 13. Protocolo de inyecciones de plasma rico en plaquetas

Study	No. of Injections	Injection Interval (wk)	Volume per Injection (mL)	Ultrasonography Guided	Injection Location
Cerza et al. ¹⁷	4	1	5.5	No	Superolateral
Filardo et al. ⁴¹	3	1	5	No	Not reported
Kon et al. ²²	3	2	5	No	Lateral
Spakova et al. ⁴³	3	1	3	No	Lateral
Patel et al. ³⁶	2	3	8	No	Superolateral
Li et al. ⁴²	3	1	3.5	No	Parapatellar

Fuente: Koshbin et al. (2013), p.2042.

Los intervalos de seguimiento y la duración fueron variables entre los estudios; todos los estudios informaron resultados funcionales a las 24 semanas (6 meses). Los principales hallazgos de esta revisión sistemática fueron que las múltiples inyecciones secuenciales de rodilla con PRP interarticular mejoraron el puntaje de resultado

funcional (WOMAC) en un mínimo de 24 semanas. Se encontró una tendencia favorable para el PRP sobre el tratamiento con ácido hialurónico, dado a los pacientes con OA de rodilla.

Se realizaron estudios *in vitro* de plasma rico en plaquetas, que han mostrado aumentos en la viabilidad, proliferación y capacidad sintética de los condrocitos que tienen un efecto inhibitor sobre la cascada inflamatoria. Además, se realizaron estudios *in vivo*, que han demostrado que el PRP mejora la rigidez del cartílago y la apariencia histológica del tejido de reparación del cartílago articular, específicamente el aumento del contenido de proteoglicanos y colágeno tipo II.

Los autores sugieren que la inyección de plasma rico en plaquetas para pacientes con artrosis de rodilla es eficaz hasta 6 meses; sin embargo, aún se desconocen el potencial modificador de la enfermedad a largo plazo y el potencial de alivio sintomático por más de 6 meses.

Comentan Meheux et al. (2016) que en los EE.UU. la sobre utilización potencial de la artroplastia se está enfrentado con un crecimiento del tratamiento no quirúrgico preoperatorio. Esto incluye enfoques no farmacológicos y farmacológicos, como las inyecciones intra-articulares de corticosteroides y visco-suplementación, que tienen un beneficio exitoso en los pacientes con artrosis.

El plasma rico en plaquetas es un derivado de sangre completa que contiene altas concentraciones de factores de crecimientos, incluido el factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento similar a la insulina, así como proteínas bioactivas que influyen en la curación del tendón, ligamento, músculo y hueso. A través de los efectos de los diversos factores de crecimiento, se ha demostrado que el PRP tiene

un efecto positivo sobre la condrogénesis y la proliferación de células madre mesénquimas. (Figura 14).

Figura 14. Efectos inflamatorios del plasma rico en plaquetas

Increases Anti-inflammatory Markers	Decreases Proinflammatory Markers	Anabolic Effects
Aggrecan	Cyclooxygenases	Proteoglycan synthesis
	Metalloproteinases	Cartilage regeneration
	Disintegrins	
	Tumor necrosis factor alpha	
	Interferon gamma	
	Selectins	
	Interleukin-1	

Fuente: Meheux et al., 2016, p. 496.

La evidencia ha demostrado una reducción en la trans-activación del factor nuclear kappa B, el regulador crítico del proceso inflamatorio. El propósito de esta revisión sistemática fue determinar si la inyección del PRP puede mejorar significativamente los resultados validados informados por los pacientes con OA de rodilla a los 6 y 12 meses después de la inyección.

En el mismo estudio se analizó un total de 739 pacientes, donde hubo 39% de hombres y 61% de mujeres con una edad media de 59.9 años y un seguimiento medio de 3 semanas por paciente. El plasma rico en plaquetas mejoró significativamente los resultados validados por el paciente, de acuerdo con los puntajes de WOMAC, en

pacientes con artrosis de la rodilla a los 6 y 12 meses después de la inyección, (Véase la Figura 15).

Figura 15. Métodos según diferentes tipos de ensayos

Publication year	Cerza et al. ²⁷ 2012	Filardo et al. ²⁸ 2012	Patel et al. ²⁹ 2013	Sanchez et al. ³⁰ 2012
Subject enrollment date	September 2009-September 2010	Not recorded	Not recorded	January 2008-November 2009
Country, Continent	Italy, Europe	Italy, Europe	India, Asia	Spain, Europe
Conflict of interest	None	None	Not mentioned	None
No. of subject (knees)	120 (120)	109 (109)	78 (156)	176 (176)
Gender: male, female	53, 67	68, 41	22, 53	85, 91
Mean age	66.4	56.5	52.8	59.8
Bilateral v unilateral knee injections	Unilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral
Right v left	91 right, 29 left	Not recorded	78 left, 78 right	Not recorded
Study Group 1	60 patients received 4 weekly intra-articular injections of PRP	54 patients received 3 weekly intra-articular injections of PRP	26 patients (52 knees) received a single injection of PRP and 25 patients (50 knees) received 2 injections of PRP 3 weeks apart	87 patients received 3 weekly intra-articular PRGF Endoret
Study Group 2	60 patients received 4 weekly intra-articular injections of HA	55 patients received 3 weekly intra-articular injections of HA	23 patients (46 knees) received a single injection of normal saline (8 mL)	89 patients received 3 weekly intra-articular HA
Radiographic classification	Kellgren-Lawrence Grade I: 25 Grade II: 22 Grade III: 13	Kellgren-Lawrence Average of Grade 2.2 for PRP group and Grade 2.1 for HA group	Ahlback Grade I: 98 Grade II: 39 Grade III: 7	Ahlback Grade I: 87 Grade II: 64 Grade III: 23
Length of follow up	24 weeks	12 months	6 months	24 weeks
Outcome scores used	WOMAC	IKDC, TEICNER, KOOS, HQ-VAS	WOMAC, VAS	WOMAC, Lequesne
Prior surgeries	No	63 subjects	No	Not recorded
Prior Injections	No	Not recorded	none in prior 3 months	none in prior 3 months
Prior physical therapy	Yes	Not recorded	Not recorded	Not recorded
Post injection treatments	None	None	None	None
Use of NSAIDs (few days pre injection and immediate post-injection)	No	No	Not recorded	No
Use of cryotherapy post-injection	No	Yes	No	No
Injection approach	Superolateral	Not recorded	Superolateral	Not recorded

Fuente: Meheux et al., 2016, p. 498.

Se determinó que las inyecciones intra-articulares de PRP mejoran significativamente los resultados clínicos en la artrosis de rodilla sintomática. Además, se demostró que el plasma rico en plaquetas es significativamente mejor que el ácido hialurónico o el placebo para el tratamiento de la OA de rodilla sintomática.

Del mismo ensayo, Gobbi trataron de determinar la efectividad de las inyecciones con PRP intra-articulares en pacientes activos con artrosis de rodilla, y de evaluar los resultados clínicos en pacientes con y sin tratamiento quirúrgico previo para las lesiones del cartilago. El tratamiento con plasma rico en plaquetas mostró efectos positivos en pacientes con AO de rodilla.

Los pacientes operados y no operados demostraron una mejora significativa mediante la reducción del dolor, la mejora de los síntomas y la calidad de vida. En los pacientes con artrosis de rodilla sintomática, las inyecciones de PRP produjeron mejoras clínicas significativas hasta 12 meses después de la inyección.

Torrero et al. (2015), comentan que los tratamientos reales proporcionan, en el mejor de los casos, alivio sintomático del dolor, la inflamación, los cuales incluyen analgésicos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, cremas antiinflamatorias tópicas, inyecciones intraarticulares, suplementos dietarios, acupuntura, fisioterapia y dispositivos ortodónticos, todas las opciones de último recurso.

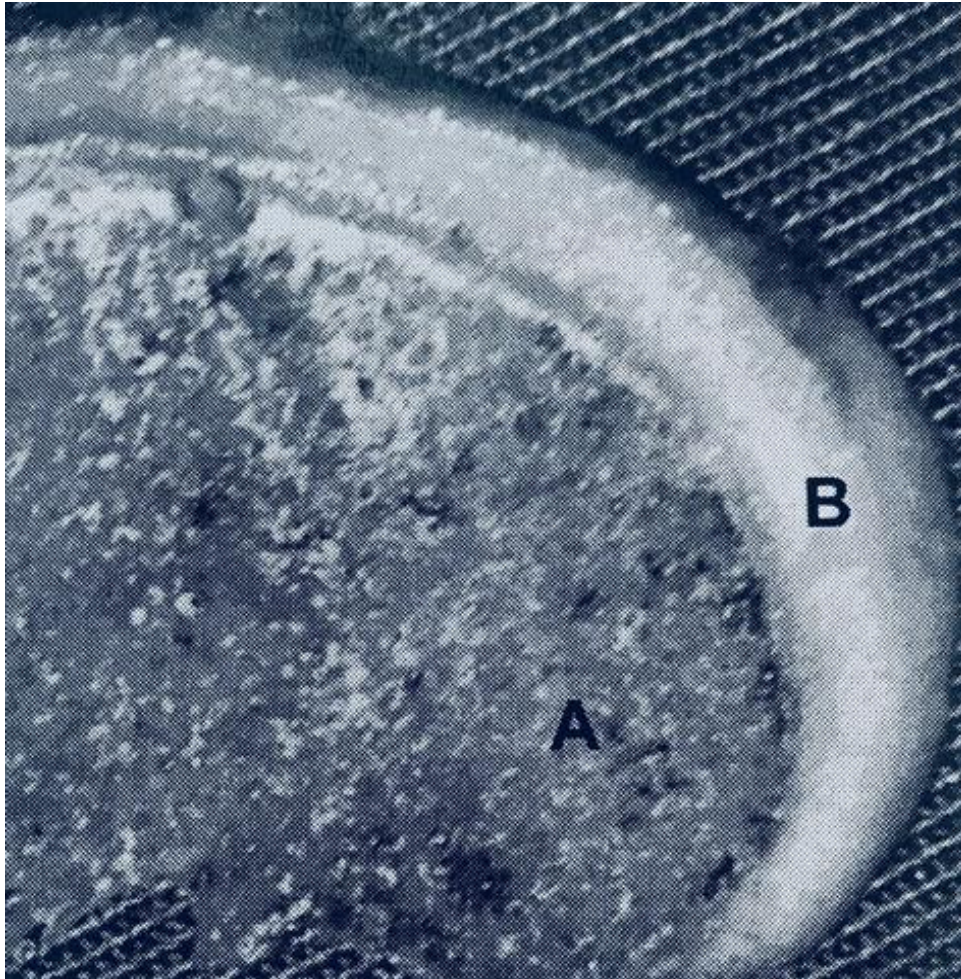
La artrosis es una enfermedad compleja, la cual involucra la degradación del cartilago, que conduce finalmente al contacto hueso a hueso con pérdida de equilibrio y fuerza articular con episodios de inflamación. Otras proteínas incluyen no colágenos, agregano, leucinas ricas, estructurales, reguladoras. (Figuras16 y17).

Figura 16. Proteínas del cartílago de la matriz extracelular

PGs	Proteins
Aggregating	Structural
Aggrecan	COMP (thrombospondin-5)
Versican	Thrombospondin-1 and -3
Link protein	COMP (matrilin-1)
Leucine-rich repeat	Matrilin-3
Biglycan (DS-PGI)	CILP
Decorin (DS-PGII)	C-type lectin
Epiphycan (DS-PGIII)	Fibronectin
Fibromodulin	PRELP
Lumican	Chondroadherin
Other	Tenascin-C
Perlecan	Fibrillin
SZP/lubricin	Elastin
	Regulatory
	gp-39/YKL-40
	Matrix gla protein (MGP)
	Pleiotrophin
	Chondromodulin-I/SCGP
	Chondromodulin-II
	CD-RAP
	Growth factors
	Other
	Chondrocalcin
	PARP
	Lysozyme
	Phospholipase A2
	Proteinases and inhibitors

Fuente: Torrero et al., 2015, p. 34.

Figura 17. Apariencia normal del cartílago y el hueso subcondral



Nota: A) Presencia de vasos sanguíneos en el área de la médula. B) Falta de ellos en el cartílago.

Fuente: Torrero et al., 2015, p. 34.

Se ha demostrado que el concentrado de plaquetas facilita la condrogénesis con células madre en animales con artrosis inducida artificialmente. Se ha informado que el tendón, el ligamento y el cartílago de la enfermedad, incluidos en la OA, se tratan con éxito en humanos con terapia de plaquetas. Hay cuatro categorías de PRP:

1. Puro en plasma rico en plaquetas (P-PRP).
2. Fibrina en plasma rico en plaquetas (F-PRP).
3. Leucocitos en plasma rico en plaquetas (L-PRP).
4. Leucocitos ricos en plaquetas de fibrina (L-PRP).

El plasma rico en plaquetas permite la posibilidad de reparar el daño del cartílago articular, previene el deterioro, reduce el dolor y acelera la funcionalidad de la articulación. PRP induce la proliferación de varios tipos de células, inhibiendo la liberación de IL-1 de los macrófagos y reduciendo la proliferación de los propios macrófagos, limitando el proceso inflamatorio inicial y estimulando las células madre para diferenciarlas en el tejido dañado.

Existen varios dispositivos y fabricantes para obtener PRP. Dependiendo del método, tendremos diferentes concentraciones de plaquetas y la presencia o ausencia de glóbulos blancos.

La terapia de plasma rico en plaquetas debe indicarse con una reflexión cuidadosa; debe aplicarse en aquellos pacientes con una situación clínica que causa una interrupción importante en la calidad de vida.

Los resultados más recientes sobre el uso de plasma rico en plaquetas en artrosis sugieren que se debe indicar como un suplemento, no como un tratamiento primario, que hay mejores resultados en pacientes jóvenes con grados bajos o moderados de artrosis, que en los que ya se han detectado factores mecánicos indeseables.

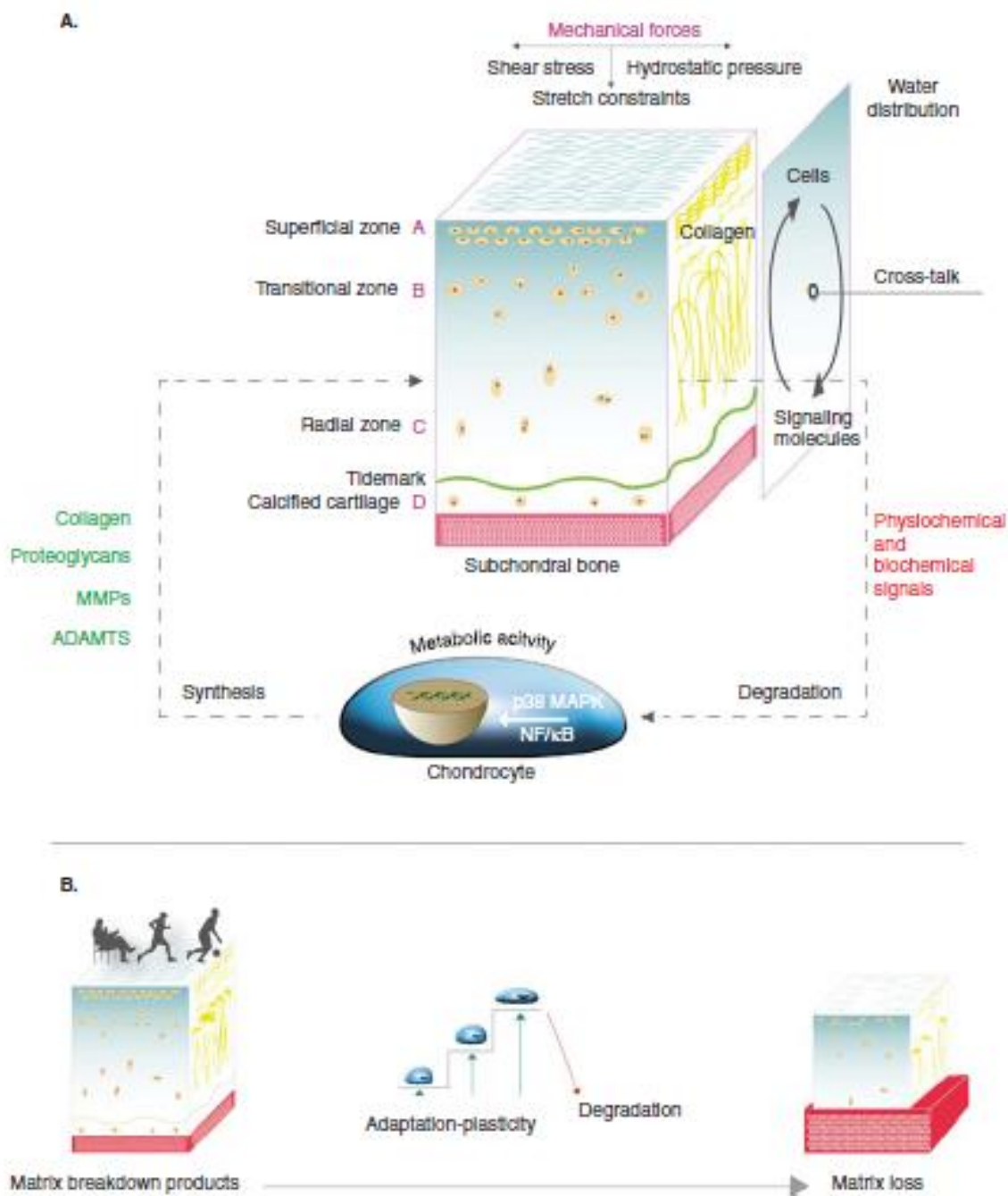
Según Anitua et al. (2013), la artrosis es una enfermedad relativamente local, en su mayor parte, que afecta de una a dos articulaciones por paciente, generalmente las rodillas o la cadera. La enfermedad representa una degeneración de la articulación sinovial, que altera todos los componentes de los tejidos implicados, desde el nivel molecular hasta el celular y el extracelular.

La exposición de las células articulares a estímulos no fisiológicos, ya sean mecánicos o biomecánicos, conduce a una ruptura en el equilibrio y el catabolismo conocido como “homeostasis del cartílago”. Aunque los procesos homeostáticos dentro de la articulación ocurren a nivel celular, tisular y orgánico, el comportamiento de células como condrocitos, macrófagos y osteocitos es realmente responsable de llevarlos a cabo.

El cartílago articular y el hueso subcondral están dotados de diferentes respuestas adaptativas a la carga y el daño mecánico, y esta asimetría puede alterar la homeostasis entre ellos.

Varios grupos han propuesto una diafonía molecular entre el hueso y el cartílago, que apunta a las reacciones óseas subcondrales al estrés mecánico, como el factor de triggering en la artrosis., desafiando la vista tradicional del cartílago articular como un tejido aislado, y ofreciendo una vista de la posible existencia de fluido, célula y comunicación molecular entre el cartílago y el hueso subcondral. (Figura 18).

Figura18. Factor triggering en la artrosis alterando la homeostasis



Fuente: Anitua et al., 2013, p.1163.

Según la Figura 18, en la parte A: en el complejo del sistema de mecano-transducción basado en hueso de cartílago, la energía mecánica aplicada a la articulación se refleja en la matriz extracelular, y posteriormente en el núcleo conjunto a estímulos no fisiológicos provoca la pérdida de equilibrio tisular entre la degradación del cartílago y la síntesis, conocida como “homeostasis del cartílago”. Parece haber una comunicación molecular, celular y fluida entre el cartílago y el hueso.

En la parte B. se comprende cómo la supervivencia/viabilidad del condrocito se ve afectada en gran medida por la presencia de un estímulo mecánico suficiente (plasticidad), pero no excesivo (degeneración), que conduciría inevitablemente a la alteración de la estructura, como el hueso subcondral mediado principalmente por condrocitos desregulados, perpetuando un microambiente catabólico, y finalmente la falla articular.

Un enfoque biológico innovador para el tratamiento de la artrosis es la aplicación de PRP en inyecciones articulares, aunque una definición universalmente aceptada de plasma rico en plaquetas en términos de concentración de plaquetas y presencia o ausencia de leucocitos es mínima, y los productos de PRP pueden representarse como concentrados de plaquetas dentro de una suspensión de plasma, y cuya composición se determina por el método utilizado para obtenerlas.

Los productos de plasma rico en plaquetas incluyen un aumento de plasma de dos veces o más en las concentraciones de plaquetas por encima de los niveles basales; la concentración de leucocitos y eritrocitos varía ampliamente, desde una ausencia total de productos hasta una alta concentración de ellos.

Las plaquetas son monitores circulantes, rastreadores y evaluadores de la integridad de sistema vascular y del medio interno, así como los portadores de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento, que cumplen la función de coordinadores de los procesos de la coagulación, inflamación y reparación.

Además de estos mediadores bio-activos TGF β , PDGF, VEGF, FGF, EGF, IGF-1, HGF, BMP, BDNF y gránulos densos como histamina, serotonina, Ca y ATP/ADP, hay otros contenidos en el plasma rico en plaquetas que, junto con las proteínas adhesivas expresadas por las plaquetas activadas, todas juegan un papel central en la vía de señalización celular implicada tanto en el reconocimiento de la lesión tisular como en la reparación de los tejidos dañados. (Figura 19).

Figura 19. Contenido primario de plaquetas y plasma, además de las funciones biológicas en regeneración tisular

Category	Name or acronym of the molecule	Biological function
Adhesive proteins	VWF + pro-peptide, Fibrinogen (Fg), Fibronectin (Fn), Vitronectin (Vn), Thrombospondin-1,-2 (TSP-1, -2), laminin-8	Cell contact interaction, extracellular matrix composition
Proteases and anti-proteases	Tissue inhibitor of metalloprotease 1-4 (TIMPs 1-4), metalloprotease-1,-2,-4,-9 (MMP-1,-2,-4,-9), ADAMTS 13, ADAM5 10, 17, serpin proteinase inhibitor, platelet inhibitor of FIX, C1 inhibitor, α 1-antitrypsin	Angiogenesis, vascular modelling, regulation of cellular behaviour
Growth and mitogenic factors	Platelet-derived growth factor (PDGF), Transforming growth factor β 1 and β 2 (TGF β 1, β 2), Epidermal growth factor (EGF), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), Vascular endothelial growth factor A and C (VEGF A, C), Basic fibroblastic growth factor (FGF-2), Hepatocyte growth factor (HGF), Bone morphogenetic protein -2,-4,-6 (BMP-2,-4,-6), CTGF, SCUBE1, IGFBP3	Chemotaxis, cell proliferation and differentiation, angiogenesis
Chemokines, cytokines and others	RANTES, IL-8, MIP- α , ENA-78, MIP-2, MCP-1, MCP-3, SDF-1 α , PF4, β -TG, pro-platelet basic protein (PPB), NAP-2, connective-tissue-activating peptide III T, angiotensin-1, High mobility group box 1 (HMGB1), IL-6R, endostatin, osteonectin, bone sialoprotein, osteoprotegerin	Regulation of angiogenesis, chemotaxis, vascular modelling, cellular interaction, bone formation
Membrane glycoproteins	alphaIIb beta 3 (α IIb β 3), alpha v beta 3 (α v β 3) PECAM-1, most plasma membrane constituent, receptors for primary agonists, CD63, CD40L, tissue factor, P-selectin, furin, GLUT3, semaphorin 4D, TLT-1, TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL), syntaxin-2, 5ANP23	Platelet aggregation and adhesion, endocytosis of proteins, secretion, inflammation, thrombin generation, platelet-leucocyte and platelet-vascular cell interactions
Others	Content of dense granules: ATP/ADP, calcium, serotonin, histamine	Fibrin formation, capillary permeability, vascular local regulation

Fuente: Anitua et al. (2013), p.1166.

Los autores Yu Taniguchi et al. (2018) plantean que, en los EE.UU., la OA de rodilla afecta a más del 20% de los individuos mayores de 45 años. En Japón, la prevalencia de enfermedades asociadas al envejecimiento del sistema músculo-esquelético también ha aumentado, y se estimó que, en el 2009, la OA radiográfica estaba presente en 23, 300,000 personas (8, 600,000 hombres y 16, 700,000 mujeres) de 40 años o más.

El estilo de vida de los japoneses difiere del de los países occidentales, y las actividades de los individuos generalmente requieren un mayor rango de movimiento. Los movimientos comunes utilizados en la vida cotidiana en Japón incluyen sentarse en el suelo, ponerse en cuclillas y arrodillarse.

Las guías clínicas recomendaron varios procedimientos no quirúrgicos para tratar la OA de rodilla. Los tratamientos no farmacológicos incluyen: educación del paciente, ejercicio, reducción de peso, uso de muletas, aparatos ortopédicos, modificación de zapatos y plantillas. Las terapias farmacológicas incluyen el uso de paracetamol, fármacos antiinflamatorios no esteroides y opioides.

La terapia con PRP se ha convertido en un tratamiento conservador y biológico para la artrosis de rodilla. El plasma rico en plaquetas se define ampliamente como una fracción plasmática que contiene abundantes plaquetas, aunque no se da una definición clara en términos de conteo de plaquetas o concentración de plaquetas.

En este estudio se reclutaron pacientes con artrosis de rodilla en fase temprana, para confirmar la seguridad del plasma rico en plaquetas. Las inclusiones fueron las siguientes:

- Edad entre 50 y 75 años.
- Historia de dolor articular crónica (por lo menos 3 meses).
- Osteoartritis de rodilla radiográficamente documentado de grado 1 a 3.
- Índice de masa corporal que oscila entre 20 y 32 kg/m².

Los procedimientos destacados para el análisis en los pacientes se colocaron en posición supina en 20° de flexión. En condiciones asépticas, se inyectaron 6mL de plasma rico en plaquetas, utilizando una aguja de calibre 21. No se usó anestesia local; la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la temperatura corporal se midieron antes y 30 minutos después de aplicar la inyección.

Después de la inyección, los pacientes recibieron instrucciones de abstenerse del ejercicio físico durante al menos 24 horas, pero no se especificaron restricciones con respecto a las actividades de la vida diaria. Se administraron tres inyecciones de PRP a intervalos de una semana. Once pacientes participaron en este estudio, pero un paciente fue excluido durante el periodo de seguimiento debido a la fiebre (atribuida a la inflamación de las vías respiratorias superiores).

Dentro de las características demográficas y clínicas de los pacientes, todos eran mujeres, con una edad media de 60,6 años y un índice de masa corporal promedio de 23,4 kg/m². La artrosis afectó la rodilla derecha en 6 pacientes y la rodilla izquierda en 4, según muestra la Figura 20.

Figura 20. Característica demográfica y clínicas de 10 pacientes con artrosis de rodilla

Patient	Age (years)	Sex	Laterality	BMI (kg/m ²)	K-L grade	Compartment
1	59	F	R	27.6	3	Medial, PF
2	61	F	R	21.2	2	Lateral
3	55	F	L	20.7	3	Medial, PF
4	70	F	L	21.1	1	Medial
5	52	F	R	22.9	1	Medial
6	64	F	R	22.2	3	Medial, Lateral, PF
7	70	F	L	23.9	2	Medial
8	57	F	R	25.5	2	Lateral
9	67	F	R	23.4	3	Medial, Lateral, PF
10	51	F	L	25.0	2	Medial

BMI, body mass index; F, female; K-L, Kellgren-Lawrence radiographic classification scale; L, left; PF, patello-femoral joint; R, right.

Fuente: Yu-Taniguchi et al., 2017, p. 43.

Los eventos adversos observados durante el periodo de estudio se describen en la figura 21. Se informaron 22 eventos adversos en relación con 30 inyecciones en 10 pacientes. Todos los eventos representaron reacciones generalmente leves, y ningún paciente se retiró del estudio, debido a un evento adverso grave a causa de las inyecciones de PRP. Todos los eventos adversos se resolvieron espontáneamente dentro de las 48 horas posteriores a la inyección.

Tabla 21. Eventos adversos en 10 pacientes con artrosis de rodilla que recibieron inyecciones intra-articulares con plasma rico en plaquetas

Patient	Injection	Adverse event	Duration
1	1st	Acute local pain, stiffness	Immediately
	2nd	None	
	3rd	None	
2	1st	Uncomfortable feeling	Immediately
	2nd	Subcutaneous bleeding	≤48 h
	3rd	None	
3	1st	Cold chill, pain during walking, itching in the knee	≤48 h
	2nd	Expanding acute pain at injection site	≤48 h
	3rd	Pain during walking, itching in the knee	≤48 h
4	1st	Tingling sensation in the knee	Immediately
	2nd	None	
	3rd	Pain during walking, itching in the knee	≤24 h
5	1st	None	
	2nd	None	
	3rd	None	
6	1st	Pain during walking	≤24 h
	2nd	Pain during walking	≤24 h
	3rd	Acute knee pain, stiffness	≤24 h
7	1st	Tingling sensation in the knee	≤24 h
	2nd	Stiffness	Immediately
	3rd	Acute pain in the area behind the knee joint	1 h
8	1st	Itching in the knee	Immediately
	2nd	Pain during walking, itching in the knee	≤24 h
	3rd	None	
9	1st	Pain during walking, itching in the knee	1 h
	2nd	Sharp acute pain in the knee	1 h
	3rd	Feeling of pressure in the knee	Immediately
10	1st	Acute pain in the knee	≤48 h
	2nd	Acute pain in the knee	≤48 h
	3rd	Stiffness	≤48 h

Fuente: Yu-Taniguchi et al. 2017, p. 45.

Del mismo estudio comenta Sánchez que evaluaron 176 pacientes con artrosis de rodilla sintomática. En su estudio, los eventos adversos se dieron debido a las inyecciones intra-articulares. Fueron generalmente suaves y se distribuyeron uniformemente entre los dos grupos, y todos los eventos, como el dolor local alrededor del sitio de infiltración, desaparecieron dentro de las 48 horas posteriores a las inyecciones.

Así mismo, Patel et al. Informó de varios eventos adversos, tales como síncope, mareos, cefalea, náuseas, gastritis, sudoración y taquicardia en el momento de la inyección. Sin embargo, ninguno fue lo suficientemente grave como para causar preocupación, y todos disminuyeron en media hora cuando los pacientes estaban bajo observación.

Este estudio fue un ensayo clínico y se realizó para verificar la seguridad y la viabilidad. Los hallazgos sugieren que el plasma rico en plaquetas es un método seguro para su uso en pacientes con artrosis de rodilla y, aunque ocurrieron eventos adversos locales y menores relacionado con la inyección del plasma rico en plaquetas, todos los síntomas desaparecieron en un periodo mínimo de 48 horas. Esta terapia tiene el potencial de inducir, aliviar el dolor que se mantiene por un periodo de hasta 6 meses.

CAPITULO V CONCLUSIONES

Conclusiones

En este apartado se presentan las conclusiones y sus respectivas recomendaciones, basadas en los resultados obtenidos de la investigación. De igual forma que en el capítulo anterior, se establecerán las conclusiones y recomendaciones en función de cada objetivo específico.

Con respecto a las terapias, donde la población que sufre de la enfermedad reumática conocida como “artrosis”, y el interés por darles una mejor calidad de vida a los pacientes, supera por mucho a las terapias farmacológicas que normalmente se administran, debido a que existen terapias alternativas exitosas que disminuyen los síntomas y mejoran la expectativa de vida del paciente con OA.

Al comprobar, según el análisis realizado, las propiedades fisiológicas y farmacológicas, se debe tomar en consideración que el plasma rico en plaquetas y el colágeno hidrolizado son terapias completamente diferentes, donde el PRP es obtenido a partir de la sangre del paciente, y el CH es conocido por ser un suplemento nutricional, donde se utilizan diferentes tipos de aminoácidos.

El plasma rico en plaquetas ha demostrado ser una terapia alternativa adecuada, donde se comprueba que más de la mitad de los pacientes que sufren de OA volverían a utilizar el tratamiento. Según los análisis, se comprueba que en un periodo de tres

meses se pueden observar cambios al ser utilizado como terapia aguda, y se debe que al ser inyectado ha dado muy buenos resultados a corto plazo.

El CH, tal como se observa en los diferentes estudios, se administra por vía oral. Se ha evidenciado que su efectividad, en un periodo 6 meses, produce una disminución en el dolor y desinflamación en los pacientes.

Como es un suplemento nutricional, no se demuestra ningún inconveniente para usarlo como tratamiento crónico y administrarlo, a su vez, sin ningún problema con el plasma rico en plaquetas.

El plasma rico en plaquetas ha demostrado que produce leves efectos secundarios. Aunque es obtenido del propio cuerpo de cada paciente, se pueden observar efectos secundarios tales como: hipertensión, diarrea, vómito, cansancio, dolor localizado, inflamación, picazón y otros. Estas RAM desaparecieron en un periodo mínimo de 48 horas.

Siempre se debe tomar en consideración que la artrosis es una enfermedad reumática y que no tendrá cura alguna, pero sí se puede mejorar en el tratamiento de los síntomas, para que los pacientes puedan tener una mejor calidad de vida, administrándoles, según lo que el doctor les prescriba, el CH y/o el PRP. Así, demuestran ser una excelente alternativa para aquellos pacientes que sufran de artrosis,

evitando que ellos tomen en exceso terapias farmacológicas como, por ejemplo, AINEs, esteroides y glucocorticoides.

Recomendaciones

A nivel institucional, colaborar con la Caja Costarricense del Seguro Social, mediante un grupo interdisciplinario de profesionales altamente capacitados en materia de la artrosis, para facilitar la actualización del personal en terapias alternativas.

Que se promueva a nivel de servicios de salud privados, con los profesionales de salud, para que puedan tomar las mejores decisiones y medidas necesarias, que se ajusten al manejo correcto de la enfermedad. Ellos deben brindar y actualizar una educación a los familiares de los pacientes con artrosis, debido a que se convierten en el primer apoyo para esta población.

A las universidades, para que como parte de sus planes de estudios relacionados con las carreras de salud, que se promueva el tratamiento alternativos con pacientes con artrosis , ya que, de esta manera, los futuros profesionales salgan mejor capacitados sobre el tema, evitando con ello el desconocimiento médico que los pacientes en crisis puedan tener.

Proponer que se continúen efectuando estudios relacionados con el tema, donde se pueda seguir aprendiendo más a fondo de estas nuevas terapias, con el fin de educar

a los pacientes, y enseñar a los diferentes profesionales del sector de salud que existen diferentes alternativas, que puedan ser aplicadas en aquellos pacientes que sufran de artrosis.

A los Colegios Profesionales divulgar los resultados obtenidos e instarlos para asumir un papel importante para promover, alianzas estratégicas con las casas farmacéuticas que vendan CH y que patrocinen actividades de formación con los profesionales en salud, sobre los beneficios de la terapia alternativa del plasma rico en plaquetas. Así como promover cursos a sus agremiados; como parte de un proceso integral e interinstitucional para beneficio de los pacientes.

Referencias Bibliográficas

- Abad, C. (2014). Suplementos de colágeno y efecto en el tratamiento de lesiones articulares. Colombia: Editorial Universitas Miguel Hernández.
- Arias, A. (2014) Osteoartritis. Revista Cubana de Medicina Física y Rehabilitación. Cuba
- Artricer (2012), Recuperado de <https://www.artricer.com.mx/>
- Arteaga-Solís J.R., Negrete-Corona J., Chávez-Hinojosa E .y Díaz-Martínez, B. (2014). Efectividad de dos medicamentos intraarticulares en pacientes con artrosis de rodilla: colágeno polimerizado versus hylano gf 20". México: Editorial Medi Graphic.
- Álvarez, B. (2005). Artrosis todo lo que necesita saber. España Editorial Española Libros En Red.
- Anitua, E. Sanchez, M., Orive, G., Padilla, S. (2014). A biological therapy to osteoarthritis treatment using platelet-Rich plasma.Reino Unido: ISSNEditorial.
- American College of Rheumatology. (2015). Osteoarthritis. USA: Editorial: Ídem.
- Augustinus, B., Bakker, E., Reker, M., Moen, M. (2014). Efficacy of platelet-Rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Holanda:CrossMark Publishing. Holanda
- Beca, T. (2007). Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. España: Universidad Complutense de Madrid.
- Beca, T. (2017). Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. España: Universidad Complutense de Madrid.
- Bello, A. y Oesser, S. (2006). Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. USA: Librapharm Ltd.
- Bernardo, M. L. (2014). Ensayo clínico aleatorio y controlado sobre la eficacia del tratamiento con colágeno por vía oral en el espacio articular medial de la rodilla y

en los resultados funcionales en los pacientes del Veterans Memorial Medical Center con osteoarthritis en la rodilla.(s.d.): Hospital Gubernamental Local.

Blanco, F.J., Fernández, J.C. y Galdo, F. (2010). Artrosis. Revisiones clínico-terapéuticas. Medicine. (s.d.)

Formentini, E. (2012) Biodisponibilidad y Bioequivalencia. Universidad de Argentina.

Figueres, T y Bases, E. (2015) Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico. España. Nutrición Hospitalaria.

Garret, R.H. y Grisham, C.M. (1999). Biochemistry (2 ed.). London: Sauder College Publishing.

Guillin, Hua, S., Yang, T., Ma, J., Yu, W., Chen, X. (2018). Platelet-rich plasma shows beneficial effects for patients with knee osteoarthritis by suppressing inflammatory factors. China.

Guillerminet, F., Beaupied, H., Fabien-Soulé, V., Tomé, D., Benhamou, C., Roux, C., Blais, A. (2010). Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: An in vitro and in vivo study. (s.d.).Francia

Hernández, S.(2014) Metodología de la investigación. 6 ed. España

I-Kung, P., Díaz, R. y Borg, J. (2016). Platelet-Rich Plasma. (s.d.).

JCS Pharmaceutical. (2013). Efecto del colágeno hidrolizado como tratamiento adyuvante al ejercicio en la osteoarthritis de la rodilla.(s.d.)

Khloshbin, Amir, Leroux, Timothy, Wasserstein, David, Marks, Paul (2013). The Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis: A systematic Review with Quantitative Synthesis. Canadá: Smith & Nephew.

Lee, J. (2015). Biodisponibilidad de los fármacos. Universidad de California (San Diego): (s.d.)

- Li, W., Zhou, A., Zhang, H., Zhang, J. 2017. Efficacy of platelet- Rich Plasma in the Treatment of knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. China.
- Little, C. y Fosang, A. (2010). Is Cartilage Matrix Breakdown and Appropriate Therapeutic Target in Osteoarthritis-Insights from Studies of Aggrecan and Collagen Proteolysis? Australia: Kolling Institute o Medical Research.
- López, S., Martínez C., Romer, A., Navarro, F., González, J. (2009). Propiedades métricas del cuestionario WOMAC y de una versión reducida para medir la sintomatología y la discapacidad física. España: ElsevierDoyma.
- Mandal, A. (2017). Historia de la Artritis Reumatoide. (s.d.). España
- Meheux, Carlos, Patrick C. McCulloch, David M., Linner, Kevin E., Varner y Joshua, D. Harris. (2016). Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: a Systematic Review. USA: Arthroscopy Association of North America.
- Monfort., J., (2010). Artrosis. Fisiopatológica, diagnóstico y tratamiento. España. Editorial: Panamericana.
- Monter, P. y Antonio, H. (2008). Revista Mexicana de Ciencias farmacéuticas.(s.d.).PAIS: EDITORIAL
- Ornetti, P., Nourissat, G., Berenbaum, F., Sellam, J., Richette, P., Chevalier, X., (2015). Does platelet-Rich plasma have a role in the treatment of osteoarthritis? Osteoarthritis Section of the French Society for Rheumatology. Francia: Elsevier Masson.
- Porfirio, E. y Bernardes, G. (2016). Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. Brasil: Universidade Estacio.
- Qurratul-Ain, Dar,Schott, Eric M.,Catheline, Sarah E., Robert D.,Maynard, Liu, Zhaoyang, Fadia, Kamal Christopher W. Farnsworth, Ketz, John P., Mooney, Robert A., Hilton, Mathew J., Jonason, Jennifer H., Prawittm, Janne, Zuscik. y Michael J. (2017) Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is

chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. USA: Sudha Agarwal.

Revista Chilena Dermatol (2010). Pelo-Láser-Estética-Cirugía. Chile: (s.d.)

Simental, M., Vilchez, J. y Martínez, G. (2015). Platelet-Rich plasma in knee osteoarthritis treatment. México: Universidad Autónoma de Nuevo León.

Torrero, J. y Martínez, C. (2015). New developments in the treatment of osteoarthritis-focus on biologic agents. USA: University of Illinois Hospital.

Van Vijven, J. (2013). Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. (s.d.)

Yu Taniguchi, Yoshioka, T., Kanamori, A., Aoto, K., Sugaya, H., Yamazaki, M., (2018) Intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injection for treating knee pain associated with osteoarthritis of the knee in the Japanese population: a phase I and IIa clinical trial. Department of Orthopedic Surgery and Division of Regeneration Medicine for Musculoskeletal. Japón.

Zhang, H., Wang, C., Li, Y., Li, Z. (2018). Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. China. Medical University General Hospital.