

Inyección intra-articular de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Inyección intra-articular de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias.
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2014

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotecak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª abril 2014

Tirada: 100 ejemplares

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14, 7.ª - 48010 Bilbao

Impresión: ONA Industria Gráfica, S.A.
Polígono Agustinos, c/ F – 31013 Pamplona

NIPO: 680-14-068-3 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Depósito legal: VI 341-2014

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA) en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

López de Argumedo González de Durana M, Galnares Cordero L. Inyección intra-articular de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.** OSTEBA.

Índice de autores

Marta López de Argumedo González de Durana. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Lorea Galnares Cordero. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritz. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisión del Informe

Isabel Andía Ortiz. Dra. en Ciencias Químicas, Investigadora en Medicina Regenerativa. Instituto de Investigación Sanitaria, BioCruces. Hospital Universitario Cruces. (Bizkaia).

Mari Cruz Gómez Fernández. Farmacología clínica. Investigadora.

Declaración de conflictos de intereses

Las autoras y las revisoras declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: **Marta López de Argumedo González de Durana** (Osteba).

Documentación: **Lorea Galnares Cordero** (Osteba).

Coordinación y Gestión administrativa: **Rosana Fuentes Gutiérrez** (Osteba).

Edición y difusión: **Asun Gutiérrez Iglesias** y **Ana Belén Arcellares Díez** (Osteba).

Este documento completo está disponible en

http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/osteoba_publicaciones/es_def/adjuntos/plasritrat_artrodi.pdf

Autora para correspondencia

Marta López de Argumedo: osteba5-san@ej-gv.es

Agradecimientos

Al **Dr. Francisco Angulo Rivero** por su inestimable apoyo y ayuda durante la realización de este informe.

Al **Dr. Víctor Vaquerizo García** por facilitarnos información relevante para la realización de esta evaluación.

Índice

Abreviaturas	11
Resumen estructurado	13
Laburpen egituratua	15
Structured summary	17
I. Introducción	19
I.1. Descripción de la patología objeto de estudio	19
I.2. Alternativas terapéuticas de la osteoartritis de rodilla	21
I.3. Descripción de la intervención a estudio	23
I.4. Justificación del proyecto de investigación	26
II. Objetivos	27
II.1. Preguntas de investigación	27
III. Metodología	29
III.1. Identificación de estudios	29
III.2. Selección de estudios	29
III.3. Criterios de selección de los estudios	30
III.4. Evaluación de la calidad	31
III.5. Extracción y síntesis de los datos	31
III.6. Análisis de los datos	32
IV. Resultados	35
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	35
IV.2. Resultados sobre eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de la osteoartritis de rodilla mediante inyección intra-articular con plasma rico en plaquetas	40
IV.3. Resultados sobre regulación de uso en España	72
V. Discusión	77
Limitaciones del estudio	78

VI. Conclusiones	79
VII. Recomendaciones	81
VIII. Referencias	83
IX. Anexos	91
Anexo IX.1: Descripción detallada de la metodología	91
Anexo IX.2: Estudios excluidos y razones de exclusión	96

Abreviaturas

ADL:	activities of daily living
AH:	ácido hialurónico
AINES:	Anti Inflamatorios No Esteroideos
COX-2:	enzima ciclooxigenasa-2
ECA:	ensayo clínico aleatorizado
EGF:	factor de crecimiento epidérmico (del inglés <i>Epidermal growth factor</i>)
EQ-VAS:	Euroqol Visual Analogue Scale
GF:	factores de crecimiento (del inglés <i>growth factors</i>).
IGF-I:	factores de crecimiento insulínico tipo I (del inglés <i>insulin-like growth factors</i>)
IKDC:	del inglés <i>International Knee Documentation Committee</i>
KOOS:	<i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i>
MEC:	matriz extracelular
ml:	mililitro
NRS:	Numeric Rate Scale
NS:	no estadísticamente significativo
OA:	osteoartritis
PDGF:	factor de crecimiento derivado de las plaquetas (del inglés <i>platelet-derived growth factor</i>)
PPP:	plasma pobre en plaquetas
PRGF:	plasma autólogo rico en factores de crecimiento (del inglés <i>plasma rich in growth factors</i>)
PRP:	plasma rico en plaquetas
rpm.:	revoluciones por minuto
RS:	revisión sistemática
SNS:	Sistema Nacional de Salud

- TGFb: factor de crecimiento transformado tipo beta (del inglés *Transforming growth factor beta*)
- VAS: escala visual analógica (del inglés *Visual Analogue Scale*)
- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)
- WOMAC: Western Ontario y McMaster Universities Osteoarthritis Index

Resumen Estructurado

Título: Inyección intra-articular de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Autores: López de Argumedo M, Galnares L.

Palabras clave: Platelet rich plasma, autologous platelet concentrate, osteoarthritis, knee

Fecha: julio 2013

Páginas: 96

Referencias: 69

Lenguaje: castellano y resumen en castellano, euskera e inglés

D.L.: VI 21-2014

Introducción

La artrosis u osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica degenerativa, causante de importante discapacidad y dependencia y que genera un alto consumo de recursos. Es uno de los trastornos más frecuentes en la población, ya que el 12% de los mayores de 55 años presentan OA sintomática. Aunque la OA puede aparecer en cualquier articulación son la rodilla y la cadera las articulaciones más afectadas. Los tratamientos regenerativos con el PRP se plantean como una alternativa capaz de regenerar los tejidos lesionados y en consecuencia de mejorar la calidad de vida de las personas con OA y de disminuir la necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos en estos pacientes. Sin embargo, se precisa de una valoración exhaustiva e independiente que analice su seguridad, eficacia y efectividad en el manejo clínico de la OA de rodilla que aporte a los pacientes, a los profesionales y al propio SNS garantías sobre su utilización e información para la toma de decisiones en el manejo clínico de la OA de rodilla.

Objetivos

1. Evaluar la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de la OA de rodilla mediante inyección intra-articular de PRP.
2. Identificar la normativa que regula el uso de PRP actualmente en España.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica para identificar la evidencia disponible con mayor nivel de calidad. No se han tenido en cuenta en el análisis los datos provenientes de estudios considerados de calidad metodológica baja.

Análisis económico: SÍ NO **Opinión de Expertos:** SÍ NO

Resultados y Discusión

Los denominados de forma genérica “PRP” incluyen preparados muy heterogéneos en cuanto a su composición tanto en lo que a la concentración de plaquetas, como en la presencia de leucocitos o activación plaquetaria exógena se refiere, lo que probablemente da lugar a efectos biológicos diferentes. Interesa por tanto la clasificación de los PRP en función de sus características para lograr una mejor comprensión de los efectos derivados de su utilización terapéutica. En un intento de homogeneizar en lo posible las intervenciones a evaluar se han clasificado éstas en función de sus características utilizando las clasificaciones propuestas por Mishra *et al* y por DeLong *et al* (sistema de clasificación PAW).

Un análisis de la evidencia disponible para cada tipo de PRP aporta unos resultados positivos en la mayor parte de los estudios, pero son escasos los estudios controlados, así como el número de pacientes estudiados para la mayoría de los tipos de PRP.

Sólo en el caso de los PRP tipo 4B se han encontrado 3 ECA que analizan los efectos en los pacientes con artrosis de rodilla leve a moderada. Aún así no se dispone de información importante relativa a la comparación de los efectos de PRP frente a placebo, sobre su efecto y seguridad a largo plazo, así como la comparación frente a un mismo tipo de comparador para poder hacer recomendaciones firmes al respecto.

Laburpen egituratua

Izenburua: Belauneko artrosia tratatzeko plaketa-eduki aberatseko plasma-injekzioa giltzaduraren barruan.

Egileak: López de Argumedo M, Galnares L.

Giltza-hitzak: Platelet rich plasma, autologous platelet concentrate, osteoarthritis, knee

Data: 2013ko uztaila

Orrialdeak: 96

Erreferentziak: 69

Hizkuntza: gaztelania eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

L.G.: VI 21-2014

Sarrera

Artrosia edo osteoartritis (OA) gaixotasun kronikoa da, endekape-nezkoa, ahalmen-urritasun eta mendekotasun garrantzizkoen sortzailea eta baliabide-kontsumo handiak eragiten dituena. Populazioko arazo ugarienetako bat da, 55 urtetik gorako pertsonen % 12k baitute OA sintomatikoa. Edozein giltzaduratan sor litekeen arren, belauneko eta aldakakoa dira ohikoenak. PRP (Platelet Rich Plasma) bidezko tratamenduak kaltetutako ehunak erregeneratzeko gai diren alternatiba gisa planteatzen dira, hau da, OA duten pertsonen bizi-kalitatea hobetzea dute helburu, edota kirurgia-prozeduretara jo beharra gutxitzea. Hala eta guztiz ere, beharrezkoa da balorazio sakon eta independente bat egitea, belauneko OAren manipulazio klinikoaren segurtasuna eta eraginkortasuna aztertuko dituena, pazienteak, profesionalek eta Espainiako Osasun Sistemak berak bermeak izan ditzaten berorren erabilpenari buruz, eta informazioa izan dezaten belauneko OAren tratamendu klinikorako erabakiak hartzeko orduan.

Helburuak

1. Giltzadura barruko PRP injekzio bidez belauneko OA tratatzearen eraginkortasuna eta segurtasuna ebaluatzea.
2. Gaur egun, Espainian, PRPren erabilpena arautzen duen araudia identifikatzea.

Metodologia

Literatura zientifikoaren errebisio sistematikoa egin da, kalitate-maila handieneko frogak identifikatzearren. Ez dira aintzat hartu analisisian metodologia-kalitate eskasekoak jo diren azterlanetako datuak.

Analisi ekonomikoa: BAI (EZ) **Adituen iritzia:** SÍ (EZ)

Emaitzak eta eztabaida

Generikoki PRP deitzen diren prestakinak oso heterogeneoak dira beren osaketari dagokionez: plaketa-kontzentrazio desberdinak dituzte, batzuek leukozitoen presentzia dute, beste batzuek plaketa-aktibazio exogenoa... hau da, batzuen eta besteen eragin biologikoak, segur aski, desberdinak dira. Hortaz, PRPak sailkatzea interesatzen da, beren ezaugarrien arabera, berorien erabilpen terapeutikotik eratorritako eraginak hobeto ulertzearren. Ebaluatu nahi diren esku-hartzeak ahalik eta gehien homogeneizatzearen, beren ezaugarrien arabera sailkatu dira esku-hartze horiek. Mishrak eta DeLongek, beste batzuekin batera, proposatutako PAW sailkapen-sistema erabili da horretarako.

PRP mota bakoitzerako eskura dauden frogen azterketatik ondorioztatzen da emaitza positiboak izan direla azterlan gehienetan, baina gutxi dira kontrolatuta dauden azterlanak eta PRP mota gehienen kasuan aztertutako pazienteak.

4B motako PRPen kasuan soilik aurkitu dira 3 ECA, belauneko artrosi arina edo moderatua zuten pazienteengan izandako eraginak aztertzen dituztenak. Hala ere, ez dago informazio garrantzikorik PRPren eraginak eta plazebo batenak alderatzen dituenik, ez epe luzeko eraginei eta segurtasunari buruzkorik, ez-eta, konparatzaile-mota berbera hartuta egindako konparaziorik ere, gomendio irmoak egin ahal izateko.

Structured Summary

Title: Intra-articular injection of platelet-rich plasma for treating knee arthrosis.

Authors: López de Argumedo M, Galnares L.

Keywords: Platelet rich plasma, autologous platelet concentrate, osteoarthritis, knee

Date: July 2013

Pages: 96

References: 69

Language: Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

Legal Deposit: VI 21-2014

Introduction

Arthrosis or osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative disease, the cause of high levels of disability and dependence and consumes large amounts of resources. It is one of the most frequent disorders in the population, as 12% of people aged over 55 exhibit symptomatic OA. Although OA may appear in any articulation, the knee and the hip are the articulations most frequently affected. Regenerative treatments with PRP are considered to be an alternative capable of regenerating the damaged tissues and as a consequence can improve the quality of life of patients with OA and reduce the need to resort to surgical procedures in these patients. However, an exhaustive and independent assessment is required to analyse its safety, efficiency and effectiveness in the clinical handling of knee OA to provide patients, professionals and the National Health Service itself with guarantees concerning its use and information for taking decisions with regard to the clinical handling of knee OA.

Aims

1. Assess the efficiency, effectiveness and safety of the treatment of knee OA by using the intra-articular injection of PRP.
2. Identify the regulations that currently control the use of PRP in Spain.

Methodology

A systematic review of the scientific literature has been carried out to identify the higher quality evidence available. Data from studies considered to be of low methodological quality have not been taken into consideration.

Economic analysis: YES **(NO)** **Expert opinion:** YES **(NO)**

Results and discussion

Those therapies known generically as “PRP” include very heterogeneous preparations both with respect to their composition, i.e., the concentration of platelets, the presence of leucocytes and exogenous platelet activation, which probably gives rise to different biological effects. It is convenient therefore to classify PRPs in accordance with their characteristics in order to reach a greater understanding of the effects deriving from their therapeutic use. In an attempt to unify as much as possible the interventions to be evaluated, these have been classified in accordance with their characteristics by using the classifications proposed by Mishra *et al* and DeLong *et al* (PAW classification system).

An analysis of the evidence available from each type of PRP provides positive results in most studies, but there are few controlled studies and the number of patients studied for most types of PRP is very limited.

Only in the case of 4B-type PRPs have 3 Randomized Clinical Trials been found that analyse the effects on patients with slight to moderate knee arthrosis. Even so, no detailed information is available regarding the effects of PRPs compared to placebos, about their effects and safety in the long term, or any comparison with the same kind of comparator in order to be able to make firm recommendations in this regard.

I. Introducción

I.1. Descripción de la patología objeto de estudio

La artrosis u osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica degenerativa, causante de importante discapacidad y dependencia y que genera un alto consumo de recursos. Es uno de los trastornos más frecuentes en la población, ya que el 12% de los mayores de 55 años presentan OA sintomática. La prevalencia de gonartrosis en España es del 10,2% para la población por encima de los 50 años, afectando a más del 44% de la población mayor de 70 años (9). Radiográficamente está presente entre el 15-30% de la población mayor de 45 años, incrementándose con la edad. Es la primera causa de cirugía de reemplazo articular y la causa de dolor más habitual.

La OA es fundamentalmente una alteración del tejido condral. Además de ser la consecuencia normal de sobrecargas repetidas en tejidos que van envejeciendo, puede ser secundaria a alteraciones previas de la articulación que produce un desgaste anormal de las superficies articulares. Para algunos autores, alteraciones en el hueso subcondral y/o la inflamación de la membrana sinovial serían causas del inicio de la artrosis, mientras para otros dichas alteraciones son posteriores a la degradación del cartílago (4, 8, 55). Dada la estrecha relación entre el cartílago articular, el hueso subcondral y la membrana sinovial, la artrosis se considera un proceso que afecta a la articulación en su totalidad, dando lugar a diversos cambios bioquímicos entre ellos una reducción de la concentración y del peso molecular del Ácido Hialurónico (AH) en el líquido sinovial, disminuyendo la viscoelasticidad del líquido y aumentando la susceptibilidad del cartílago a la degradación. La OA ocurre cuando se rompe el equilibrio dinámico entre lesión y reparación de los tejidos.

Las partes móviles de la articulación son las que se afectan primero, por lo que se produce una pérdida progresiva de cartílago articular, que va haciéndose rugoso hasta erosionarse y dejar el hueso descubierto, que se esclerosa pudiendo crearse espacios quísticos debajo. El cartílago no está inervado, por lo que el dolor se deberá más a la exposición de hueso subcondral, periostio, membrana sinovial y cápsula articular, que sí que lo están. Los osteofitos en los márgenes articulares, un estrechamiento del espacio articu-

lar y cambios en el hueso subcondral van apareciendo a medida que avanza el proceso.

Entre los factores que modifican el riesgo de OA y su progresión están los factores no modificables (factores genéticos, diferencias raciales, sexo femenino, estrógenos, edad mayor de 50 años) y los modificables (obesidad, ocupación, actividad laboral, práctica profesional de deporte, alteraciones de alineación articular, traumatismo previo, alteración articular congénita, fuerza muscular, enfermedad sistémica, densidad mineral ósea, tabaco, vitaminas C y D).

Antes de los 50 años, la OA es más frecuente en los varones que en las mujeres. Los deportes de contacto, la práctica de deporte profesional y el entrenamiento inadecuado, entre otros, pueden favorecer la aparición de lesiones, principalmente meniscales, ligamentosas y en particular las lesiones del ligamento cruzado anterior (19), que son predisponentes de la OA.

Aunque la OA puede aparecer en cualquier articulación, son la rodilla y la cadera, las más afectadas por OA, por ser las articulaciones más sometidas a grandes tensiones y a cargas de peso. La artrosis de las manos también es prevalente, pero la etiología y los factores de riesgo son diferentes.

Aunque la consecuencia última es la destrucción del cartílago articular, la articulación se considera un órgano complejo formado por la membrana sinovial, cartílago, hueso subcondral y los ligamentos y músculos asociados.

La patología articular se puede percibir como un espectro continuo de cambios, en un lado del espectro estaría el inicio del deterioro que implica fibrilación y pequeños defectos en el cartílago, y en el extremo opuesto el estado más grave de artrosis que implica ausencia de cartílago y hueso expuesto. Las escalas radiológicas más utilizadas para estratificar los cambios degenerativos y determinar la severidad de la artrosis son: Kellgren Lawrence (KL) (0-4) valora presencia de osteofitos, tamaño y estrechamiento de la línea articular y la escala Ahlback (1-4) que valora el estrechamiento del espacio tibiofemoral.

Este fallo articular progresivo, tiene como sintomatología principal el dolor, que se exacerba con el movimiento y en casos avanzados también en reposo y nocturno, y la rigidez, siendo inicialmente insidiosa, pero que va aumentando según progresa la enfermedad, llegando a limitar la movilidad y produciendo deformidades.

El diagnóstico se realiza principalmente mediante la anamnesis y la exploración física; la radiografía confirma la orientación diagnóstica y excluye otras posibles etiologías, al igual que las artrocentesis diagnósticas. La

resonancia magnética nuclear facilita el diagnóstico diferencial con otras causas de dolor articular.

Muchos de los pacientes con cambios estructurales permanecen asintomáticos y de los sintomáticos aproximadamente el 50% presenta cambios radiológicos (63). La radiografía puede no detectar alteraciones en los estadios iniciales de la OA. Las deformidades se producen la mayor parte de las veces por contractura muscular antiálgica, en la que los grupos musculares más potentes restringen más el movimiento. También puede producirse algún grado de atrofia muscular. En la rodilla, la debilidad del cuádriceps, que puede ser secundaria al dolor de la OA, disminuye la estabilidad de la articulación. Si es previa a la OA, puede ser en si misma un factor de riesgo para OA de rodilla, principalmente en mujeres.

I.2. Alternativas terapéuticas de la OA o artrosis de rodilla

Los objetivos del tratamiento de la OA son principalmente aliviar el dolor y evitar la pérdida de la función física.

I.2.1 Medidas no farmacológicas

La OA es una enfermedad en la que intervienen elementos mecánicos y por ello un aspecto básico del tratamiento es modificar las cargas de la articulación dolorosa y cambiar la función de los elementos protectores de la articulación, para distribuir mejor las fuerzas en todas las estructuras. Entre los mecanismos dirigidos a disminuir la carga focal de la articulación están:

- Evitar la realización de actividades que sobrecarguen la articulación.
- Mejorar la potencia y el condicionamiento de los músculos alrededor de la articulación para optimizar su función.
- Aliviar de cargas la articulación mediante la redistribución de la carga intraarticular por medio de una órtesis o una férula o por descarga durante la bipedestación con empleo de un bastón o una muleta.
- Pérdida ponderal: la pérdida de peso disminuye de forma importante la carga que recae en las rodillas. Por tal razón, la pérdida ponderal puede aminorar los síntomas de la OA en particular si existe sobrepeso.

1.2.2 Farmacoterapia

Los fármacos más utilizados por vía oral son el paracetamol (acetaminofén), los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores del enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Las inyecciones con glucocorticoides son útiles para el tratamiento de las exacerbaciones agudas del dolor y pueden estar especialmente indicadas si con la OA se asocia a alguna enfermedad por depósitos de cristales, en particular los de pirofosfato cálcico dihidratado.

Otra alternativa terapéutica es la viscosuplementación intraarticular con Ácido Hialurónico (AH) cuyo mecanismo de acción se basa en mejorar la viscosidad y de las propiedades elásticas del líquido sinovial alterado. La evidencia científica disponible sobre la eficacia clínica del AH para el alivio del dolor de personas con artrosis de rodilla muestra que el efecto del AH es superior al placebo (inyecciones intra-articulares con solución salina), aunque los efectos no son clínicamente relevantes (inferiores a 0,50) (56).

Estos tratamientos presentan en general un efecto limitado en el tiempo y se asocian con la posible aparición de efectos adversos como síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad de los AINEs como limitación de sus efectos en el tiempo.

1.2.3 Cirugía

Entre las técnicas que se emplean para el tratamiento de la OA de rodilla están el desbridamiento y el lavado por artroscopia.

En el caso de OA de rodilla circunscrita solamente al compartimiento interno, las operaciones para realinear la articulación y aminorar las cargas en el compartimiento interno pueden aliviar el dolor.

Por último, cuando resultan ineficaces las modalidades médicas en la OA de rodilla y subsiste el dolor con limitaciones de la función física que deterioran la calidad de la vida, cabe realizar una artroplastia parcial ó total de rodilla o cadera.

1.2.4 Terapia regenerativa

La medicina regenerativa es aquella que se encarga de la regeneración y reparación de tejidos y órganos para recuperar su funcionalidad. Entre la alternativas regenerativas de la OA de rodilla se ha planteado el uso de cé-

lulas madres mesenquimales, técnica que se encuentra actualmente en fase experimental, y la aplicación de Plasma autólogo Rico en Plaquetas (PRP) procedimiento de amplio uso en la actualidad y objeto de esta evaluación.

I.3. Descripción de la intervención a estudio

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) se define como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel plasmático basal (150.000-350.000/ μ L). En el 2007, el PRP fue introducido como término MeSH; el concepto asume que las plaquetas son la principal fuente de factores cicatrizantes en el coágulo de sangre, por tanto se pueden conseguir concentraciones supra-fisiológicas de factores cicatrizantes concentrando las plaquetas en un volumen determinado de plasma y aplicándolo en el lugar de la lesión.

La utilización terapéutica del PRP se basa en la utilización de las plaquetas del propio paciente como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología celular, como son la fibronectina y otras proteínas adhesivas.

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos pequeños y sin núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Aunque tradicionalmente han sido consideradas como los agentes responsables de la hemostasia, las plaquetas juegan también un papel muy importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos (hueso, cartílago, tendones, ligamentos, etcétera). La activación plaquetaria tras un daño tisular o vascular produce: 1) un tapón plaquetario y un coágulo que permite la homeostasis y 2) la secreción de una gran variedad de moléculas (factores de crecimiento y otras citoquinas). Las plaquetas sanguíneas contienen diferentes tipos de gránulos, denominados alfa y Densos, con diferentes funciones. Estos gránulos constituyen el lugar de almacenamiento de proteínas biológicamente activas (42).

Los Factores de Crecimiento (FC) son polipéptidos que regulan la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación celular, el metabolismo y el fenotipo de numerosos tipos de células.

Una vez activadas las plaquetas, su contenido es liberado por un proceso de exocitosis mediante la formación de vesículas que en contacto con la matriz extracelular se liberan, al permitir la liberación de las proteínas contenidas en los gránulos alfa entre las que se encuentran, entre otras muchas, las siguientes:

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular
 TGFb: factor de crecimiento transformado tipo beta
 EGF: factor de crecimiento epidérmico
 IGF-I: factores de crecimiento insulínico tipo I.

Las acciones e interacciones de estos factores de crecimiento varían dependiendo del tipo de célula sobre la que actúa (osteoblasto, fibroblasto) y de su grado de madurez. Las funciones que ejercen estos factores en el proceso de regeneración se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Contenido de gránulos α plaquetarios y funciones

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

Fuente: Nurden *et al* 2008

Aunque queda claro que los PRP en general son un concentrado de plaquetas, no está claro a día de hoy cual debe ser la concentración ideal o mínima de plaquetas que deben alcanzar estos preparados; ya que no existen datos definitivos ni concretos.

Un PRP se prepara mediante centrifugación de la sangre del propio paciente. Actualmente, existen diversas empresas que suministran *kits* con el material necesario (tubos, centrífugas, pipetas, etc.) para la preparación estandarizada de plasma- Cascade, Arthrex, Regenlab, Biomet, BTI, entre otros- habiéndose producido un cambio sustancial en los precios de los sistemas comerciales. Los productos que se obtienen con estos sistemas comerciales varían en cuanto a composición cualitativa y cuantitativa y se especula que podrían tener distintos efectos biológicos.

En la tabla 2 se resumen algunos sistemas de preparación de los PRP y las características de los productos.

Tabla 2. Diferentes sistemas de preparación de PRP y características de los productos

Sistema de preparación PRP	Volumen sangre (ml)	Centrifugado	Tiempo (min)	Volumen PRP (ml)	Concentración plaquetas	Leucocitos	Activador
ACP-OS (Arthrex)	9	simple	5	3	X 2-3	NO	ninguno
Fibrinet (Cascade)	9-18	simple	6	4-9	X 1-1,5	NO	CaCl ₂
GPS (Biomet)	27-110	simple	15	3-12	X 3-8	SI/NO	AT/CaCl ₂
Magellan (Medtronic)	30-60ml	doble	4-6	6	x3-7	SI	CaCl ₂
PRGF-Endoret (BTI)	9-72ml	simple	8	4-32	x2-3	NO	CaCl ₂
SmartPrep (Harvestech)	20-120ml	doble	14	3-20	x4-6	SI	BT/ CaCl ₂
Regen	10	simple	9	4-5	X1,7	NO	CaCl ₂ / ninguno

CaCl₂: Cloruro Calcico; AT: Trombina autologa; BT: Trombina bovina

Fuente: Wasterlain 2012

Como hemos comentado, cada uno de estos sistemas de obtención da lugar a preparados PRP con diferentes características en base a la concentración de plaquetas y la presencia o ausencia de leucocitos, lo que influirá en los efectos biológicos de los mismos. Además, otros factores como la dosis aplicada, la forma de almacenaje y conservación, así como de la forma de aplicación pueden influir en la efectividad y seguridad relacionadas con estos productos.

En un esfuerzo por estandarizar estos productos, se ha propuesto clasificar los PRP en cuanto a su contenido en leucocitos y enriquecimiento de plaquetas. Así, autores como Mishra *et al* (40) y Delong *et al* (13) han pro-

puesto sistemas de clasificación que permiten analizar estas preparaciones en grupos más homogéneos en cuanto a su composición se refiere.

I.4. Justificación del proyecto de investigación

La limitada capacidad de auto-regeneración del cartílago y las limitaciones de los actuales tratamientos médicos para la OA incrementa la importancia de encontrar posibles tratamientos para las alteraciones degenerativas articulares y de constatar su seguridad y eficacia. Los tratamientos regenerativos con el PRP se plantean como una alternativa capaz de regenerar los tejidos lesionados y en consecuencia de mejorar la calidad de vida de las personas con OA y de disminuir la necesidad de recurrir a procedimientos quirúrgicos en estos pacientes. Sin embargo, se precisa de una valoración exhaustiva e independiente que analice su seguridad, eficacia y efectividad en el manejo clínico de la OA de rodilla que aporte a los pacientes, a los profesionales y al propio SNS garantías sobre su utilización e información para la toma de decisiones en el manejo clínico de la OA de rodilla.

II. Objetivos

Los objetivos planteados para este informe son los siguientes:

1. Evaluar la eficacia, la efectividad y la seguridad del tratamiento de la OA de rodilla mediante inyección intra-articular de PRP.
2. Identificar la normativa que regula el uso de PRP actualmente en España.

II.1. Preguntas de investigación

Estos objetivos se especifican en las siguientes preguntas de investigación:

- ¿El tratamiento mediante inyección intra-articular de PRP mejora los síntomas y la evolución de la OA de rodilla?
- ¿El tratamiento mediante inyección intra-articular de PRP proporciona mejores resultados clínicos que otras alternativas terapéuticas conservadoras?
- ¿Es seguro el tratamiento de la OA de rodilla con PRP intra-articular?
- ¿Cuáles son las condiciones de uso del PRP en España?

III. Metodología

III.1. Identificación de estudios

Para responder a los objetivos planteados se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada hasta junio de 2013.

Las bases de datos consultadas han sido las siguientes: MEDLINE (incluyendo PreMEDLINE), EMBASE, *Web of Knowledge (WOK)*, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* [incluyendo DARE, HTA y NHS EED], Pedro, *GoogleScholar*, *SportDiscus*, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) e Índice Médico Español (IME). Adicionalmente, se han consultado la página web del *Emergency Care Research Institute (ECRI)*, y el Boletín Oficial del Estado.

Además se han examinado las bases *ClinicalTrials.gov*, *el registro de ensayos clínicos español* y la base de datos TESEO para buscar estudios en proceso o pendientes de publicación.

En el Anexo IX.1 se especifican las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de las bases de datos.

De forma complementaria, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. Además, para aquellos estudios finalizados y aceptados para publicación en publicaciones científicas con revisión por pares se contactó con los autores y se solicitó información sobre los mismos.

III.2. Selección de los estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Asimismo, se recuperó el texto completo de aquellas referencias que carecían de datos suficientes en título y resumen. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados a texto completo.

III.3. Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión:

- **Población:** pacientes con OA de rodilla definida por la existencia de clínica compatible con esta patología como dolor mecánico originado en la rodilla junto con al menos un signo de lesión articular –dolor a la palpación en la interlínea articular, limitación de la movilidad activa y pasiva, crepitación o deformidad articular-, descartadas otras patologías articulares y periarticulares como causa del dolor.
- **Intervención:** PRP autólogo, con o sin leucocitos, en estado líquido administrado de forma aislada mediante inyección intra-articular.
- **Comparador:** tratamiento farmacológico convencional ya sea mediante administración oral o intra-articular, placebo o ausencia de comparador.
- **Resultados:** calidad de vida, dolor, rigidez, capacidad funcional, eventos adversos, valorados por escalas o subescalas validadas en el ámbito científico.
- **Diseño:** revisiones sistemáticas, meta-análisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, ensayos controlados aleatorizados, estudios observacionales analíticos, estudios descriptivos.
- **Idioma de publicación:** se han incluido estudios publicados en español, inglés, alemán, francés y portugués.

Criterios de exclusión:

- Estudios experimentales “*ex vivo*” y estudios desarrollados en animales.
- Estudios que analizan los mecanismos de acción de los sistemas PRP.
- Estudios en los que el PRP se administró en combinación con otros tratamientos.
- Estudios en los que el PRP se utilizó para tratar no sólo OA sino varios tipos de patologías osteoarticulares, y en los que no es posible extraer información sobre los resultados obtenidos en pacientes con OA de rodilla.
- Estudios que aplican PRP mediante otros modos de administración distintos de la inyección intra-articular.
- Estudios en los que se aplica PRP durante la cirugía de rodilla.
- Estudios que comparan el tratamiento intra-articular con PRP frente a tratamientos quirúrgicos.

- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos científicos, casos clínicos aislados y estudios no finalizados.
- Estudios de baja calidad metodológica.

III.4. Evaluación de la calidad

La calidad metodológica de los estudios incluidos ha sido evaluada mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (www.lecturacritica.com). Los detalles sobre el análisis de la calidad de los estudios se resumen en el anexo IX.1.

El nivel de la evidencia disponible se ha clasificado de acuerdo al método propuesto por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (tabla 3):

Tabla 3. Clasificación SIGN para niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

III.5. Extracción y síntesis de los datos

Todos los estudios incluidos han sido sintetizados en tablas de evidencia específicas para cada tipo de estudio mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (www.lecturacritica.com).

III.6. Análisis de los datos

Partiendo de la base de que la eficacia, efectividad y seguridad de los PRP dependen principalmente de su composición, especialmente de la concentración de plaquetas que contenga, de la activación de las mismas, así como de la presencia o ausencia de leucocitos, se ha considerado conveniente analizar cada uno de los tipos de PRP como intervenciones independientes. Para ello se han agrupado los estudios que utilizan la misma formulación de PRP o que presentan características similares en sus características y composición.

Para analizar los efectos de los diferentes tipos de PRP éstos se han catalogado en base a la clasificación de Mishra *et al*, añadiendo a estas categorías sus equivalencias para la clasificación de DeLong *et al*:

- la clasificación propuesta por Mishra *et al* (40) que cataloga los PRP en función de la concentración de plaquetas y leucocitos con respecto al nivel plasmático y de la activación o no de las plaquetas. Esta clasificación si bien es más fácil de utilizar en base a la información proporcionada por los artículos, presenta limitaciones la categorización en base a un punto de corte único y arbitrario (Tabla 4).
- La clasificación PAW propuesta por DeLong *et al* (13) que clasifica atendiendo al número de plaquetas, contenido de leucocitos totales y contenido de neutrófilos, así como activación exógena del PRP. El contenido de plaquetas según este sistema se define en rangos como: bajo <1x (P1), 1x < moderado <4x, (P2); 4x < alto <6x (P3); super > 6x (P4). Desde un punto de vista biológico la clasificación de DeLong *et al* es más adecuada teniendo en cuenta la variabilidad fisiológica interindividual (150mil-450mil, 3x). Como inconveniente este sistema requiere de una descripción mas precisa del tipo de PRP utilizado por parte de los autores de los estudios, lo que dificulta su clasificación (Figura 1).

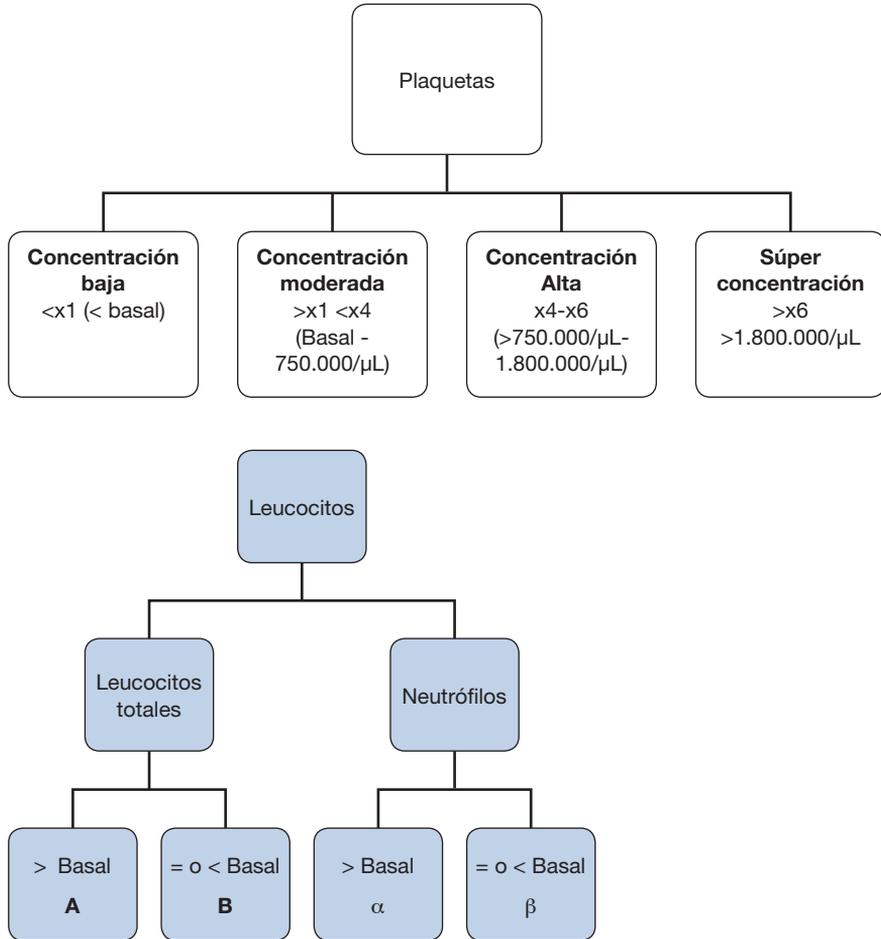
Se han incluido también los resultados de los estudios que comparan la efectividad de varios tipos distintos de PRP.

Tabla 4. Clasificación de los tipos de PRP (Mishra 2012)

	Cantidad de Leucocitos	Activación
Tipo 1	Aumentados (respecto sangre)	NO
Tipo 2	Aumentados (respecto sangre)	SI
Tipo 3	Mínima o ausencia	NO
Tipo 4	Mínima o ausencia	SI

A: plaquetas >x 5
B: plaquetas <x 5

Figura 1. Clasificación de los tipos de PRP (DeLong 2012)



X si hay Activación exógena

IV. Resultados

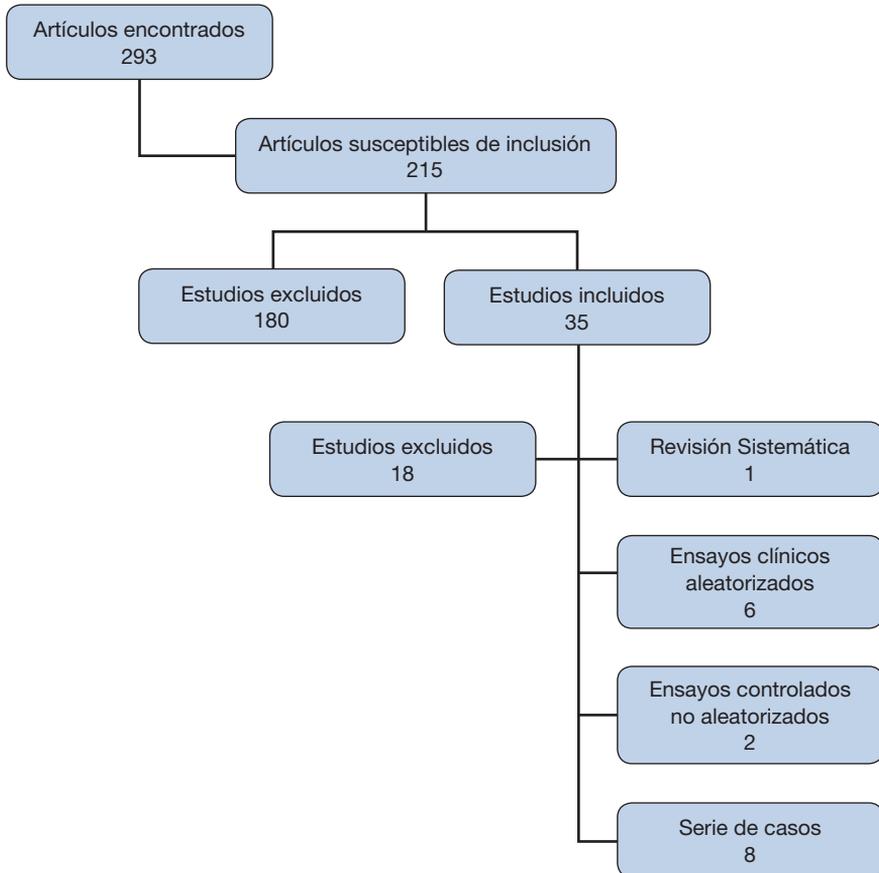
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Como resultado de la búsqueda bibliográfica se localizaron un total de 293 referencias, 78 de las cuales fueron excluidas por encontrarse duplicadas, por lo que tras la eliminación de los duplicados, el número final de referencias cribadas fue de 215. Una primera lectura en base al título y resumen de los artículos permitió descartar 180 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para esta revisión sistemática. Tras el cribado inicial, se identificaron 35 documentos potencialmente elegibles, que fueron revisados posteriormente a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 17 de estos 35 documentos que cumplían los criterios establecidos. Los motivos de exclusión de los documentos restantes se detallan en el anexo IX.2.

Además se han localizado 8 ensayos clínicos actualmente en proceso y un ECA presentado como tesis doctoral y aceptado para publicación en *Arthroscopy*. Se ha contactado con el autor principal para solicitar la inclusión de los datos en el análisis.

En la figura 2 se muestra el diagrama de flujo que resume el proceso de selección de documentos.

Figura 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica



IV.1.1. Selección de los estudios

Los estudios finalmente seleccionados se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Estudios seleccionados para la revisión sistemática

Tipo de publicación	Nº de artículos	Referencias abreviadas
Revisiones sistemáticas	1	(20)
Ensayos clínicos aleatorizados	6	(11, 17, 43, 52, 59, 61)
Ensayos controlados no aleatorizados	2	(34, 51)
Series de casos	8	(16, 24, 27, 29, 33, 41, 50, 63)

Siguiendo la clasificación de los PRP propuesta por Mishra *et al* los estudios incluidos se han distribuido de la siguiente forma (Tabla 6):

Tabla 6. Distribución de los estudios seleccionados en función del tipo de PRP según clasificación de Mishra *et al*

Tipo de PRP	Estudio	Diseño
Todos los PRP	Frizziero 2012 (20)	RS
Tipo 1A	—	
Tipo 1B	Spakova 2012 (59)	ECA
Tipo 2A	Filardo 2012 (17)	ECA
	Kon 2011 (34)	EC
	Sampson 2010 (50)	SC
	Kon 2010 (33)	SC
	Jang 2013 (29)	SC
Tipo 2B	—	—
Tipo 3A	—	—
Tipo 3B	Halpern 2013 (27)	SC
	Cerza 2012 (11)	ECA
	Gobbi 2012 (24)	SC
Tipo 4A	—	—
Tipo 4B	Sánchez 2012a (52)	ECA
	Patel 2013 (43)	ECA
	Sánchez 2008 (51)	EC
	Vaquerizo 2013 (60, 61)	ECA
	Wang Saegusa 2011 (64)	SC
	Napolitano 2012 (41)	SC
Tipo 2B/4B	Filardo, 2011 (16)	SC

RS: revisión sistemática, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EC: ensayo clínico, SC: Serie de casos

La valoración de la calidad de los estudios mediante la aplicación FLC 2.0 (www.lecturacritica.com) ha dado lugar a los siguientes resultados (tabla 7).

Tabla 7. Valoración de los estudios seleccionados

Evaluación de la calidad	Diseño	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	Calidad global	Nivel de evidencia
Frizziero 2012 (20)	RS	REGULAR	MAL	REGULAR	REGULAR	REGULAR	BIEN	MEDIA/BAJA	1+/-
Filiardo 2012 (17)	ECA	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	ALTA	1++
Patel 2013 (43)	ECA	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	MAL	MAL	MEDIA	1+
Sánchez 2012a (52)	ECA	BIEN	BIEN	BIEN	REGULAR	MAL	BIEN	ALTA/MEDIA	1++/+
Spakova 2012 (59)	ECA	REGULAR	REGULAR	REGULAR	BIEN	MAL	BIEN	MEDIA	1+
Vaquerizo 2013 (60, 61)	ECA	BIEN	REGULAR	BIEN	REGULAR	BIEN	BIEN	MEDIA	1+
Kon 2011 (34)	EC no aleatorizado	BIEN	REGULAR	BIEN	REGULAR	MAL	BIEN	MEDIA	2
Sánchez 2008 (51)	EC no aleatorizado	REGULAR	REGULAR	BIEN	BIEN	MAL	BIEN	MEDIA	2
Jang 2013 (29)	Serie de casos	REGULAR	REGULAR	REGULAR	BIEN	BIEN	BIEN	MEDIA	3
Gobbi 2012 (24)	Serie de casos	REGULAR	REGULAR	REGULAR	BIEN	MAL	REGULAR	MEDIA	3
Sampson 2010 (50)	Serie de casos	BIEN	BIEN	REGULAR	BIEN	REGULAR	REGULAR	MEDIA	3
Kon 2010 (33)	Serie de casos	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	ALTA	3
Filiardo 2011 (16)	Serie de casos	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	ALTA	3
Halpern 2013 (27)	Serie de casos	REGULAR	REGULAR	REGULAR	REGULAR	MAL	REGULAR	MEDIA/BAJA	3
Wang-Saegusa 2011 (64)	Serie de casos	REGULAR	REGULAR	BIEN	REGULAR	MAL	BIEN	MEDIA	3
Cerza 2012 (11)	ECA	REGULAR	REGULAR	BIEN	BIEN	BIEN	BIEN	MEDIA	1+
Napolitano 2012 (41)	Serie de casos	REGULAR	REGULAR	MAL	REGULAR	MAL	REGULAR	BAJA	3

IV.1.2. Estudios en proceso o pendientes de publicación

Por otra parte, la búsqueda en la base de datos <http://www.clinicaltrials.gov/> ha identificado 7 ensayos clínicos en proceso o pendientes de publicación:

1. Platelet-rich Plasma Intra-articular Knee Injections for Knee Osteoarthritis

Actualmente este estudio está reclutando a participantes.

Patrocinador: *Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01381081

2. Platelet Rich Plasma Injection for Knee Pain

Este estudio se ha completado.

Patrocinador: *The Catholic University of Korea*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01747018

3. Comparative Assessment of Intra-articular Knee Injections of Platelet-rich Plasma (PRP) and Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis

Este estudio aún no está abierto para el reclutamiento de participantes.

Patrocinador: *Assistance Publique Hopitaux De Marseille*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01697423

4. Platelet Rich Plasma (PRP) as a Treatment for Knee Osteoarthritis PRP as a Treatment for Knee Osteoarthritis

Este estudio aún no está abierto para el reclutamiento de participantes.

Patrocinador: *Meir Medical Center*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01270412

5. Platelet-rich Plasma vs Viscosupplementation in the Treatment of Knee Articular Degenerative Pathology (PRP)

Este estudio está en curso, pero no recluta participantes.

Patrocinador: *Istituto Ortopedico Rizzoli*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01670578

6. In Vivo and in Vitro Evaluation of PRP Therapy

Este estudio está en curso, pero no recluta participantes.

Patrocinador: *Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01782885

IV.2. Resultados sobre la eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de la OA de rodilla mediante inyección intra-articular con PRP

IV.2.1. Combinación de varios PRP

Una RS publicada por Frizziero *et al* (20) ha analizado la efectividad de los PRP por inyección intra-articular en la OA de rodilla de forma global. Esta RS ha incluido 6 estudios analizando un total de 515 pacientes. Todos los estudios incluidos en la RS hallaron efectos beneficiosos estadísticamente significativos relacionados con el dolor y la capacidad funcional de la articulación valorados con diferentes escalas. Estos estudios muestran mejores resultados en salud en los grupos tratados con PRP. Este efecto fue más llamativo en personas jóvenes y en las primeras etapas de la enfermedad, independientemente de los métodos empleados en la elaboración, de sus características, de la frecuencia de administración y dosis (tabla 8). Sin embargo, esta RS presenta algunos problemas metodológicos lo que resta validez a sus conclusiones (Nivel de evidencia 1-/+).

Tabla 8. Resumen del estudio de Frizziero et al (Frizziero 2012)

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Frizziero 2012 (20)	<p>Objetivos: Revisar el conocimiento actual sobre los resultados y duración de los efectos de la inyección intra-articular de PRP en la rodilla.</p> <p>Periodo de búsqueda: No consta.</p>	Animales y personas en tratamiento por OA de rodilla.	Inyecciones intra-articulares de PRP.	Varian entre los estudios.	<p>Magnitud del efecto: no hay datos cuantitativos. Sólo datos sobre significación estadística.</p> <p>N° de estudios y pacientes: 6 estudios en humanos, 515 pacientes.</p>	<p>Ambos grupos tuvieron una mejoría en el largo plazo y una disminución del dolor desde el momento de la primera infiltración. Mejores resultados en pacientes jóvenes con degeneración de la articulación menos severa.</p>	<p>La búsqueda de evidencia no es exhaustiva ya que faltan algunos de los estudios más relevantes.</p> <p>Los resultados de los estudios no se especifican de forma cuantitativa.</p>	Baja/Media

IV.2.2. PRP tipo 1A (según clasificación Mishra et al) o P4-x-A (según clasificación de DeLong et al):

No se ha encontrado ningún estudio que analice la eficacia, efectividad o seguridad de este tipo de PRP.

IV.2.3. PRP tipo 1B (según clasificación Mishra et al) ó tipos P1, P2, P3A (según clasificación DeLong et al):

IV.2.3.1. Resultados de eficacia y efectividad

Se ha encontrado un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) (59) que analiza los efectos de la administración intra-articular de PRP tipo 1B (40): leucocitos aumentados, sin activación de plaquetas y concentración de plaquetas menor de 5 veces la concentración plasmática. La equivalencia en la clasificación de DeLong (13) serían tipos P1A, P2A, P3A: concentración baja, moderada y alta de plaquetas y concentración de leucocitos superior a sangre periférica.

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<p>En el ECA publicado por Spakova et al. (59) se compararon 120 pacientes con OA de rodilla de grado leve a moderado [grado 1 a 3 de la clasificación de Kelgren y Laurence (KL)]. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos: a los pacientes del “grupo intervención” (n=60) se les inyectaron 3 dosis intra-articulares de 3 ml de PRP preparado según el método propuesto por Landesberg et al. (35) con una frecuencia semanal. Al “grupo control” (n=60) se aplicaron 3 inyecciones intra-articulares de AH (<i>Erectus 1.2%</i>; <i>CSC Pharmaceuticals Handels GmbH</i>) con la misma periodicidad. La evolución clínica fue evaluada a los 3 y 6 meses tras el tratamiento mediante el índice WOMAC (dolor, rigidez, capacidad funcional) y la escala de valoración del dolor <i>Numeric Rating Scale</i> (NRS). Antes del tratamiento las puntuaciones de ambas escalas no presentaron puntuaciones estadísticamente diferentes entre ambos grupos [WOMAC (menos puntuación = menos síntomas): 38,76 ± 16,50 en el grupo intervención y 43,21 ± 13,70 en el grupo control; NRS (menos puntuación = menos dolor) grupo intervención 5,27 ± 1,87 y grupo control 6,02 ± 1,77 puntos]. Tras el tratamiento ambos grupos presentaron mejoría en la sintomatología clínica, siendo significativamente mayores las mejorías que se dieron en el “grupo intervención” [índice WOMAC: grupo intervención: basal 38,76 ± 16,50, 3 meses 14,35 ± 14,18 puntos, 6 meses 18,85 ± 14,09 puntos; grupo control: basal 43,21 ± 13,70, a los 3 meses 26,17 ± 17,47 puntos, a los 6 meses 30,90 ± 16,57 puntos (p<0,01); escala NRS: grupo intervención: basal 5,27 ± 1,87, a los 3 meses 2,06 ± 2,02, 2,69 ± 1,86 a los 6 meses de seguimiento; grupo control: basal 6,02 ± 1,77 puntos, 3 meses 3,98 ± 2,27 puntos, 6 meses 4,3 ± 2,07 (p<0,01)].</p>	<p>1+</p>

IV.2.3.2. Resultados de seguridad

En el estudio analizado (59) no se observaron reacciones adversas ni complicaciones reseñables.

IV.2.4. Conclusiones sobre el tratamiento de la OA de rodilla mediante inyección intra-articular de PRP tipo 1B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1, P2, P3A (según clasificación DeLong *et al*)

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La evidencia disponible sobre los PRP tipo 1B (leucocitos aumentados, sin activación de plaquetas y concentración plaquetaria menor de 5 veces la concentración plasmática) en el tratamiento de la OA de rodilla se basa principalmente en un ECA de calidad media. Sólo se dispone en la actualidad de un estudio controlado sobre este tipo de PRP y aunque aporta un aumento del conocimiento sobre sus efectos, no supone evidencia científica suficiente para obtener conclusiones firmes sobre su efectividad y seguridad.	1+
Los resultados de este estudio indican un posible efecto beneficioso de la inyección intra-articular de PRP tipo 1B en los pacientes con OA leve a moderada.	
La evidencia científica indica que la administración de 3 inyecciones de 3 ml de PRP tipo 1B presenta mayores beneficios clínicos que los proporcionados por 3 inyecciones intra-articulares de la misma dosis de AH (<i>Erectus 1.2%</i> ; <i>CSC Pharmaceuticals Handels GmbH</i>) en pacientes con OA leve a moderada ambos con frecuencia semanal.	
En cuanto a la seguridad, los resultados analizados indican que esta intervención no produce efectos adversos significativos.	

Tabla 9. Resumen de estudios que analizan PRP 1B

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Spakova T 2012 (59)	<p>Objetivos: Explorar la seguridad y eficacia de la aplicación de PRP en el tratamiento de lesiones degenerativas del cartilago articular de la rodilla.</p> <p>Diseño: Ensayo aleatorizado abierto.</p>	<p>Número de participantes / grupo: grupo PRP 60; grupo AH 60.</p> <p>Características de los participantes: Artrosis de grado 1, 2 o 3 según la escala de clasificación Kellgren y Lawrence.</p>	<p>Intervención grupo experimental: El primer grupo de 60 pacientes fue tratado mediante la aplicación intra-articular de PRP autólogo (Grupo PRP).</p> <p>La densidad media de la placa fue de 450% en promedio en comparación con la sangre. La concentración de glóbulos blancos 3,6-veces (6.4 +/- 2.3 x 103/Kl a 23.2 +/- 7.6 x 103/Kl) y disminuye la concentración de glóbulos rojos 40% (8.8 +/- 0.6 x 106/Kl a 1.4 +/- 0.9 x 106/Kl).</p> <p>Intervención grupo control: Los 60 pacientes del control del grupo (Grupo HA) se trató con HA (Erectus 1.2%; CSC Pharmaceuticahandels GmbH).</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Grupo PRP WOMAC de 38.76 +/- 16.50 a 14.35 +/- 14.19 puntos a los 3 meses de seguimiento y de 18.85 ± 14.09 puntos a los 6 meses. La puntuación media de la intensidad del dolor NRS fue 5.27 +/- 1,87 en condiciones basales, 2.06 +/- 2.02 en 3 meses y 2.69 +/- 1.86 a los 6 meses. P<0,01 en ambos.</p> <p>Efectos adversos: No se observaron efectos adversos o complicaciones importantes. Aumento temporal del dolor de rodilla en 6 pacientes del grupo con PRP autolimitado a 2 días.</p>	<p>Nuestros resultados preliminares apoyan la aplicación de PRP como un método seguro y eficaz en el tratamiento de las etapas iniciales de la OA de rodilla. Se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados y de la persistencia de los efectos beneficiosos observados.</p>	Media

IV.2.5. PRP tipo 2A (según clasificación Mishra *et al*) ó tipo P4XA, (según clasificación DeLong *et al*):

IV.2.5.1. Resultados de eficacia y efectividad

Se han identificado 6 estudios que analizan la efectividad del PRP tipo 2A (clasificación Mishra: leucocitos aumentados, concentración de plaquetas al menos 5 veces la concentración plasmática con activación de las mismas) o tipo Px4 (clasificación DeLong: concentración súper-elevada de plaquetas, concentración de leucocitos superior a sangre periférica y activación exógena del PRP). Estos estudios se clasifican según su diseño en dos estudios controlados (17, 34) y 4 estudios no controlados (16, 29, 33, 50).

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<ul style="list-style-type: none"> El ECA publicado por Filardo <i>et al.</i> (17) incluyó 109 pacientes con OA clínica y radiológica grados 0 a III de la clasificación de KL que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de tratamiento: “grupo intervención” que recibió inyección intra-articular de PRP autólogo (concentración de plaquetas x 5, concentración de leucocitos x 1,2, sin activación y previamente congelado) obtenido a partir de una muestra de 150 ml de sangre venosa que fue centrifugada dos veces (el primero a 1.480 rpm durante 6 minutos para separar eritrocitos y el segundo a 3.400 rpm para concentrar las plaquetas) obteniendo un total de 20 ml de PRP. Esta muestra se dividió en 4 partes de 5 ml cada una. Una de ellas se envió al laboratorio para valoración de su calidad y las 3 restantes se congelaron a -30°C. Se administró una dosis a la semana durante 3 semanas. Los resultados del tratamiento con esta intervención se compararon con los resultados obtenidos en un “grupo control” al que se aplicaron 3 inyecciones intra-articulares de AH (>1.500 KDa; <i>HyalubrixW, Fidia, Abano Terme (PD), Italy</i>) administrado con el mismo método y la misma frecuencia que el “grupo intervención”. Todos los pacientes fueron evaluados prospectivamente antes del comienzo del tratamiento y a los 2, a los 6 y a los 12 meses después del comienzo del mismo. Los efectos se midieron mediante las escalas: <i>Internacional Knee Documentation Comité</i> (IKDC), EuroQol Visual Analogue Scale (EQ-VAS), TEGNER (nivel de actividad) y <i>Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score</i> (KOOS) (dolor, capacidad funcional, otros síntomas en la rodilla). También se valoraron los cambios en el rango de movimiento y en el perímetro de la rodilla. Como resultado se constató una mejoría clínica en ambos grupos de pacientes, aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos en ninguna de las variables de resultado analizadas. Los autores del estudio concluyeron que para los pacientes de mediana edad y con signos leves a moderados de OA, este tipo de PRP no ofrece mejores resultados que el AH, y por lo tanto no debe ser considerado como tratamiento de primera línea. Asimismo consideraron más alentadores los resultados obtenidos en los casos de artrosis prematura (nivel 0 de la clasificación de KL) aunque precisaron que estos datos necesitan ser confirmados con estudios posteriores. 	1++

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<ul style="list-style-type: none"> Un estudio controlado prospectivo (34) comparó tres grupos de 50 pacientes en función del tratamiento intra-articular aplicado: Grupo 1: 3 inyecciones intra-articulares con 5 ml de PRP (600% concentración de plaquetas, concentración media 6.000×10^6 activado); Grupo 2: 3 inyecciones intra-articulares de AH de alto peso molecular (AH-APM) (30mg/2 ml; PM:1.000-2.900 KDa); Grupo 3: 3 inyecciones intra-articulares de AH de bajo peso molecular (AH-BPM) (PM: 20mg/2 ml. PM: 500-730 KDa). Los pacientes presentaban OA de grado 0 a 4 de KL. <p>En todos los grupos de tratamiento se observó una mejoría estadísticamente significativa en todas las puntuaciones clínicas de evaluación (valoración subjetiva IKDC y EQ VAS) basal y a los 2 y 6 meses.</p> <p>Desde la situación basal hasta los 2 meses de evolución tras el tratamiento se obtuvieron resultados semejantes en los grupos PRP y AH-BPM. A partir de los 2 meses de seguimiento se documentó una diferencia significativa ($p < 0,001$), con mejoría en el grupo PRP y empeoramiento clínico en los pacientes tratados con inyecciones de AH-BPM. En general, los pacientes mayores de 50 años presentaron peores resultados a los 6 meses de seguimiento: la evaluación con IKDC mostró puntuaciones peores en pacientes de edad avanzada en el grupo PRP ($r = -0.399$, $p = 0,004$), así como en el grupo AH-BPM ($r = -0.412$, $p = 0,003$) y en el grupo AH-APM ($r = -0.416$, $p = 0,003$).</p> <p>El grado de degeneración de la articulación también influyó en el resultado clínico. En el grupo PRP se observó a los 6 meses una mejoría de IKDC superior en pacientes afectados por la degeneración del cartílago en comparación con pacientes con OA incipiente ($p < 0,004$) o OA avanzada ($p < 0,0005$).</p> <p>En el grupo AH-BPM los pacientes afectados por OA avanzada mostraron peores resultados IKDC a 2 meses comparados con pacientes que presentaban degeneración del cartílago ($p < 0,001$) o OA incipiente ($p < 0,002$).</p> <p>En el grupo AH-APM los resultados de EQ VAS fueron peores a los 2 meses de seguimiento en los pacientes afectados por la degeneración del cartílago en comparación con pacientes afectados por OA incipiente ($p < 0,003$) o OA avanzada ($p < 0,05$).</p>	2
<ul style="list-style-type: none"> Un estudio prospectivo no controlado (50) analizó una muestra de 14 pacientes con OA primaria o secundaria de rodilla. Estos pacientes recibieron con una frecuencia mensual 3 inyecciones intra-articulares con 6 ml de PRP elaborado mediante el método GPS III (concentración de plaquetas $\times 9,3$, concentración de leucocitos $\times 5$, activación mediante trombina bovina y cloruro cálcico). <p>En el estudio se incluyeron pacientes que presentaban daño del cartílago articular demostrado, puntuación VAS mayor de 60 en una escala de 100 mm, uso discontinuado de antiinflamatorios al menos 1 mes después del tratamiento y dolor persistente tras al menos dos tratamientos convencionales (inyecciones de esteroides locales, AH, AINES, fisioterapia, acupuntura, ortopedia y modificación del estilo de vida). Los pacientes fueron valorados antes de la intervención, a las 2, 5, 11, 18 y 52 semanas tras el comienzo del tratamiento. Las escalas utilizadas para estudiar el efecto fueron: la escala <i>Brittberg Peterson Visual Pain</i>, la escala <i>Activities and Expectations Score</i> (rango 1-18, 18 que indica los niveles de actividad más alta) y KOOS. Además se realizó una valoración ecográfica antes del tratamiento y a los 6 meses de seguimiento.</p>	3

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<p>Este estudio identificó una mejoría clínica estadísticamente significativa en los parámetros KOOS para valoración del dolor, no así en los criterios que valoran las actividades de la vida diaria, las actividades deportivas ni la calidad de vida. Mediante la escala <i>Brittberg Peterson Visual Pain y Activities and Expectations Score</i> se evidenció una mejoría progresiva en los parámetros analizados (dolor en reposo, dolor en actividad, dolor a la flexión) que fue estadísticamente significativa a partir de la semana 11 de evolución y permaneció al año de seguimiento. El grosor del cartilago valorado con ecografía no demostró cambios significativos.</p>	3
<ul style="list-style-type: none"> En un estudio piloto no controlado publicado por Kon <i>et al.</i> (33) se seleccionaron 100 pacientes (115 rodillas tratadas) a las que se administraron 3 dosis de 5 ml de PRP (plaquetas 600% de la concentración plasmática, concentración media plaquetas: $6,8 \times 10^6$ y activación de plaquetas) con un periodo entre las inyecciones de 21 días. Se realizó el seguimiento de 91 pacientes que presentaban OA degenerativa crónica (58 con OA grado 0 de KL, 33 con OA grado I-III, 24 con OA grado IV). Se analizaron los efectos antes del tratamiento a los 2, a los 6 y a los 12 meses tras el comienzo del tratamiento. La valoración de los efectos se midió mediante la valoración objetiva y subjetiva de la escala IKDC y con el EQ-VAS. También se analizó la satisfacción de los pacientes. Como resultados se objetivó que el 80% de los pacientes estaban satisfechos con los resultados del tratamiento a los 6 y 12 meses de seguimiento. La valoración mediante IKDC objetiva (menos puntuación=más síntomas) registró mejorías estadísticamente significativas ($p < 0,0005$) en todas las observaciones realizadas: puntuación de 46,1% antes del tratamiento, 78,3% al finalizar el tratamiento, 73,0% a los 6 meses y 66,9% a los 12 meses siendo el deterioro entre los 6 meses a los 12 meses estadísticamente significativo ($p < 0,0005$). También se observó una mejoría clínica mediante la valoración subjetiva del IKDC entre la situación basal y el seguimiento a los 12 meses ($40,4 \pm 10,4$; $62,6 \pm 15,9$ respectivamente; $p = 0,002$). La puntuación del EQ-VAS (aumento en la puntuación equivale a mejoría) demostró así mismo una mejoría del estado de salud (basal $50,3 \pm 16,4$; $71,2 \pm 15,2$ a los 2 meses; $70,6 \pm 17,5$ a los 6 meses, $69,5 \pm 19,4$ a los 12 meses). El efecto fue significativamente peor en las personas mayores de 65 años ($p < 0,005$), en los pacientes con OA de grado severo ($p < 0,0005$) y en las mujeres. 	3
<ul style="list-style-type: none"> Un artículo publicado por Filardo <i>et al</i> en 2011 describió el seguimiento de 90 de los 91 pacientes descritos por Kon hasta los 2 años (16). La puntuación objetiva IKDC aumentó (aumento de puntuación igual a mejoría clínica) en pacientes con OA de menor grado (47% basal, 78% 2 meses, 73% a los 6 meses y 67% a los 12 meses; $p < 0,0005$). En los pacientes con un menor grado de OA se registro un empeoramiento del estado de salud a los 24 meses de evolución con respecto a valoraciones anteriores (puntuación IKDC objetiva: 59%; $p = 0,04$), pero mejor si se compara con la situación basal. Del mismo modo, la puntuación subjetiva IKDC mejoró notablemente desde la evaluación basal hasta los 2, 6 y 12 meses de seguimiento ($p < 0,0005$). El efecto fue decayendo a partir de los 12 meses de seguimiento (60 ± 19 puntos en 12 meses, N.S.) que empeoró a los 24 meses (51 ± 20 puntos a los 24 meses de seguimiento; $p < 0,0005$), aunque seguían siendo significativamente mejores (más altos) que el nivel basal ($p < 0,0005$). La misma tendencia fue confirmada por la evaluación EQ-VAS, que mejoraron con respecto a la situación basal en todas las evaluaciones de seguimiento, pero presentaron una disminución de la mejoría a los 24 meses ($p < 0,0005$). 	3

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<p>Los pacientes comunicaron un alto nivel de satisfacción con el tratamiento hasta 24 meses de seguimiento, con 80% de los pacientes satisfechos tanto a los 12 como a los 24 meses.</p> <p>Por lo tanto el efecto disminuyó en todas las escalas y subgrupos a los 24 meses de evolución y el beneficio clínico con el tratamiento con PRP tuvo una duración media de 11 ± 8 meses.</p>	3
<ul style="list-style-type: none"> • Un estudio prospectivo (29) analizaron los efectos clínicos del PRP y su duración en 65 pacientes con OA clínica y radiológica de grado 0 a III según la clasificación de KL. A estos pacientes se les aplicó una única inyección intra-articular de 3 ml de PRP elaborado mediante el sistema <i>Magellan_Autologous Platelet Separator (Medtronic Biologic Therapeutics and Diagnostics, Minneapolis, USA)</i> dando lugar a PRP con concentración de plaquetas x 7,32 y leucocitos x 3,2. La valoración de los pacientes se realizó antes del tratamiento, así como a los meses 1, 3, 6, 9 y 12 después del comienzo del mismo mediante la escala. <i>Internacional Knee Documentation Comitee (IKDC)</i> y el dolor se valoró mediante la escala analógica visual (VAS). Los resultados indican que se produjo una mejoría general de la puntuación del VAS desde 7,4 antes del tratamiento hasta puntuaciones de 5,0, 4,5 y 4,2 transcurridos 1, 3 y 6 meses tras el comienzo del tratamiento. A los 9 y 12 meses de seguimiento la puntuación media fue de 4,7 y 5,0 respectivamente, lo que indica un empeoramiento respecto a la situación previa, pero con mejoría respecto a la situación basal. Como media los pacientes presentaron la reparación del dolor a los 8,8 meses después del tratamiento. Los resultados de este estudio variaron en función del grado de OA analizado. Así la evolución fue significativamente mejor y más duradera en los pacientes con OA leve (KL grado I) que en los pacientes con OA más severa: <ul style="list-style-type: none"> – KL grado I: la puntuación media de VAS se modificó de 7,3 antes del tratamiento hasta 3,3 tras 6 meses y se incrementó hasta 4,0 después de un año, presentando reparación del dolor como media a los 9,9 meses tras la inyección. La valoración con IKDC mostró una puntuación de 64,4 antes del tratamiento, 67,4 a los 6 meses y 60,9 al año de evolución, presentando un deterioro transitorio un mes después de la inyección (60,7). – KL grado II: la puntuación media de VAS disminuyó de una puntuación 7,4 antes de la intervención a 4,4 tras 6 meses y hasta 5,3 al año. El dolor reapareció como media a los 9 meses. La valoración con IKDC demostró una mejoría constante desde el estado basal (50,1) hasta una puntuación de 59,7 a los 6 meses de tratamiento y una peor puntuación al año (44,8). – KL grado III: la valoración con VAS disminuyó desde 7,7 antes del tratamiento hasta 5,3 a los 3 meses y a 6,1 a los 6 meses. La reparación del dolor se dio como media a los 5,6 meses post-tratamiento. La puntuación IKDC varió desde 38,5 antes del tratamiento aumentando a 52,1 a los 6 meses y disminuyendo hasta 37,7 tras el año de tratamiento. El efecto se modificó también en función de la existencia de degeneración patelo-femoral. En ausencia de ésta se produjo un alivio más duradero del dolor (media: 10,2 meses) que aquellos que la padecían (media: 7,9 meses) (p=0,038). El aumento de la edad se asoció con menor efecto del tratamiento (pendiente edad-puntuación VAS: 0,1677; edad-puntuación IKDC: 1,3333). 	3

IV.2.5.2. Resultados de seguridad

En el ECA publicado por Filardo *et al.* (17) no se revelaron complicaciones severas relacionadas con la inyección intra-articular de PRP durante el tratamiento ni durante el seguimiento. Al comparar los dos tratamientos (PRP y AH) se observó dolor con mayor frecuencia e intensidad en el grupo que recibió inyección con PRP ($p=0,039$). Sin embargo, esta reacción fue autolimitada a unos pocos días y no comprometió el tratamiento.

En el estudio publicado por Kon *et al.* (33) se informa sobre un paciente que presentó inflamación de la rodilla infiltrada durante un periodo de 2 semanas.

En el estudio prospectivo de Jang *et al.* (29), 41 de 65 pacientes (63,1%) presentaron edema o dolor en 55 de las 90 rodillas tratadas, que se resolvieron sin tratamiento en dos semanas. Se observó una inflamación local moderada en 10 rodillas (11,1%) de 7 pacientes (10,8%), que desapareció sin tratamiento en el plazo de una semana. No se refieren infecciones ni otras complicaciones.

IV.2.6. Conclusiones sobre el tratamiento de la OA de rodilla PRP tipo 2A (según clasificación Mishra *et al*) ó tipo P4xA, (según clasificación DeLong *et al*)

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La evidencia disponible sobre los PRP tipo 2A (leucocitos aumentados, sin activación de plaquetas y concentración de plaquetas menor de 5 veces la concentración plasmática) o tipo P4 (clasificación DeLong: concentración súper-elevada de plaquetas, concentración de leucocitos superior a sangre periférica y activación exógena del PRP) en el tratamiento de la OA de rodilla se basa principalmente en un ECA de buena calidad, en un estudio controlado no aleatorizado y en 3 series de casos.	1++
El tratamiento con PRP autólogo tipo 2A (Mishra) ó P4XA (DeLong) ha demostrado mejorías en el estado de salud de los pacientes con OA. Sin embargo, si analizamos el estudio que presenta mayor control de sesgos, no ha demostrado un efecto superior al obtenido mediante la inyección intra-articular con AH (> 1.500 KDa; Hyalubrix).	
Representada por una línea graduada en centímetros del 0 al 10, donde el punto 0 significa ausencia de dolor y el 10 máximo dolor, en la cual el propio paciente debía marcar el grado de intensidad de su dolor al terminar el tratamiento. En cuanto a la seguridad, la inyección intra-articular de PRP tipo 2A (Mishra) ó P4XA (DeLong) parece asociarse a más dolor que la infiltración de AH, pero este dolor es de carácter leve-moderado y cede por lo general espontáneamente al cabo de varios días.	

Tabla 11. Resumen de estudios que analizan PRP tipo 3A (según clasificación Mishra et al) ó tipo P4xA, (según clasificación DeLong et al)

ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
<p>Fliardo 2012 (17)</p> <p>Objetivos: ECA</p> <p>Diseño: Mostrar la eficacia de PRP mediante la comparación con inyecciones de HA para el tratamiento de condropatía de la rodilla o la osteoartritis (OA).</p> <p>Periodo de realización: No consta.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 109 pacientes (55 tratados con HA y 54 con PRP).</p> <p>Características de los participantes: Pacientes con lesión monolateral y dolor crónico (durante al menos 4 meses) o hinchazón de la rodilla y resultados de los cambios degenerativos de la articulación (KL 0 a III).</p>	<p>Intervención grupo experimental: Muestra de sangre venosa 150 ml para cada rodilla tratada. 2 centrifugados (a 1.480 rpm durante 6 minutos y a 3.400 rpm durante 15 minutos. La unidad de PRP se dividió en 4 pequeñas unidades de 5 ml. Una unidad fue enviada al laboratorio para análisis de concentración plaquetaria y para una prueba de calidad y 3 unidades fueron almacenado a 30° C.</p> <p>54 pacientes (=rodillas) fueron tratados con inyecciones intra-articulares del PRP autólogo. Se administró una dosis a la semana durante 3 semanas.</p> <p>Intervención grupo control: 55 fueron tratados con 3 HA (> 1500 KDa: Hyalubrix</p> <p>Periodo de seguimiento: Basal, 2, 6, 12 meses.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: No.</p>	<p>En ambos grupos se vio mejoría clínica significativa respecto al nivel basal, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos.</p> <p>Grupo PRP la puntuación subjetiva IKDC aumento de 50.2 ± 15.7 en la evaluación basal a 62.8 ± 17.6 en 2 meses; 64.3 ± 16.4 a los 6 meses y 64.9 ± 16.8 a 12 meses.</p> <p>Grupo HA la puntuación IKDC aumento de 47.4 ± 15.7 en la evaluación basal a 61.4 ± 16.2 en 2 meses; 61.0 ± 16.2 a los 6 meses y 61.7 ± 19.0 en 12 meses. EQVAS presentó la misma tendencia (NS).</p> <p>El nivel de actividad, evaluado por la puntuación de Tegner, también mostró una mejoría similar para el grupo PRP (de 2.9 ± 1.4 basal a 3.8 ± 1.3 a 12 meses de seguimiento) y el grupo HA (de basal 2.6 ± 1.2 a 3.4 ± 1.6 en 12 meses de seguimiento).</p>	<p>Para los pacientes de mediana edad con signos moderados de OA, PRP no ofrece mejores resultados en comparación con HA y por lo tanto no debe ser considerado como tratamiento de primera línea.</p> <p>Se muestran resultados más alentadores para su uso en casos menos avanzados, pero al estratificar el número de pacientes en cada grupo es reducido. Son necesarios estudios adicionales para confirmar, todavía por confirmar.</p>	Alta

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Kon 2011 (34)	<p>Objetivos: Comparar la eficacia de inyecciones intraarticulares de HA y de PRP para el tratamiento de las lesiones degenerativas de rodilla.</p> <p>Diseño: Serie de casos prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Grupo 1: PRP n=50. Grupo 2: AH de alto PM n=50. Grupo 3: AH bajo PM n=50.</p> <p>Características participantes: Severidad de la artrosis: Grado 0 a 4 de KL. El grado cero equivale a que no existen hallazgos radiológicos.</p>	<p>Intervención: PRP: 3 inyecciones con 50 ml; 600% plaquetas; concentración media 6 billones cada 14 días. AH alto PM: 30mg/2 ml; PM:1000-2900 KDa. AH bajo PM: 20 mg/2 ml. PM: 500-730 KDa.</p> <p>Periodo de seguimiento: Basal, 2 y 6 meses.</p> <p>Número de pérdidas: No hay datos.</p>	<p>Se observó una mejoría estadísticamente significativa en todas las puntuaciones clínicas de evaluación (valoración subjetiva IKDC y EQ VAS) basal a los 2 y 6 meses en todos los grupos de tratamiento.</p> <p>Peores resultados en > 50 años: A los 6 meses de seguimiento, evaluación de IKDC mostró puntuaciones más bajas en pacientes de edad avanzada en el grupo PRP (r = -0.399, p<0.004), así como en el LW HA grupo (r = -0.412, p<0.003) y HW HA grupo (r = -0.416, p<0.003).</p> <p>El grado de degeneración de la rodilla también influyó en el resultado clínico.</p> <p>En el grupo PRP se observó una mejoría de IKDC superior a los 6 meses en pacientes afectados por la degeneración del cartilago en comparación con pacientes afectados por OA precoz (p<0.004) o OA avanzada (p<0.0005).</p> <p>En grupo LW HA, los pacientes afectados por OA avanzada mostraron peores resultados IKDC a 2 meses comparados con pacientes afectados por la degeneración del cartilago (p<0.001) o OA precoz (p<0.002).</p> <p>En grupo HW HA resultados de EQ VAS mayores a 2 meses en los pacientes afectados por la degeneración del cartilago en comparación con pacientes afectados por OA precoz (p<0.003) o OA avanzada (p<0.05).</p>	<p>Los resultados clínicos de este estudio comparativo sugieren que este procedimiento puede ser útil para el tratamiento de la patología degenerativa articular de la rodilla. En pacientes mayores de 50 años o más jóvenes, LW HA y PRP fueron más efectivos que HW HA 2 meses post-tratamiento y PRP fue más efectiva que LW HA o HW HA 6 meses post-tratamiento, mientras que en pacientes mayores de 50 años, los resultados eran equivalentes en ambos períodos (2 y 6 meses).</p>	<p>No hay datos.</p>	<p>Media.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Sampson S 2010 (60)	<p>Objetivos: Evaluar los efectos clínicos de las inyecciones intra-articulares de PRP en un pequeño grupo de pacientes con osteoartritis primaria y secundaria.</p> <p>Diseño: Estudio prospectivo no controlado.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 14</p> <p>Características participantes: Rango de edad de 18 – 87 años, con una mediana de 51,8 años; 12 de los 14 pacientes eran hombres) índice de masa corporal 25,0 kg/m +/-. 2, rango de 20,9 –32,5 kg/m 2.</p>	<p>Se realizaron tres inyecciones en la rodilla afectada a intervalos de 4 semanas. PRP fue obtenida usando el sistema GPS III (Blomet Biologics, Varsovia, IN) según las instrucciones para su uso.</p> <p>Periodo de seguimiento: pre, 2, 5, 11, 18, 52 semanas.</p> <p>Número de pérdidas: No.</p>	<p>Mejoría estadísticamente significativa en los parámetros de alivio del dolor y alivio de los síntomas medidos con la escala KOOS (no así en las actividades de la vida diaria, ni actividad deportiva ni en la calidad de vida). En la escala Brittberg-Peterson Visual Pain, Activities and Expectations Score se evidenció una mejoría progresiva en los parámetros analizados (dolor en reposo, dolor en actividad, dolor a la flexión) que fueron estadísticamente significativos a partir de las 11 semanas y se mantuvieron al año de seguimiento. El grosor del cartilago no demostró diferencias significativas valoradas mediante RM.</p>	<p>Las tendencias positivas y el perfil de seguridad demostrado potencialmente podrían utilizarse para inspirar un ensayo clínico más grande, cegado y aleatorio para determinar si el PRP es seguro y eficaz para el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla.</p>	No hay datos.	Media.
Kon 2010 Fliardo 2011 (16, 33)	<p>Objetivos: Comparar la eficacia de inyecciones intraarticulares HA y de PRP para el tratamiento de las lesiones degenerativas de rodilla.</p> <p>Diseño: Serie de casos prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Grupo 1; PRP n=50 Grupo 2; AH de alto PM n=50 Grupo 3; AH bajo PM n=50</p> <p>Características participantes: Grado 0 a 4 de Kellgren con alteraciones radiológicas.</p>	<p>Intervención: PRP: 3 inyecciones con 50 ml; 800% plaquetas, concentración media 6 billones (US) cada 14 días. AH alto PM: 30mg/2 ml; PM:1000-2900 KDa. AH bajo PM: 20 mg/2 ml. PM: 500-730 KDa.</p> <p>Periodo de seguimiento: Basal, 2 y 6 meses Número de pérdidas: No hay datos.</p>	<p>Mejoría estadísticamente significativa en todas evaluaciones (valoración subjetiva IKDC y EQ VAS) basal a los 2 y 6 meses en todos los grupos de tratamiento. Peores resultados en > 50 años: A los 6 meses de seguimiento, evaluación de IKDC mostró puntuaciones más bajas en pacientes de edad avanzada en el grupo PRP ($r = -0,399$, $p < 0,004$), así como en el LW HA grupo ($r = -0,412$, $p < 0,003$) y HW HA grupo ($r = -0,416$, $p < 0,003$). Según grado de degeneración: Grupo PRP: mejoría de IKDC superior a los 6 meses en pacientes afectados por la degeneración del cartilago en comparación con pacientes afectados por OA precoz ($p < 0,004$) o OA avanzada ($p < 0,0005$). Grupo LW HA: con OA avanzada peores resultados IKDC a 2 meses vs con degeneración cartilago ($p < 0,001$) o OA precoz ($p < 0,002$). Grupo HW HA: resultados de EQ VAS mayores a 2 meses en degeneración del cartilago vs OA precoz ($p < 0,003$) o OA avanzada ($p < 0,05$).</p>	<p>Los resultados clínicos de este estudio comparativo sugieren que este procedimiento puede ser útil para el tratamiento de la patología degenerativa articular de la rodilla. En pacientes mayores de 50 años o más jóvenes, LW HA y PRP fueron más efectivos que HW HA en 2 meses y PRP fue más efectiva que LW HA o HW HA en 6 meses, mientras que en pacientes mayores de 50 años, los resultados eran equivalentes en ambos 2 y 6 meses.</p>	No hay datos.	Media.

IV.2.7. PRP tipo 2B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1XA, P2XA, P3XA, (según clasificación DeLong *et al*)

No se han encontrado estudios que analicen la eficacia, efectividad o seguridad de los PRP tipo 2B (clasificación Mishra: leucocitos aumentados, concentración de plaquetas menor de 5 veces la concentración plasmática con activación de las mismas) o tipos P1XA, P2XA, P3XA según DeLong *et al.* que incluyen concentración baja, moderada y alta (P1, P2, P3) de plaquetas, con activación exógena y concentración de leucocitos superior a sangre periférica.

IV.2.8. PRP tipo 3A (según clasificación Mishra *et al*) ó tipo P4B (según clasificación DeLong *et al*)

No se han encontrado estudios que analicen la eficacia, efectividad o seguridad del PRP tipo 3A (clasificación Mishra: ausencia o presencia mínima de leucocitos, concentración de plaquetas mayor de 5 veces la concentración plasmática y sin activación de las mismas) o tipo P4B (clasificación DeLong *et al.*: concentración súper-elevada de plaquetas, sin leucocitos y sin activación exógena).

IV.2.9. PRP tipo 3B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1B, P2B, P3B (según clasificación DeLong *et al*)

Se han encontrado dos estudios que analizan la efectividad y seguridad de los PRP tipo 3B (clasificación Mishra: ausencia o presencia mínima de leucocitos, concentración de plaquetas menor de 5 veces la concentración plasmática y sin activación de las mismas) incluye concentración baja, moderada y alta (P1, P2, P3B) de plaquetas, sin activación exógena y sin leucocitos según DeLong *et al.* Los estudios encontrados son un ECA abierto (11) y una serie de casos (27).

IV.2.9.1. Resultados de eficacia y efectividad

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<ul style="list-style-type: none"> El ECA abierto publicado por Cerza <i>et al</i> (11) incluyó 120 pacientes con gonartrosis grado 0 a 3 de la clasificación KL. Éstos fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (60 pacientes recibieron 4 infiltraciones de PRP preparado según protocolo ACP (<i>ACP; Biocore, Arthrex Inc, Karlsfeld, Germany</i>) y 60 recibieron 4 infiltraciones con AH HA (20 mg/2 mL; Hyalgan, Fidia, Abano Terme, Italy). Los resultados indican que en la semana 4 de seguimiento, ambos grupos mostraron una reducción significativa en la puntuación general de WOMAC en comparación con la puntuación basal. La puntuación media de WOMAC (menos puntuación=menos síntomas) fue 49,6 (rango, 5-80; SD, 617,7) en el Grupo PRP 55,2 (rango 25-78; SD, 612,3) en el grupo HA ($P<0,001$). A la semana 12 de seguimiento, se observó una tendencia inversa, con una mejora continua en los pacientes tratados con PRP y un leve empeoramiento en pacientes tratados con HA. La puntuación media de WOMAC fue 39,1 (rango, 5-76; SD, 617,8) en el Grupo PRP 57,0 (rango, 32-78; SD, 611,7; $p<0,001$) en el grupo HA. en la semana 12 la puntuación fue significativamente mejor que el basal en ambos grupos . En la semana 24 de seguimiento, el grupo con PRP demostró una mejora continua, mientras que los tratados con HA demostraron un empeoramiento agudo (4 sujetos en el grupo HA retrocedido en sus puntuaciones WOMAC iniciales). La puntuación media de WOMAC fue 36,5 en el Grupo PRP (rango, 5-76; SD, 617,9), fue 65,1 en el grupo HA (gama, 41-82; SD, 610,6). ($P<0,001$). 	1+
<ul style="list-style-type: none"> El estudio de Halpern <i>et al</i> (Halpern 2013) analiza 22 pacientes con OA de rodilla incipiente a los que se administró una dosis de 6 ml de PRP obtenido mediante el sistema <i>Cascade</i> (ausencia de hematíes y leucocitos y concentración de plaquetas variable entre $x 2$ o $x 2,5$ dependiendo del hematocrito). Se hizo el seguimiento a 17 pacientes (18 rodillas) durante 1, 3, 6, y 12 meses valorando los cambios clínicos mediante las escalas VAS, ADL (<i>activities of daily living</i>) (dolor, función y actividades de la vida diaria) y WOMAC, así como los cambios estructurales valorados mediante RM. La evaluación de los resultados mediante VAS registró una reducción significativa del dolor en un 56,2% a los 6 meses (de 4,06 a 1,78, $p=0,001$), y en un 58,9% en 1 año (de 4,06 a 1,67, $p=0,001$). Al año de seguimiento el 88% de los pacientes presentaban una mejoría del dolor de al menos un 25%. Se observó además una mejoría significativa del 24,7% en la puntuación media de ADL en la valoración al año (de 7,17 a 8,94, $p=0,001$). La valoración mediante los criterios WOMAC para el dolor mejoraron significativamente, con una reducción del 41,7% ($p=0,003$) en 6 meses y 55,9% ($p=0,001$) en 1 año. Se observó una mejoría en el dolor del 25% o más en el 72% de los pacientes en un año. La puntuación media de rigidez también mejoró significativamente a los 6 meses en un 43,2% ($p= 0,022$) y 60,1% en 1 año ($p=0,005$). La actividad de la vida diaria mostró un incremento significativo a los 6 meses de 46,8% ($p=0,005$) y al año 55,7% ($p=0,005$). Las puntuaciones generales también mejoraron significativamente a los 6 meses en un 45,1% ($p=0, 003$) y a los 12 meses en un 56.2% ($p=0,002$). Al año de seguimiento el 66% de los pacientes presentaba por lo menos un 25% de mejoría en la puntuación total. 	3

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
De las 15 rodillas evaluadas con RM y tratadas con PRP, 12 (80%) no demostraron empeoramiento significativo de la OA. No se encontraron cambios en el aspecto de la articulación un año después de la terapia en el 83,3% de los casos, en comparación con la situación basal que presentaban afectación del compartimento tibial y femoral lateral (n = 12). Del mismo modo, 73,3% de los casos con implicación del compartimento medial no presentaron cambios, aunque estos valores no alcanzaron significación estadística.	3
<ul style="list-style-type: none"> Una serie de casos (24) valoró prospectivamente a 50 pacientes (31 hombres y 19 mujeres) con OA sintomática de rodilla de grado 1-3 según la clasificación de KL a los que se aplicaron 2 inyecciones intra-articulares de 4 ml de PRP autólogo con un 1 mes de intervalo entre inyecciones. Tras la extracción de 8 ml de sangre periférica se centrifugo la muestra durante 9 minutos a 3.500 revoluciones por minuto sin activación de plaquetas (RegenKit® THT). Los pacientes fueron valorados mediante la escala VAS, la escala <i>Internacional Knee Documentation Comité</i> (IKDC) subjetiva y objetiva, la escala KOOS y las escalas Tegner y Marx antes del tratamiento y a los 6 y 12 meses de seguimiento. Todos los pacientes demostraron una mejoría significativa en las puntuaciones en todas las escalas utilizadas a los 6 y 12 meses (p<0,01) y todos ellos reanudaron sus actividades, incluyendo deportes recreativos (p<0,01). 	3

IV.2.9.2. Resultados de seguridad

Los estudios analizados no informan de la aparición de efectos adversos.

IV.2.10. Conclusiones sobre el tratamiento de la OA de rodilla mediante inyección intra-articular de PRP tipo 3B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1B, P2B, P3B (según clasificación DeLong *et al*)

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
La evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de este tipo de PRP 3B en el tratamiento de la OA de rodilla se basa principalmente en un ECA de calidad media. Ya que sólo se dispone en la actualidad de un estudio controlado sobre este tipo de PRP si bien aporta un mejor conocimiento sobre sus efectos, no supone evidencia científica suficiente para obtener conclusiones firmes sobre su efectividad y seguridad.	1+

Tabla 11. Resumen de estudios que analizan PRP tipo 3B (según clasificación Mishra et al) ó tipos P1B, P2B, P3B, (según clasificación DeLong et al)

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Cerza 2012 (11)	<p>Objetivos: ECA abierto.</p> <p>Diseño: El objetivo principal de este estudio fue comparar la respuesta clínica a HA y tratamiento PRP en 2 grupos de pacientes afectados por gonartrosis grados I a III. El objetivo secundario fue evaluar si hay alguna diferencia en la respuesta clínica entre los dos grupos en relación con el grado de la gonartrosis.</p> <p>Periodo de realización: Septiembre 2009-septiembre 2010.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 120 en total (60 por grupo).</p> <p>Características de los participantes: Se inscribieron un total de 120 pacientes consecutivos entre septiembre de 2009 y septiembre de 2010 (63 hombres y 67 mujeres) con clínico y radiográfico documentado grados I, II o III la gonartrosis, clasificada según el clasificación radiográfica de KL.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Protocolo ACP.</p> <p>Intervención grupo control: HA (20mg/2 mL; <i>Hyalgan, Fidia, Abano Terme, Italy</i>).</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Ns/No aplicable.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Semana 4, ambos grupos mostraron una reducción significativa en la puntuación general de WOMAC en comparación con base. La puntuación media de WOMAC fue 49.6 (rango, 5-80; SD, 61.7) en el Grupo ACP 55.2 (rango, 25-78; SD, 612.3) en el grupo HA. (P<0.001). Semana 12, se observa una tendencia inversa, con una mejora continua en los pacientes tratados con PRP y un leve empeoramiento en pacientes tratados con HA. La puntuación media de WOMAC fue 39.1 (rango, 5-76; SD, 61.7) en el Grupo ACP 57.0 (rango, 32-78; SD, 611.7) en el grupo HA. (P<0.001). En ambos grupos la puntuación fue significativamente mejor que el basal en la semana 12. Semana 24, grupo con PRP demostraron una mejora continua, tratados con HA demostraron un empeoramiento agudo. 4 sujetos en el grupo HA retrocedido en sus puntuaciones WOMAC inicial. Aunque la puntuación media de WOMAC fue 36.5 en el Grupo ACP (rango, 5-76; SD, 617.9), fue 65.1 en el grupo HA (gamma, 41-82; SD, 610.6). (P<0.001).</p> <p>Efectos adversos: No se registraron efectos adversos.</p>	<p>El tratamiento con PRP mostró un significativamente mejor resultado clínico en comparación con el tratamiento HA, pacientes alcanzaron puntuaciones más bajas WOMAC, que posteriormente fueron mantenidas. Además, los datos indicaron que esta diferencia es mayor en grado III de gonartrosis. De hecho, en pacientes de grado III, tratamiento con HA pareció decididamente menos eficaz que el tratamiento con PRP. A pesar del relativamente bajo número de pacientes en los subgrupos, el análisis estadístico confirma el mejor resultado de PRP, incluso en el grado más alto de la gonartrosis. El tratamiento con HA no parecen ser eficaz en los pacientes con grado III de gonartrosis.</p>	No hay datos.	Media.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Halpern 2013 (27)	<p>Objetivos: Investigar si la terapia de PRP para la osteoartritis de rodilla temprana es asociada con cambios en resultados clínicos de imagen de resonancia magnética (MRI) durante 1 año.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 22 pacientes con osteoartritis temprana, anatómicamente definido por la degeneración del cartilago articular y del hueso subcondral, que implican los compartimentos lateral, medial o rótulo-femoral de la rodilla. Criterios de inclusión fueron K-L grado 0-II, osteoartritis confirmada por una línea de base MRI (algunos pacientes también tienen otra patología intra-articular), con el dolor de rodilla en pacientes de 30 a 70 años de edad.</p>	<p>Intervención: Todos los pacientes recibieron una inyección de PRP de 6 mL usando el sistema de cascada.</p>	<p>Puntuaciones de dolor VAS en 6 meses (de 4,06 a 1,78, P = 0,001), en 1 año (de 4,06 a 1,67, P = 0,001). En 1 año, 88% de los pacientes demostró por lo menos un 25% de mejora en el dolor. Se observó una mejora significativa de 24,3% en las puntuaciones funcional basal media en 1 año (desde 6,39 a 7,94, P = 0,003). Una mejora significativa del 24,7% en las puntuaciones de ADL medio basal fue vista en 1 año (de 7,17 a 8,94, P = 0,001). 6 Meses y 1 año todas las puntuaciones fueron comparadas con los valores de referencia. Las puntuaciones de dolor WOMAC mejoraron significativamente, con una reducción del 41,7% (P = 0,003) en 6 meses y 55,9% (P = 0,001) en 1 año. Se observó una mejora en el dolor de 25% o más en el 72% de los pacientes en 1 año. Las puntuaciones de rigidez también mejoraron significativamente a los 6 meses por 43,2% (P = 0,022) y 60,1% en 1 año (P = 0,005). Actividad de la vida diaria se incremento en ambos 6 meses de 46,8% (P = 0,005) y 55,7% (P = 0,005) al año. Las puntuaciones generales también mejoraron significativamente a los 6 meses por 45,1% (P = 0,003) y en 12 meses un 56,2% (P = 0,002, Tabla). En 1 año, 66% de los pacientes demostró por lo menos 25% mejora en la puntuación total.</p>	<p>Este estudio piloto sugiere que el PRP puede desempeñar un papel en la mejora de los resultados clínicos en pacientes con osteoartritis de aparición temprana en 6 meses y 1 año. PRP parece provocar ningún cambio por MRI por compartimento de la rodilla al menos 73% de los casos al año.</p>	<p>Media/Baja</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN SEGUIMIENTO	RESULTADOS	CONCLUSIONES	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Gobbi 2012 (24)	<p>Objetivos: Determinar la efectividad de las inyecciones intra-articulares de PRP en activos pacientes con OA de rodilla y evaluar los resultados en pacientes con y sin tratamiento previo quirúrgico para las lesiones del cartilago.</p> <p>Diseño: Serie de casos prospectivo.</p> <p>Periodo de realización: No hay datos.</p>	<p>Características participantes: Seguimos prospectivamente a 50 pacientes (31 hombres y 19 mujeres) con OA sintomática de rodilla de grado 1-3 por clasificación de KL.</p>	<p>Intervención: Todos los pacientes fueron tratados con 2 inyecciones intra-articulares de PRP autólogo (1 mes de intervalo entre inyecciones). Tras extracción de 8 mL de sangre periférica se centrifugo muestra durante 9 minutos a 3.500 revoluciones por minuto. No se activaron las plaquetas.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses y 1 año.</p> <p>Número de pérdidas: No hay datos.</p>	<p>Todos los pacientes demostraron una mejora significativa en las puntuaciones de todos a los 6 y 12 meses ($P < 0.01$) y regresaron a las actividades anteriores, incluyendo deportes recreativos ($P < 0.01$). Pacientes que no tenían cirugía previa no mostraron mejora los síntomas y actividades deportivas KOOS (de pre tratamiento a 6 meses). Sin embargo, la prueba de Mann-Whitney no mostró ninguna diferencia significativa en la mejora entre pacientes operados (S1) y pacientes no operados (S2). Asimismo, pacientes tratados con cartilago afitado (St1) no mostraron diferencias significativas en mejora comparando con los pacientes que fueron tratados con microfracturas (S1b). No hay diferencias estadísticas en mejora comparando hombres y mujeres. No se observaron reacciones adversas ni complicaciones importantes.</p>	<p>PRP terapia de aplicación amigable y bien tolerada que presenta resultados clínicos preliminares prometedores en pacientes activos OA de rodilla. Pacientes sometidos a afitado de cartilago anterior / o microfracturas también mostraron resultados favorables lo que indica que PRP podría ser una terapia adicional para estos pacientes.</p>	Media

IV.2.11. PRP tipo 4A (según clasificación Mishra et al) ó tipo P4XB según clasificación DeLong et al)

No se han encontrado artículos que analicen la eficacia, efectividad o seguridad del PRP tipo 4A (clasificación Mishra: ausencia o presencia mínima de leucocitos, concentración de plaquetas mayor o igual a 5 veces la concentración plasmática y con activación de las mismas) ó tipo P4XB (clasificación DeLong: concentración súper-elevada de plaquetas, sin leucocitos y con activación exógena del PRP).

IV.2.12. PRP tipo 4B (según clasificación Mishra et al) ó tipos P1XB, P2XB, P3XB (según clasificación DeLong et al)

Se han publicado 3 ECA (43, 52, 60, 61) y una serie de casos (64) que analizan los efectos de la inyección intra-articular de PRP tipo 4 B según clasificación Mishra *et al* (ausencia o presencia mínima de leucocitos, concentración de plaquetas menor de 5 veces la concentración plasmática y con activación de las mismas) ó tipos P1XB, P2XB, P3XB según clasificación de DeLong *et al* (concentración baja, moderada y alta de plaquetas, con activación exógena y sin leucocitos) para el tratamiento de la OA de rodilla.

IV.2.12.1. Resultados de eficacia y efectividad

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<ul style="list-style-type: none"> El ensayo multicéntrico publicado por Sánchez <i>et al.</i> (52) analizó 176 pacientes con OA de rodilla sintomática de grado 0 a 3 de la escala de Ahlbäck confirmada radiológicamente. Estos pacientes fueron distribuidos mediante aleatorización estratificada (1 estrato por centro) en dos grupos: un “grupo intervención” que recibió tres inyecciones intra-articulares de 8 ml de PRP (PRFG-Endoret) y un “grupo control” tratado con tres inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico (AH) (<i>Euflexxa; Copenhagen, Denmark</i>), todas con intervalos de una semana. Ambos grupos fueron valorados antes del tratamiento, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses tras el comienzo del tratamiento. Como variable de resultado principal se evaluó el porcentaje de pacientes que presentaban una “disminución del dolor de un 50% o mayor” mediante la subescala WOMAC para valoración del dolor. Como variables secundarias se analizaron la rigidez y la capacidad funcional mediante las subescalas WOMAC correspondientes, la cantidad de acetaminofen (mg) consumida al día tras la intervención y el porcentaje de pacientes respondedores según los criterios de OMERACT-OARSI. Estos criterios valoran la significación clínica del efecto. El porcentaje de pacientes que experimentaron una mejoría clínica significativa de la variable principal fue significativamente superior en el grupo PRP que en el grupo control [14,1%; (IC 95%: 0,5-27,6%); p=0,044] desde la situación basal a los 6 meses de seguimiento. Sin embargo, no queda probado el beneficio para el resto de las variables de eficacia, ya que el resto de las variables consideradas no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. 	1+/++
<ul style="list-style-type: none"> De forma preliminar a este ensayo se publicó un estudio retrospectivo (51) en el que se compararon 30 pacientes que recibieron 6-8 cc de PRP en 3 inyecciones semanales frente a otros 30 pacientes que recibieron 2 cc de AH (<i>Arthrum H 2%, LCA Pharmaceutical, Chartres, France</i>). Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos en relación a la disminución de “al menos un 40% del dolor basal” valorado mediante la subescala WOMAC para valoración del dolor (33,3% en grupo intervención y 10% en grupo control; p=0,004) en la 5ª semana tras el comienzo del tratamiento. También fueron significativos los cambios en la actividad física (p=0,043) y WOMAC global (p=0,010). 	2
<ul style="list-style-type: none"> Otro ECA publicado por Patel <i>et al.</i> (43) analizó un total de 78 pacientes con OA bilateral grado 1 o 2 de Ahlbäck sin deformidad significativa que fueron divididos en tres grupos según el tratamiento administrado (una o dos inyecciones intra-articulares de 4 ml de PRP ó una inyección de suero salino). Como resultado se encontró una mejoría de todas las variables de efectividad analizadas (cuestionario WOMAC, escala visual para el dolor y satisfacción de los pacientes) en los grupos que recibieron PRP a las 2 y 3 semanas. A los 6 meses el efecto fue menor que en las valoraciones anteriores, pero superior al nivel basal. El grupo placebo no demostró mejoría significativa durante el periodo de seguimiento hasta 6 meses. Estas diferencias se produjeron durante todo el periodo de seguimiento con independencia de la edad, el sexo, el peso y del IMC. Los resultados fueron mejores en el grupo con OA incipiente (Ahlbäck grado 1). 	1+

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia (clasificación SIGN)
<ul style="list-style-type: none"> Una serie de casos (64) analizó un total de 260 pacientes con OA de rodilla que presentaron clínica compatible durante al menos 3 meses y alteraciones radiológicas con grados de OA según la clasificación de Ahlbäck entre I a IV. A estos pacientes se le inyectaron 3 inyecciones intra-articulares de 5 ml de PRP con intervalos de 2 semanas. La valoración clínica se hizo previamente al tratamiento y a los 6 meses tras el mismo con las escalas VAS, SF-36 y los índices WOMAC y Lequesne. Como resultados se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el tratamiento con PRP en todos los aspectos clínicos valorados. 	3
<ul style="list-style-type: none"> Un ECA realizado recientemente en España aun pendiente de publicación ha analizado la efectividad a los 6 meses (60, 61) y a los 12 meses (Vaquerizo en prensa) del tratamiento con 36 cc de PRP (PRGF-Endoret) en comparación con tratamiento con AH de alto peso molecular (Durolane®) en pacientes con OA de rodilla. La valoración del efecto se ha realizado según los resultados obtenidos en los cuestionarios de Salud WOMAC, Índice de Lequesne y SF-36. Se consideró que presentaban “respuesta al tratamiento” aquellos pacientes con una disminución del 30% y del 50% a la suma de la puntuación de las subescalas WOMAC dolor, WOMAC capacidad funcional, WOMAC rigidez y el índice Lequesne. Se analizaron 96 pacientes seleccionados tras completar los criterios de inclusión y exclusión del estudio. No existían diferencias estadísticamente significativas entre las poblaciones de ambos grupos respecto a los parámetros de la población general del estudio. La edad media fue de 63,61 ± 7,24 años. La distribución por sexos general de los pacientes fue hombres 39,6% y mujeres 60,4%. El número total de rodillas infiltradas fue 122 rodillas (26 pacientes con patología bilateral). A los 6 meses de seguimiento los pacientes del grupo con PRP (PRGF-Endoret) presentaron una mejoría del 40,72% respecto a su puntuación basal de la Escala WOMAC y un 39,94% con respecto al grupo control. Ambas diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0,001). En cuanto a la puntuaciones obtenidas en el Índice de Lequesne, los pacientes presentaron una mejoría absoluta del 20,5% respecto a su nivel previo al inicio del estudio y del 22,88% si comparamos la puntuación final con respecto al grupo control. Según los resultados obtenidos en el cuestionario SF-36, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el área de Estado Funcional (p<0,001), con una magnitud de 7,67 puntos a favor del tratamiento con PRGF-Endoret, mientras que no se hallaron diferencias entre ambos grupos para el área de Bienestar Emocional. En la valoración con subescalas WOMAC dolor, WOMAC capacidad funcional y WOMAC rigidez, índice Lequesne y con subescalas WOMAC dolor, WOMAC capacidad funcional y WOMAC rigidez se dieron mayores tasas de respuesta que en el grupo tratado con PRP que con AH tanto a los 6 como a los 12 meses. 	1+

IV.2.12.2. Resultados de seguridad

En el ECA publicado por Sánchez *et al* (52) de los 179 pacientes analizados, 50 presentaron eventos adversos (26 en el grupo en tratamiento con PRGF-Endoret y 24 en el grupo con AH; $p=0,8111$). Todos los eventos adversos fueron de carácter leve y transitorio (100% desaparecieron a las 48 horas). La mayor parte de los eventos no se relacionaron con el tratamiento administrado (96% en el grupo PRGF-Endoret y 92% en el grupo AH).

En el ECA publicado por Patel *et al* (43), que analizó un total de 78 pacientes con OA bilateral, se observó un mayor número de eventos adversos en los grupos que recibieron inyección con PRP (una o dos inyecciones de PRP) frente al grupo placebo (una inyección de suero salino). Aparecieron efectos adversos en 6 pacientes (22,2%) que recibieron una inyección de PRP y en 11 (44%) en los que recibieron dos inyecciones del mismo. En el grupo con placebo no presentó ningún efecto adverso. Los eventos adversos fueron de carácter leve (síncope, mareos, dolor de cabeza, náuseas, gastritis, sudoración, taquicardia) y remitieron a corto plazo. El PRP inyectado en los pacientes que presentaron efectos adversos contenía un mayor número medio de plaquetas que en el grupo sin complicaciones (2,53 millones vs. 1,98 millones; $p=0,02$).

En el ECA llevado a cabo por Vaquerizo *et al* (60, 61) se dieron un total de 16 complicaciones, 2 casos de artritis inflamatoria transitoria en el grupo control (4,2%), 7 casos de dolor secundario a la infiltración en la rodilla infiltrada (14,6%) en el grupo control y 7 pacientes que presentaron dolor durante la infiltración en grupo del PRGF-Endoret (14,6%).

IV.2.13. Conclusiones sobre el tratamiento de la OA de rodilla mediante inyección intra-articular de PRP tipo 4B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1XB, P2XB, P3XB (según clasificación DeLong *et al*)

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
<p>La evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de los PRP tipo 4B según la clasificación Mishra <i>et al</i> (ausencia o presencia mínima de leucocitos, concentración de plaquetas menor de 5 veces la concentración plasmática y con activación de las mismas) ó tipos P1XB, P2XB, P3XB (concentración baja, moderada y alta de plaquetas, con activación exógena y sin leucocitos) se basa en 3 estudios con buen nivel de evidencia (nivel 1+/++). La cantidad de pacientes considerados en los estudios publicados alcanza un total de 350 pacientes.</p>	1+/++
<p>Los resultados de estos estudios indican que la inyección intra-articular con este tipo de PRP obtiene efectos clínicos beneficiosos en pacientes con OA leve a moderada.</p>	
<p>Los beneficios clínicos observados son más claros en los pacientes con OA incipiente.</p>	
<p>No está clara la frecuencia y el volumen óptimo de administración dada la variabilidad de las intervenciones analizadas en los diferentes estudios.</p>	
<p>La mayoría de los estudios han analizado los efectos en periodos de 6 meses. Sólo el estudio de Vaquerizo <i>et al</i> analiza los efectos a 12 meses. Serían necesarios más estudios que analizaran la eficacia y seguridad de este tipo de PRP a largo plazo.</p>	
<p>En cuanto a la seguridad, los resultados de los estudios indican que el tratamiento con PRP tipo 4B parece asociarse con mayor dolor inflamación y dolor local que con AH y que con placebo, pero estos efectos adversos son de carácter leve-moderado y autolimitados en el tiempo.</p>	

Tabla 12. Resumen de estudios que analizan PRP 4B o tipos P1XB, P2XB, P3XB (según clasificación DeLong et al)

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Sánchez 2012 (62)	<p>Diseño: ECA aleatorizado, controlado doble ciego multicéntrico.</p> <p>Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad del PRGF-Endore (BTI Biotechnology Institute) PRP 4B según clasificación Mishra.</p> <p>Periodo de realización: 18/01/2008 - 12/11/2009 reclutamiento, 13/09/2010 fin estudio.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 79 PRGF y 74 con hialurónico.</p> <p>Características de los participantes: Inicialmente se seleccionaron 187 pacientes en el estudio, entre 41 y 74 años con OA de rodilla diagnosticada según criterios de American College of Rheumatology. 23 con confirmación radiográfica.</p>	<p>Intervención grupo experimental: 3 inyecciones/semana. 36 ml de sangre periférica extraída en 4 tubos con citrato de sodio 3,8% como anticoagulante. Se centrifugó a 580 g durante 8 minutos a temperatura ambiente con centrifugadora de sistema de BTI Biotechnology Institute. Se pipetearon sólo los 2 ml de PRP restante por encima de la serie roja. Todas estas fracciones de 2 ml se pusieron juntas en un sólo tubo (total 8 ml), donde se añadieron 400 ml de cloruro de calcio.</p> <p>Intervención grupo control: 3 inyecciones semanalmente. HA (Esriflexxa; Copenhagen, Denmark)</p> <p>Periodo de seguimiento: 1, 2, 6 meses.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 10 grupo PRGF y 13 grupo AH.</p>	<p>Variable disminución del dolor de al menos 50% (WOMAC); 14,1% (0,5-27,8) p=0,044.</p> <p>% pacientes respondedores según OMERAT-OSAR8 [n°] grupo PRGF 47 (52,8), grupo HA 43 (49,4) diferencia media 3,4 (1,4-18,1) p=0,65320.</p> <p>% de disminución en la puntuación de dolor WOMAC [n (%)] grupo PRGF 51 (57,3) grupo PRGF 46 (52,9) diferencia media 5,2 (10,3-19,1) p=0,555.</p> <p>Lequesne índice</p> <p>% cambio de base grupo PRGF 43,9 +/-34,6 grupo HA 40,2 +/-39,4 diferencia media 3,7 (8,1-15,5) p=0,534.</p> <p>Final del seguimiento grupo PRGF 5,2 +/-3,4 grupo HA 5,4 +/-3,3 diferencia media 0,2 (0,9-1,3) p=0,714.</p> <p>Consumo acetaminofén [mediana (rango)] (g/d) grupo PRGF 0,1 (2,0) grupo HA 0,1 (2,3) p=0,853.</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>50 eventos adversos en 179 pacientes (26 en el grupo en tratamiento con PRGF-Endoret y 24 en el grupo con AH; p=0,8111). Todos los eventos adversos fueron de carácter leve y transitorio (48 horas).</p>	<p>Los autores concluyen que PRGF demostró resultados superiores a corto plazo en comparación con HA en un ensayo controlado aleatorio, con un perfil de seguridad comparable, en el alivio de síntomas en la OA de rodilla leve a moderada.</p>	<p>PRGF es superior que HA en la disminución del dolor al 50% aunque no está clara para el resto de las variables de eficacia.</p> <p>No se constata como limitación del estudio el tamaño muestral que no se ajusta a cálculo previo (110 pacientes en cada grupo).</p> <p>No está bien resuelta la declaración de conflicto de intereses.</p>	Alta/Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Sánchez 2009(61)	<p>Diseño: Cohortes retrospectivo.</p> <p>Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad del PRGF-Endore (BTI Biotechnology Institute) PRP 4B.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 30 PRGF y 30 ácido hialurónico.</p> <p>Características de los participantes: Ácido hialurónico/ PRP: edad 60,90 ± 8,63; 63,53 ± 8,91 porcentaje femenino 60; 66 IMC (kg/m²) 27,76 ± 4,87; 29,95 ± 5,01. Ahlbäck grado (n) me I 9; II 10; III 2; 2 IV 9; 9. WOMAC dolor 6,27 ± 6,57; 8,40 ± 6,10. Rigidez 3,20 ± 3,07; 3,63 ± 2,90. Función física 22,87 ± 24,50; 26,43 ± 22,33. Global 32,33 ± 34,13; 38,47 ± 31,33.</p>	<p>Intervención grupo experimental: 6-8 cc de PRGF activado intra-articular.</p> <p>Intervención grupo control: Inyección intra-articular con 2 cc de HA (Arthrum H 2%, farmacéutica de LCA, Charrres Francia).</p>	<p>Significativo cambio desde el inicio en la subescala del dolor WOMAC en el grupo de tratamiento con PRGF, p = 0,004.</p> <p>Las tasas de éxito observadas en la semana 5 para la subescala del dolor alcanzaron 33,3% para el grupo del PRGF y 10% Ácido hialurónico.</p> <p>Los cambios desde el inicio en la subescala de función física y WOMAC general también se asociaron con la modalidad de tratamiento, p = 0,043 y p = 0,010 respectivamente.</p>	<p>Aunque estos resultados preliminares requieren confirmación con ensayos clínicos, proporcionan información útil sobre la seguridad de este nuevo procedimiento y abre nuevas perspectivas en el tratamiento de las enfermedades articulares.</p>		Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Patel 2013 (43)	<p>Objetivos: ECA controlado aleatorizado 3 grupos (1 o 2 inyecciones PRP vs placebo).</p> <p>Diseño: Evaluar el papel de PRP en las primeras etapas de OA de rodilla.</p>	<p>Número de participantes / grupo: Grupo A (inyección de PRP solo; n=27) Grupo B (2 inyecciones de PRP; n=25) Grupo C (inyección de solución salina; n=23).</p> <p>Características de los participantes: Edad, media \pm SD (rango), años Grupo A 53,11 \pm 11,55 (33-80) Grupo B 51,64 \pm 9,22 (34-70) Grupo C 53,65 \pm 8,17, 762 (67-70).</p> <p>Sexo, M/F, Grupo A 11:16 Grupo B 5:20 Grupo C 6:17 p=0,239.</p> <p>BMI, media \pm SD (rango) Grupo A 26,28 \pm 3,23 (18,1-31,9) Grupo B 25,81 \pm 3,31 (19,7-30,2) Grupo C 26,21 \pm 2,83 (21,6-32,2) p=0,846.</p> <p>Ahlfback grado, n grado 1 37/36/25, grado 2 11/10/18, grado 3 2/2/3.</p> <p>Puntuación WOMAC, media \pm SD: Dolor 10,17 \pm 3,82/10,62 \pm 3,73/ 9,04 \pm 3,73, p=0,113.</p> <p>Rigidez 3,06 \pm 2,08/ 3,5 \pm 2,09/ 2,70 \pm 2,02, p=0,64.</p> <p>Función física 36,12 \pm 13,08/ 39,10 \pm 11,34/ 38,80 \pm 12,44; p=0,111; Total 49,56 \pm 17,83/ 53,20 \pm 16,18/ 45,54 \pm 17,29 p=0,094.</p> <p>Puntuación de VAS, media \pm SD 4,56 \pm 0,61/ 4,64 \pm 4,57/ 0,56 \pm 0,62 p=0,746.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Recuento de leucocitos totales =0 en el PRP (tipo 4B). Recuento promedio de plaquetas: 310,14 x 10³/ml y promedio de plaquetas inyectada por la rodilla 238,56 x 10³.</p> <p>Intervención grupo control: 1 inyección de suero salino.</p> <p>Periodo de seguimiento: 6 meses.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Si.</p>	<p>Magnitud del efecto (+ intervalos de confianza / valor p): Mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros WOMAC en grupos A y B a las 2 a 3 semanas y 6 meses; con leve empeoramiento en los 6 meses de seguimiento.</p> <p>La media WOMAC puntuaciones (dolor, rigidez, función física y puntuación total) para el grupo al inicio del estudio fueron 10,18/ 3,12/ 36,56/ 49,86 respectivamente. La evaluación final fueron 5,00/ 2,10/ 20,08/ 27,18 respectivamente, mostrando una mejoría significativa.</p> <p>Mejoría similar fue observada en el grupo B (WOMAC puntuaciones al inicio promedio: 10,62/ 3,50/ 39,10/ 53,20, respectivamente; las puntuaciones WOMAC al final seguimiento promedio: 6,18/ 1,88/ 22,40/ 30,48, respectivamente).</p> <p>En el grupo C, las puntuaciones medias de WOMAC deterioraron desde el inicio (9,04/ 2,70/ 33,80/ 45,54, respectivamente) para la evaluación final (10,87/ 2,76/ 39,46/ 53,09, respectivamente).</p> <p>Los tres grupos fueron comparados entre sí, y no se observó mejoría en el grupo C en comparación con los grupos A y B (p=0,001).</p> <p>No hubo diferencias entre los grupos A y B, y no hubo influencia de la edad, sexo, peso o índice de masa corporal en el resultado.</p> <p>Pacientes con Ahlfback grado 1 con mejores resultados que grado 2.</p> <p>Efectos adversos: Complicaciones leves como náuseas y mareos, de corta duración, en 6 pacientes (22,2%) en el grupo A y 11 pacientes (44%) en el grupo B.</p>	<p>Los resultados apoyan la efectividad a corto plazo de la inyección de PRP sobre placebo para aliviar el dolor y rigidez y mejora las funciones de la rodilla en principio OA de la rodilla.</p> <p>Hay más beneficios en OA temprana, una dosis única de PRP es tan efectiva como una dosis doble.</p> <p>El efecto tiende a desaparecer con el tiempo, dejando abierta la opción de inyecciones sucesivas durante varios meses como un potencial régimen terapéutico futuro.</p>	<p>No está bien resuelta la declaración de conflicto de intereses.</p>	Alta/Media

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Wang-Saegusa 2011 (64)	<p>Estudio no aleatorizado, prospectivo, longitudinal.</p> <p>Evaluar la efectividad de un ciclo de tres inyecciones intraarticulares de PRGF autólogo, 1 cada 2 semanas, en pacientes con OA de la rodilla y los síntomas clínicos durante al menos 3 meses. El periodo de seguimiento fue de 6 meses.</p>	<p>261 pacientes, 109 mujeres y 152 hombres; promedio edad 48,39 (SD 16,65), con OA en una o ambas rodillas, clasificados como Outerbridge grados clasificados por la proyección de imagen de resonancia magnética.</p>	<p>3 inyecciones intraarticulares de PRGF autólogo cada 2 semanas; en pacientes con OA de la rodilla y los síntomas clínicos durante al menos 3 meses.</p>	<p>La puntuación de VAS para el dolor 4,86 pretratamiento y seguimiento 3,32 ($p < 0,0001$). Mejoría en 73,4% de los pacientes. SF-36 basales fueron 51,94 para el dominio de salud mental y 38,87 para el dominio de salud física. Resultados de seguimiento fueron 52,85 para el dominio de salud mental ($p = 0,096$) y 42,28 para el dominio de salud física. Se logró una mejora en 52% de los pacientes en el dominio mental y 64,6% de los pacientes en el dominio físico.</p>	<p>La infiltración intra-articular del PRGF autólogo en pacientes con OA de rodilla tiene local, efectivos y temporales para reducir el dolor y restaurar la función, sin provocar efectos adversos locales o sistémicos.</p>	<p>No está bien resuelta la declaración de conflicto de intereses.</p>	<p>Media</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS	CALIDAD DE LA EVIDENCIA
Vaquero 2013 (61)	<p>Diseño: Ensayo clínico aleatorizado.</p> <p>Objetivos: Valorar la efectividad del PRGF-Endoret frente a Ácido hialurónico (Durolane) en la artrosis de rodilla.</p> <p>Periodo de realización: Agosto y diciembre de 2011.</p>	<p>Número de participantes / grupo: 48 grupo intervención, 48 grupo control.</p> <p>Características de los participantes: La edad media 63,61, DS 7,24 años.</p> <p>Distribución por sexos: hombres 39,6% y mujeres 60,4%.</p> <p>La situación laboral previa es la única variable analizada en la que existían diferencias significativas entre ambos grupos.</p>	<p>Intervención grupo experimental: Grupo de estudio: PRGF-EndoretR. Los pacientes reciben un ciclo de tres infiltraciones intraarticulares de PRGF cada 2 semanas.</p> <p>Extracción de sangre: el volumen de sangre varía según el número de rodillas a infiltrar. 36cc en caso de una rodilla y 54cc aproximadamente si son dos rodillas a tratar. Se recoge en sistemas estériles con tampón de Citrato Sódico para evitar hemólisis. - Centrifugado de la muestra: 8 minutos a 580g. Aspirado de la parte más rica en factores evitando aspirar los leucocitos.</p> <p>Intervención grupo control: Una única infiltración de Ácido Hialurónico. AH Durolane R (Smith and Nephew, USA).</p> <p>Periodo de seguimiento: 24 y 48 semanas.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: 6 pacientes en el grupo Control.</p>	<p>Magnitud del efecto (+/- intervalos de confianza / valor p): WOMAC: los pacientes tratados con PRGF-EndoretR mejoraron un 39,94% respecto al grupo control (p<0,001).</p> <p>ESCALA LEQUESNE: grupo PRGF-Endoret, mejoría absoluta del 20,5% respecto a su nivel previo al inicio del estudio y del 22,88% si comparamos la puntuación final con respecto al grupo control, en ambos casos a los 6 meses de seguimiento, (p<0,001).</p> <p>SF-36: diferencias estadísticamente significativas para el área de Estado Funcional (p< 0,001), con una magnitud de 7,67 puntos a favor del tratamiento con PRGF-Endoret; no se han encontrado diferencias entre ambos grupos para el Bienestar Emocional.</p> <p>OMERACT- OARSI: el porcentaje de respuesta en las diferentes dimensiones de la escala WOMAC es superior al 40% en el grupo de PRGF-Endoret. Las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas a los 6 meses de seguimiento (p<0,001).</p> <p>Efectos adversos: En total 16. En el grupo control 2 casos de artritis inflamatoria transitoria (4,2%) que se resolvieron favorablemente con reposo, la administración de paracetamol y aplicación de frío, en 48 horas y 7 casos de dolor secundario a la infiltración en la rodilla infiltrada (14,6%). En el grupo del PRGF-Endoret 7 pacientes (14,6%) presentaron dolor durante la infiltración. Ningún paciente presentó complicaciones durante el seguimiento clínico.</p>	<p>El Plasma rico en Factores de crecimiento mejora la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes en un 40% respecto a su situación basal previa al tratamiento, y en el 20% en comparación con el tratamiento mediante viscosuplementación con AH de alto peso molecular tras 6 meses de seguimiento clínico.</p>	<p>Posible ausencia de enmascaramiento real ya que la forma de administrar la intervención a estudio y la intervención control es totalmente diferente. Esta limitación no se ha tenido en cuenta a la hora de considerar una posible sobrestimación del efecto dado que las variables de resultado utilizadas son subjetivas.</p> <p>No hay comparación frente a placebo.</p>	Media

IV.2.14. Comparación de dos tipos de PRP: tipo 2B vs 4B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1XA, P2XA, P3XA vs P1XB, P2XB, P3XB (según clasificación DeLong *et al*)

IV.2.14.1. Resultados de eficacia y efectividad

Se ha encontrado un único estudio prospectivo (18) que compara los efectos de la administración intra-articular de dos tipos de PRP.

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
<p>Un estudio observacional prospectivo (18) estudió 144 pacientes con OA crónica confirmada por radiografía o RM) que presentaban OA grados 0 a 4 según la clasificación KL. Por un lado, 72 de estos pacientes recibieron 3 inyecciones intra-articulares con 5 ml de PRP tipo 4B (PRGF-Endoret) cada 21 días mientras que por otro lado, 72 pacientes recibieron con la misma frecuencia 3 inyecciones intra-articulares de 5 ml de PRP tipo 2B (según clasificación de Mishra <i>et al</i>).</p> <p>Estos pacientes fueron valorados prospectivamente a los 2, 6, 12 meses tras el comienzo del tratamiento mediante las escalas IKDC, EQ-VAS y la escala Tegner. Ambos grupos presentaron mejoría clínica significativa en todas las variables analizadas y en todas las valoraciones realizadas con respecto a la situación basal. Durante el seguimiento no se demostraron diferencias significativas en IKDC, EQ-VAS o escala de Tegner entre ellos. al comparar ambos grupos. Tampoco se registraron diferencias en relación al nivel de satisfacción de los pacientes (76,4% en el grupo PRP 4B y 80,6% en el grupo con PRP 2B), ni en el nivel de mejoría clínica: 59 pacientes mejoraron a los 12 meses en el grupo PRP tipo 4B (18 mejoría moderada, 36 mejoría importante, 5 recuperación completa) y 56 pacientes mejoraron en el grupo PRP tipo 2B (19 moderadamente, 32 presentaron una mejoría importante y 5 presentaron una recuperación completa).</p>	2

IV.2.14.2. Resultados de seguridad

El grupo con PRP tipo 2B presentó un número significativamente mayor de eventos adversos menores que el grupo con PRP tipo 4B, como dolor ($p=0,0005$) e inflamación ($p=0,003$).

IV.2.15. Conclusiones sobre la comparación de dos tipos de PRP: tipo 2B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1XA, P2XA, P3XA, (según clasificación DeLong *et al*) vs. 4B (según clasificación Mishra *et al*) ó tipos P1XB, P2XB, P3XB (según clasificación DeLong *et al*)

Resumen de la evidencia	Nivel de evidencia
Un único estudio compara la efectividad de los PRP tipo 2B y 4B no encontrando diferencias significativas entre ambos tipos de intervención.	2
En cuanto a la seguridad, el tratamiento con PRP tipo 2B se asocia más frecuentemente con la aparición de dolor e inflamación después del tratamiento que el PRP tipo 4B.	

Tabla 13. Resumen de estudios que comparan diferentes PRP

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN COMPARACIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Filardo 2012 (18)	<p>Estudio observacional prospectivo.</p> <p>Comparar la seguridad y la eficacia de dos enfoques diferentes de métodos de producción de PRP como tratamiento de inyección intraarticular para lesiones degenerativas de cartilago de la rodilla y la osteoartritis (OA).</p>	<p>144 pacientes sintomáticos afectados por lesiones degenerativas del cartilago y OA.</p>	<p>72 pacientes fueron tratados con 3 inyecciones de concentrado de giro procedimiento (PRP tipo 4B), los otros 72 con 3 inyecciones de PRP tipo 2B obtenido con un enfoque de doble giro. Los pacientes fueron evaluados prospectivamente en la inscripción y en 2, 6 y de seguimiento 12 meses con el IKDC, EQ-VAS y Tegner; también se registraron eventos adversos y la satisfacción del paciente.</p>	<p>Ambos grupos de tratamiento presentan una mejoría estadísticamente significativa en todos los resultados evaluados en todos los tiempos de seguimiento. Se obtienen mejores resultados en ambos grupos de pacientes más jóvenes con un menor grado de degeneración del cartilago.</p> <p>El analisis comparativo demostró mejoras similares con los dos procedimientos: en particular, la evaluación subjetiva IKDC aumento de 45,0 10,1 a 59,0 ± 16,2; 61,3 ± 16,3 y 61,6 ± 16,2 a 2, 6 y 12 meses en el grupo del SCLP; y de 42,1 ± 13,5 a 60,8 ± 16,6, 62,5 ± 19,9 y 59,9 ± 20,0 a 2, 6 y 12 meses en el PRP grupo, respectivamente.</p> <p>En relación con acontecimientos adversos, más hinchazón (P = 0,03) y reacción del dolor (P = 0,005), fueron encontrados después de inyecciones de PRP.</p>	<p>Aunque las inyecciones de PRP producción más dolor y la hinchazón de la reacción respecto al producido por el PRP tipo 4B, resultados similares fueron encontrados en los tiempos de seguimiento, con una mejoría clinica significativa con respecto al nivel basal. Se obtienen mejores resultados en pacientes jóvenes con un bajo grado de degeneración del cartilago.</p>	

IV.3. Resultados sobre regulación del uso de los PRP en España

Con fecha 23 de mayo de 2013 se ha publicado un informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de PRP (INFORME/V1/23052013) (1) en el que se establece las siguientes pautas:

Atendiendo a la composición del PRP, el mecanismo de acción postulado así como a sus fines o indicaciones, **cabe considerar la aplicación del PRP como un medicamento de uso humano.**

Sin embargo, siendo un medicamento de uso humano, no cabe considerarlo como un medicamento de producción industrial. Tampoco cabe considerarlo como un medicamento de terapia avanzada de acuerdo con la definición dada por el Reglamento (CE) n° 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada.

La Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, establece, en su artículo 5, que los Estados miembros podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con vistas a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de dicha Directiva a los medicamentos elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera, por lo tanto, que “el PRP es un medicamento de uso humano que se puede utilizar al amparo del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, y las disposiciones legales que transponen dicha Directiva en nuestro país”.

IV.3.1. Plasma rico en plaquetas como medicamento de uso humano

En este informe se definen algunos aspectos que son de aplicación directa una vez establecida la condición de medicamento de uso humano:

- El uso del PRP **debe hacerse siempre sujeto a prescripción de médicos, odontólogos o podólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, no siendo susceptible de ser prescrito por otro tipo de profesionales sanitarios o no sanitarios.**

- Cabe considerarlo como un **medicamento de dispensación bajo prescripción médica restringida**, de utilización reservada a determinados medios especializados que, en todo caso, deberán contar con la autorización de las autoridades competentes en materia de inspección.
- Queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.

IV.3.2. Garantías exigibles para la utilización del plasma rico en plaquetas en España

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios no considera necesaria una autorización caso por caso, pero en este documento se marcan las garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección.

IV.3.2.1. Garantías de calidad

Como se ha comentado anteriormente, existen diferentes modalidades de producción de PRP y es necesario establecer qué garantías mínimas de calidad en la producción, ajustadas al riesgo, le son de aplicación. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y las comunidades autónomas establecerán criterios comunes al respecto. En todo caso, y en todas ellas, el facultativo prescriptor será el responsable de garantizar su cumplimiento (aunque el procesado y la obtención sea realizada por un tercero).

En principio, en el caso de los métodos de obtención de PRP de forma manual con “técnica abierta”, el método empleado deberá ser evaluado desde el punto de vista de calidad; se deberá solicitar una inspección a la autoridad competente, la cual deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea.

En el caso de los métodos de obtención de PRP mediante *kits* desechables con “técnica cerrada”, el método empleado deberá seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial, no siendo necesaria la obtención de un certificado de adecuación de las instalaciones y de las actividades de preparación efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea. El *kit* empleado deberá

disponer de marcado CE otorgado para dicho uso. La inspección por parte de las autoridades competentes se realizará en los casos en los que se estime oportuno.

IV.3.2.2. Garantías de eficacia

Los campos en los que se ha aplicado el PRP son amplios, abarcando usos en odontología y cirugía máxilofacial, traumatología, medicina deportiva y reumatología, cirugía plástica, medicina estética, oftalmología, cirugía vascular, neurocirugía, otorrinolaringología, urología, quemados, dermatología o cirugía torácica. Hay que ser conscientes, sin embargo, que en pocas de estas indicaciones se han realizado suficientes ensayos clínicos de buena calidad como para poder extraer conclusiones. No obstante, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con expertos y las principales sociedades científicas afectadas, establecerá un listado de aplicaciones sobre las que existe evidencia de un balance beneficio riesgo favorable al uso de cada PRP, en el marco de las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad, y aquellas en las que será necesario realizar los correspondientes ensayos clínicos para aceptar dicho uso. Dicho listado será público y establecerá aquellas condiciones en las que exista suficiente evidencia como para recomendar el tratamiento en uno o varios tipos de PRP, aquellas en las que se haya demostrado que el beneficio/riesgo es negativo en las que se establecerá una recomendación de no uso, y aquellas en las que sean necesarias mayores evidencias. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios anima a los investigadores a realizar ensayos clínicos adecuadamente diseñados para establecer niveles de evidencia adecuados en cada una de las patologías y tipos de PRP.

IV.3.2.3. Garantías de trazabilidad

Aun cuando se trate de productos derivados de la sangre, del plasma y el resto de sustancias de origen humano pero de carácter autólogo, el médico prescriptor deberá adoptar las medidas precisas de control, vigilancia y trazabilidad que impidan la transmisión de enfermedades infecciosas.

En el Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión (67). El Anexo V de este real decreto, sobre requisitos de calidad de la sangre y los componentes sanguíneos, ha sido modificado en la Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio (68).

En la Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos (69). Mediante esta disposición se incorpora al ordenamiento jurídico interno la Directiva 2005/61/CE de la Comisión, de 30 de septiembre de 2005.

En este sentido, se le aplicará el Capítulo V sobre donación autóloga y autotransfusión del Real Decreto 1088/2005, en lo que corresponda.

Quedarán excluidas de la utilización de estos procedimientos las personas pertenecientes al grupo que se describe en el Anexo II, punto C, del Real Decreto 1088/2005, donde constan los criterios de exclusión permanente y temporal.

En cada donación deberán realizarse las pruebas analíticas que se indican en el Anexo III del Real Decreto 1088/2005, como requisitos de verificación para las donaciones de sangre total y componentes sanguíneos. Estas pruebas analíticas no deberán seguir de modo obligado las normas de correcta fabricación de medicamentos, siendo suficientes las normas habituales de los laboratorios de hematología y/o análisis clínicos.

Los criterios de interpretación de las pruebas de detección de agentes infecciosos en las donaciones tendrán en cuenta lo contemplado en el Anexo IV del antes mencionado Real Decreto 1088/2005.

La aplicación del PRP fuera de las condiciones establecidas en este documento sólo se podrá realizar en el contexto de un ensayo clínico autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o como tratamiento individual autorizado por parte de la Agencia como uso compasivo, para lo cual deberán presentar la solicitud correspondiente debidamente justificada, sobre la base de un análisis individual beneficio/riesgo.

IV.3.2.4. Garantías de farmacovigilancia

De acuerdo con el artículo 53.2 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos. Dada la consideración de medicamento que tiene el PRP, esta obligación es extensiva a este tipo de productos.

La notificación seguirá los cauces establecidos para cualquier otro tipo de medicamento, recordando a los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas. Todas las sospechas de reac-

ciones adversas atribuidas al medicamento serán notificadas a través de la tarjeta amarilla a los Centros de Farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma.

Para mayor información sobre notificación de reacciones adversas, se puede consultar la web de la Agencia:

<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/notificacion-SRA.pdf>

IV.3.2.5. Garantías de información

El uso de cualquier medicamento está sujeto a la demostración de calidad, seguridad y eficacia. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios traslada la información necesaria a usuarios y profesionales a través de la ficha técnica y el prospecto del producto.

Aunque los productos como el PRP no disponen de una ficha técnica autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, el paciente debe recibir antes de su uso una información mínima que le garantice que se cumple con los requisitos de calidad, los aspectos conocidos sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, así como las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada. La Agencia, junto con las sociedades científicas implicadas, establecerá y publicará los criterios mínimos de información en cada una de las indicaciones y PRP revisados, tal y como se indica en el apartado de “garantías de eficacia”. Será responsabilidad del médico prescriptor garantizar que esta información mínima sea recibida por el paciente que se va a someter a un tratamiento con PRP.

IV.3.2.6. Cumplimiento de los requisitos mencionados

El prescriptor será responsable de la elección del PRP en el marco de las diferentes alternativas terapéuticas para la patología en concreto de que se trate, así como del cumplimiento de los requisitos expuestos anteriormente.

V. Discusión

La inyección intra-articular de PRP para el tratamiento de la artrosis de rodilla presenta algunas características a tener en cuenta a la hora de planear su evaluación.

Los denominados de forma genérica PRP incluyen una serie de preparados con una importante heterogeneidad.

Por un lado está la heterogeneidad derivada de los diferentes sistemas de producción. Existen en la actualidad más de 20 sistemas de preparación de PRP en el mercado que producen diferentes tipos de PRP lo que probablemente da lugar a efectos biológicos diferentes. De hecho la nomenclatura es también variable, encontrando en las referencias que denominan a este tipo de productos nombres como concentrados de plaquetas, plasma plaquetario, preparación rica en factores de crecimiento, colágeno PRP, matriz de fibrina rica en plaquetas o compuesto de colágeno plaquetario. En un intento de homogeneizar en lo posible las intervenciones a evaluar se ha analizado de forma agrupada en función de sus características siguiendo las clasificaciones propuestas por Mishra *et al* y por DeLong *et al* (sistema de clasificación PAW). Ambos métodos se basan en la clasificación de los PRP en función de su concentración de leucocitos y de plaquetas, así como de la activación de las mismas, aunque que el sistema PAW considera también la concentración de neutrófilos para la categorización.

Por otro lado, existe heterogeneidad derivada de los métodos de recolección, de preparación, la forma de administración (volumen, nº inyecciones, intervalo entre inyecciones), así como las características de los pacientes y las fases de la enfermedad estudiadas lo que podría influir en los resultados sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la intervención.

Además, otro factor a tener en cuenta es la variabilidad intra-donante en la producción de PRP considerando que podrían influir muchos factores como la hidratación, la lipemia, los ritmos circadianos y las condiciones de extracción sanguínea, lo que dificulta la reproducibilidad del proceso.

Por último, hay que considerar que algunos procedimientos de laboratorio como la aglutinación de plaquetas, el almacenamiento de la muestra, el cizallamiento durante la manipulación del plasma pueden comprometer el recuento de las plaquetas y las determinaciones ELISA haciendo difícil la interpretación de los resultados.

Esta importante heterogeneidad dificulta la valoración de los efectos de los PRP, por lo que interesa por tanto la clasificación de los PRP en función de sus características para lograr una mejor comprensión de los efectos derivados de su utilización terapéutica.

Un análisis de la evidencia disponible para cada tipo de PRP revela una falta de información suficiente sobre la mayor parte de tipos de PRP. Sólo en el caso de los PRP tipo 4B se han encontrado 3 ECA para poder considerar los efectos en los pacientes con artrosis de rodilla leve a moderada. Los ECA que han analizado los efectos de estas intervenciones han encontrado, en general, resultados favorables a la intervención especialmente en cuanto a la disminución del dolor se refiere. Sin embargo, para poder hacer recomendaciones firmes al respecto aún así faltan datos sobre la comparación de los efectos de PRP frente a placebo, sobre su efecto a largo plazo y sobre la comparación de los PRP frente a un mismo tipo de comparador.

Limitaciones del estudio

Existe una amplia variabilidad en las concentraciones obtenidas de factores de crecimiento, en función del sistema elegido. El análisis de los resultados clínicos obtenidos para cada tipo de PRP se deriva de un intento de definir lo mejor posible las intervenciones a analizar. Sin embargo, la clasificación en base a la concentración celular de los preparados plasmáticos no garantiza que la concentración de factores de crecimiento sea similar.

Por otro lado, la variabilidad biológica propia de cada individuo determina que la composición de los preparados sea diferente, lo que contribuye a que no existan absolutas garantías de que este el efecto clínico sea semejante en todos los casos.

Con el fin de dar una mayor coherencia a la comparación de las intervenciones a analizar, en esta revisión no se han incluido aquellos estudios que comparan la efectividad y seguridad de la aplicación intra-articular de PRP frente al tratamiento quirúrgico. Aunque los estudios encontrados indican un mayor efecto de los PRP en los casos de OA menos avanzados, es posible que en determinados pacientes con OA avanzada se plantee la disyuntiva de aplicar PRP intra-articular como alternativa a la cirugía. Esta revisión no incluye evidencia que apoye a la toma de decisiones en relación a estos casos concretos.

Los estudios publicados utilizan cada uno diferentes AH como grupo control, presentan disparidad en el protocolo utilizado y los periodos entre administraciones son dispares, por lo que es posible cuestionar los resultados según la clase de AH.

VI. Conclusiones generales

- Sobre la eficacia y efectividad de la inyección intra-articular de PRP para el tratamiento de la OA de rodilla

El análisis de la evidencia disponible sobre los diferentes tipos de PRP permite observar que la mayor parte de los estudios publicados se concentran en dos tipos de PRP principalmente: PRP tipo 2A y tipo 4B. Los estudios controlados que han analizado estas intervenciones en el tratamiento de la OA de rodilla han obtenido, en general, resultados favorables frente a la inyección intra-articular de AH, siendo la evidencia más contundente para el PRP tipo 4B. Esta evidencia permite considerar los PRP como una intervención terapéutica de gran potencial para el tratamiento de la OA de rodilla. Sin embargo, el conocimiento actual no permite recomendar firmemente su inclusión en la cartera básica de prestaciones sanitarias hasta que se determinen aspectos aún desconocidos e importantes para su protocolización, como son: la dosis más eficaz, el volumen óptimo de PRP a inyectar, el número de inyecciones y el intervalo entre las mismas.

- Sobre la seguridad de la inyección intra-articular de PRP para el tratamiento de la OA de rodilla

El tratamiento intra-articular de PRP podría asociarse a la aparición de inflamación local tras la administración y al dolor local de carácter leve-moderado y autolimitado en el tiempo. Sin embargo, los ensayos clínicos no arrojan datos sobre la seguridad de estas terapias a largo plazo ni usados con tandas repetidas de infiltraciones en la misma persona.

- Sobre la condiciones de uso de la inyección intra-articular de PRP para el tratamiento de la OA de rodilla
 - La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios considera que “el PRP es un medicamento de uso humano que se puede utilizar al amparo del artículo 5 de la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, y las disposiciones legales que transponen dicha Directiva en nuestro país”.

- El uso del PRP debe hacerse siempre sujeto a prescripción de médicos, odontólogos o podólogos, en el ámbito de sus competencias respectivas, no siendo susceptible de ser prescrito por otro tipo de profesionales sanitarios o no sanitarios.
- Cabe considerarlo como un medicamento de dispensación bajo prescripción médica restringida, de utilización reservada a determinados medios especializados que, en todo caso, deberán contar con la autorización de las autoridades competentes en materia de inspección.
- Queda prohibida cualquier tipo de publicidad destinada al público en general.

VII. Recomendaciones

La inyección intra-articular con PRP se plantea como una alternativa con alto potencial terapéutico para el tratamiento de la OA de rodilla. Sin embargo, de acuerdo **al estado actual del conocimiento no es posible recomendar firmemente su inclusión en la cartera básica de prestaciones sanitarias** hasta que se verifiquen algunas incógnitas necesarias para su protocolización (dosis más eficaz, volumen óptimo de inyección, número de inyecciones, intervalo entre las mismas). Además, teniendo en cuenta que la OA de rodilla es una patología crónica y de evolución insidiosa, es requisito necesario garantizar su seguridad cuando se utiliza a largo plazo y con infiltraciones repetidas en la misma persona.

Por ello, la recomendación principal es **fomentar la investigación de alta calidad sobre el tratamiento de la OA con PRP** dado que, una vez definidos estos aspectos pendientes de aclaración, podría suponer una alternativa terapéutica de interés con capacidad para retrasar e incluso evitar intervenciones mucho más costosas y traumáticas como la cirugía para tratar la OA de rodilla.

VIII. Referencias

1. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas INFORME/V1/23052013. Fecha de publicación: 23 de mayo de 2013.
2. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Aug; 91(8): 987-96.
3. Andia I, Abate M. Platelet-rich injections for tendinopathy and osteoarthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2012; 7(4):1-16.
4. Andia I, Sánchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:7-22.
5. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004 Jan; 91(1): 4-15.
6. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Padilla S. A biological therapy to osteoarthritis treatment using platelet-rich plasma. *Expert Opin Biol Ther.* 2013 Aug; 13(8):1161-72.
7. Benthien JP, Schwaninger M, Behrens P. We do not have evidence based methods for the treatment of cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Apr; 19(4):543-52.
8. Bijlsma J.W., Berenbaum F, Lfeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet.* 2011;377:2115-2126.
9. Carmona L, R Gabriel R, Ballina FJ, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Proyecto EPISER 2.000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol.* 2001; 28: 18-25.
10. Cervellin M, de Girolamo L, Bait C, Denti M, Volpi P. Autologous platelet-rich plasma gel to reduce donor-site morbidity after patellar tendon graft harvesting for anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized, controlled clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Jan; 20(1):114-20.

11. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, De Biasi G, Ciuffreda M. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012 Dec; 40(12):2822-7.
12. Cheng OT, Souzalnitski D, Vrooman B, Cheng J. Evidence-based knee injections for the management of arthritis. *Pain Med.* 2012 Jun; 13(6):740-53.
13. DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD, M.S. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2012; 28(7):998-1009.
14. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. *Br J Sports Med.* 2010 Dec; 44(15):1072-81.
15. Everts PA, Devilee RJ, Oosterbos CJ, Mahoney CB, Schattenkerk ME, Knape JT et al. Autologous platelet gel and fibrin sealant enhance the efficacy of total knee arthroplasty: improved range of motion, decreased length of stay and a reduced incidence of arthrofibrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007; 15(7):888-94.
16. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A et al Platelet-rich plasma intraarticular knee injection for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19:528–535
17. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A et al. Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012 Nov 23; 13(1): 229.
18. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Oct;20(10):2082-91.
19. Friel NA, Chu CR. The role of ACL injury in the development of post-traumatic knee osteoarthritis. *Clin Sports Med.* 2013;32(1):1-12.
20. Frizziero A, Giannotti E, Ferraro C, Masiero S. Platelet rich plasma intra-articular injections: a new therapeutic strategy for the treatment of knee osteoarthritis in sport rehabilitation. A systematic review. *Sport Sci Health.* 2012; 8:15–22.

21. Gardner DI. The nature and causes of osteoarthritis. *Br Med J.* 1983; 286:418-24.
22. Gardner MJ, Demetrakopoulos D, Klepchick PR, Mooar PA. The efficacy of autologous platelet gel in pain control and blood loss in total knee arthroplasty. An analysis of the haemoglobin, narcotic requirement and range of motion. *Int Orthop.* 2007 Jun; 31(3):309-13.
23. Glynn LE. Primary lesions in osteoarthritis. *Lancet.* 1977; 1:574-5.
24. Gobbi A, Karnatzikos G, Mahajan V, Malchira S. Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. *Sports Health.* 2012 Mar; 4(2):162-72.
25. Gossec L, Dougados M. Intra-articular treatments in osteoarthritis: from the symptomatic to the structure modifying. *Ann Rheum Dis.* 2004 May; 63(5):478-82.
26. Grageda E. Platelet-Rich Plasma and Bone Graft Material: A review and standardized research protocol. *Implant Dentistry.* 2004; 13(4): 301-9.
27. Halpern B, Chaudhury S, Rodeo SA, Hayter C, Bogner E, Potter HG, Nguyen J. Clinical and MRI outcomes after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Clin J Sport Med.* 2013 May; 23(3):238-9.
28. Horstmann WG, Slappendel R, van Hellemond G, Wymenga AW, Jack N, Everts PA. Autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a prospective randomized study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011 Jan; 19(1):115-21.
29. Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2013 Jul; 23(5):573-80.
30. Karas V, Ghodadra N, Kroin E, Cole BJ. Non traditional modification to articular cartilage. *J Knee Surg.* 2012 Mar; 25(1):31-6.
31. Klatt BA, Lopez HL, Segal NA, Chimes GP. Treatment options in knee osteoarthritis: total knee arthroplasty versus platelet-rich plasma. *PM R.* 2011 Apr; 3(4):377-86.
32. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, Russo A, Bondi A et al. Platelet-rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury.* 2009 Jun; 40(6):598-603.

33. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A et al. Platelet-rich plasma: intraarticular knee injections produced favourable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010; 18:472–479.
34. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A et al. Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011; 27(11):1490–1501.
35. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 58: 297-300.
36. Li M, Zhang C, Ai Z, Yuan T, Feng Y, Jia W. Therapeutic effectiveness of intra-knee-articular injection of platelet-rich plasma on knee articular cartilage degeneration. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2011 Oct; 25(10):1192-6.
37. López de Argumedo M, Reviriego E, Andrió E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA N° 2006/02.
38. McDermott I. Meniscal tears, repairs and replacement: their relevance to osteoarthritis of the knee. *Br J Sports Med.* 2011 Apr; 45(4):292-7.
39. Mingo Saluzzi C. Plasma rico en plaquetas en cirugía ortopédica y traumatológica. *Artrosc (B. Aires).* 2007; 14(2):145-151.
40. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports medicine applications of platelet rich plasma. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012; 13(7):1185-1195.
41. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J et al. Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus.* 2012; 10(1):72–77.
42. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci.* 2008 May 1; 13: 3532-48.
43. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A. Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med.* 2013 Feb; 41(2):356-64.

44. Peerbooms JC, de Wolf GS, Colaris JW, Bruijn DJ, Verhaar JA. No positive effect of autologous platelet gel after total knee arthroplasty. *Acta Orthop*. 2009 Oct; 80(5):557-62.
45. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 May; 12(5): 389-99.
46. Redler LH, Thompson SA, Hsu SH, Ahmad CS, Levine WN. Platelet-rich plasma therapy: a systematic literature review and evidence for clinical use. *Phys Sportsmed*. 2011 Feb; 39(1):42-51.
47. Redler LH, Thompson SA, Hsu SH, Ahmad CS, Levine WN. Platelet-rich plasma therapy: a systematic literature review and evidence for clinical use. *Phys Sportsmed*. 2011 Feb; 39(1):42-51. Review. *Rheumatol*. 2013 May; 25(3):310-6.
48. Redler LH, Caldwell JM, Schulz BM, Levine WN. Management of articular cartilage defects of the knee. *Phys Sportsmed*. 2012 Feb; 40(1):20-35.
49. Roby M. Uso intraoperatorio de plasma rico en plaquetas (PRP) en deportistas. *Rev Asoc Argent Traumatol Deporte*. 2011; 18(2):71-75.
50. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010 Dec; 89(12):961-9.
51. Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med*. 2009; 39(5):345-54.
52. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy*. 2012 Aug; 28(8):1070-8.
53. Sánchez M, Albillos J, Angulo F, Santisteban J, Andia I. Platelet-rich plasma muscle and tendon healing. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2012; 22(1):16-24.
54. Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59: 1119.

55. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(11):625–635.
56. Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud. Efectividad, seguridad y coste-efectividad del ácido hialurónico en el tratamiento de la artrosis de rodilla grado 1-2 y artrosis de cadera leve-moderada. Informe de evaluación de tecnologías sanitarias. 20 de abril 2011.
57. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Feb 15; 94(4):298-307.
58. Slater M, Patava J, Kingham K, Mason R. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res*. 1995; 13:655-63.
59. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May; 91(5):411-7.
60. Vaquerizo Garcia, Victor “Tratamiento de la Osteoartritis de Rodilla Mediante la Aplicación de Plasma Rico en Factores de Crecimiento” Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid 2013.
61. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G et al. Comparison of Intra-Articular Injections of Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Versus Durolane Hyaluronic Acid in the Treatment of Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2013;29(10):1635-1643.
62. Walker ER, Boyd RD, Wu DD, Lukoscheck M, Burr DB, Radin EL. Morphologic and morphometric changes in synovial membrane associated with mechanically induced osteoarthrosis. *Arthritis Rheum*. 1991; 34:515-24.
63. Wang Saegusa A. Infiltración de PRGF (PRP) en Osteoartritis de Rodilla. Efecto-Repercusión en la calidad de vida y función física. Máster en Medicina Cosmética y Antienvejecimiento. Universitat Autònoma de Barcelona Tesina 2008.
64. Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Balletbó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011 Mar;131(3):311-7.

65. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Operative Techniques in Orthopedics*. 2012;22(1):33-42.
66. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*. 2004 Apr; 34(4): 665-71.
67. Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Disponible en http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/legislacion/docs/RD_1088-2005.pdf
68. Orden SPI/2101/2011, de 22 de julio, por el que se modifica el Anexo V del Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/07/28/pdfs/BOE-A-2011-12968.pdf>
69. Orden SCO/322/2007, de 9 de febrero, por la que se establecen los requisitos de trazabilidad y de notificación de reacciones y efectos adversos graves de la sangre y de los componentes sanguíneos. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/17/pdfs/A07010-07016.pdf>

IX. Anexos

Anexo IX. 1. Descripción detallada de la metodología

1. Estrategia de búsqueda bibliográfica de Revisiones Sistemáticas

Bases de datos consultadas:

Se utilizaron las siguientes bases de datos para identificar la evidencia disponible.

- 1. PubMed [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine [desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://www.pubmed.gov>.**

Estrategia de búsqueda:

S1 joint diseases[mh] OR arthritis[tiab] OR osteoarthritis[tiab] OR (“connective tissue”[tiab] OR “soft tissue”[tiab] OR joint[tiab] OR joints[tiab] OR ligament*[tiab] OR tendon*[tiab] OR knee[tiab] OR meniscus[tiab] OR patella[tiab]

S2 platelet-rich plasma[mh] OR “autologous platelet concentrate”[tiab] OR “platelet concentrate”[tiab] OR “platelet gel”[tiab] OR “platelet releasate”[tiab] OR “platelet releasates”[tiab] OR “platelet-rich concentrate”[tiab] OR “platelet-rich plasma”[tiab]

S3:S1 AND S2

Resultados:

Se identificaron 80 registros.

- 2. The Cochrane Library [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons. desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013]. Disponible en:<http://www.thecochranelibrary.com>. Requiere suscripción.**

Estrategia de búsqueda:

S1 arthritis OR osteoarthritis OR ((joint OR joints OR ligament* OR tendon* OR ankle OR knee OR meniscus OR patella S2 “platelet-rich” OR “platelet rich” OR “platelet gel”

S3:S1 AND S2

Resultados:

No resultados relevantes.

- 3. National Guideline Clearinghouse (NGC) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), U.S. Department of Health and Human Services. desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013]. Disponible en:<http://www.guideline.gov>.**

Estrategia de búsqueda:

“platelet rich plasma”; “platelet gel”

Resultados:

Sin resultados relevantes.

- Work Loss Data Institute. Knee & leg (acute & chronic). 2011.

- 4. Healthcare Standards (HCS) database [Internet]. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute. Desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013]. Disponible en:<http://hcs.ecri.org/>. Subscription required.**

Estrategia de búsqueda:

“platelet rich plasma”; “autologous blood injection”; platelet

Resultados:

Sin resultados relevantes.

- 5. U.S. Food and Drug Administration (FDA) website [Internet]. Rockville (MD): U.S. Department of Health and Human Services. desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013]. Disponible en:<http://www.fda.gov>.**

Estrategia de búsqueda:

FMF (syringe, piston); JQC (centrifuges [micro, ultra, refrigerated] for clinical use)

Resultados:

Los dispositivos utilizados para la recogida y procesamiento de sangre para crear plasma rico en plaquetas se clasifican bajo los códigos de producto anterior. Hay numerosos espacios para estos códigos. Un listado de estos espacios está disponible en la base de datos del centro para dispositivos y salud radiológica (CDRH) 510 (k).

- 6. Health Devices Alerts (HDA) database [Internet]. Plymouth Meeting (PA): ECRI Institute. desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo**

de 2013]. Disponible en <http://members2.ecri.org/Components/Alerts/Pages/login.aspx?Page=ALERTSEARCH>.

Se requiere suscripción.

Estrategia de búsqueda:

platelet-rich OR “platelet rich” OR “platelet gel”

Resultados:

Sin resultados significativos.

7. Medicare Coverage Database [Internet]. Baltimore (MD): Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013]. Disponible en <http://www.cms.gov/medicarecoverage-database/search/advanced-search.aspx>.

Estrategia de búsqueda:

platelet; platelet rich; blood-derived products

Resultados:

Sin resultados significativos.

8. Selected Web Resources [Internet]. desde 1 de enero de 2006 hasta 22 de mayo de 2013].

- American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS).
 - Boyan BD, Schwartz Z, Patterson T, Muschler G. Clinical use of platelet-rich plasma in orthopaedics. Sep 2007.
 - Pearson L. Platelet-rich plasma: how does it work? 2009 Oct 1.
- Medscape.
 - Lowry F. Platelet-rich plasma shows promise but results vary widely. 2010 Mar 19. Note: requires free registration.
 - California Technology Assessment Forum. Tice JA. Platelet-rich plasma injection for Achilles tendinopathy: a technology assessment. 2010 Dec 30. Note: requires free registration.
 - Walrod BJ. Lateral epicondylitis.

9. Bases de datos de la Plataforma Ovid Technologies: Medline, CINAHL, Embase, Psycinfo, Inspec, Ei Compendex Plus, Biosis, Current Contents. [searched 2013 May 25].

Search Strategy:

S1: platelet-rich plasma.mp. [mp=ti, ot, hw, kw, rw, nm, ab, tn, gn, sy, de, sh, da, df, dg, tx, th, kf, ps, rs, sj, do, dv, po, go, an, ui, ct, tc, id, tm, dm, mf, tt]

S2: knee.mp. [mp=ti, ot, hw, kw, rw, nm, ab, tn, gn, sy, de, sh, da, df, dg, tx, th, kf, ps, rs, sj, do, dv, po, go, an, ui, ct, tc, id, tm, dm, mf, tt]

S3:S1 and S2

S4: osteoarthritis.mp. [mp=ti, t, hw, kw, rw, nm, ab, tn, gn, sy, de, sh, da, df, dg, tx, th, kf, ps, rs, sj, do, dv, po, go, an, ui, ct, tc, id, tm, dm, mf, tt

S5:S3 and S4

S6: remove duplicates from S5

Results:

Se identificaron 215 registros.

10. Otras bases de datos y recursos de [22 de mayo de 2013]:

- INAHTA: se obtuvo un documento relevante
- EUROSCAN: sin resultados relevantes
- ECRI: 1 resultado relevante
- TESEO: 1 resultado relevante
- Registro de ensayos clínicos español: sin resultados relevantes
- Boletín Oficial del Estado: 1 resultado relevante

2. Extracción de datos

Para cada estudio se extrajeron al menos las siguientes variables:

- Nombre del autor principal y año de publicación.
- Diseño experimental del estudio: aleatorización y cegamiento en la asignación a las distintas ramas de tratamiento.
- Número de pacientes incluidos en el estudio: número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento y análisis por intención de tratar.
- Características basales de los pacientes: datos clínicos, edad, sexo, etc.
- Características de las intervenciones del grupo experimental: responsables del programa, frecuencia de las intervenciones; dispositivos tecnológicos empleados, facilidad de uso, etc.
- Características del grupo control.
- Medidas de resultado incluidas en el estudio.
- Principales resultados cuantitativos obtenidos.
- Conclusiones extraídas por los autores del estudio.
- Calidad del estudio.

3. Evaluación de la calidad de los estudios.

Para la evaluación de la calidad de los estudios se empleó el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). Se trata de un instrumento diseñado para trabajar la lectura crítica de distintos tipos de publicaciones, que permite valorar la calidad de la información clasificándola como: alta, media o baja. Este instrumento ha pasado un proceso de revisión externa y validación (37).

Los parámetros tenidos en cuenta para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas fueron los siguientes:

1. Pregunta de investigación: supone la definición clara de la población objeto de estudio, la(s) intervención(es) objeto de estudio, la intervención con la que se compara y las medidas de resultado.
2. Método: a) definición clara de los criterios de inclusión y exclusión de estudios, b) búsqueda bibliográfica exhaustiva y rigurosa, c) evaluación apropiada de la calidad de los estudios incluidos en la revisión, d) exhaustividad, claridad y rigor en la extracción de los datos.
3. Resultados: a) claridad en la presentación de los resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios, b) síntesis apropiada de la evidencia: análisis de los sesgos de publicación y de la heterogeneidad de los estudios, c) resultados clínicos precisos y descripción de la magnitud del efecto.
4. Conclusiones: se tendrá en cuenta si las conclusiones obtenidas en la revisión son apropiadas y útiles, y si éstas se basan en los resultados obtenidos.

A cada uno de estos criterios se le dará uno de los siguientes valores: bien, regular, mal y no aplicable. A la hora de tomar una decisión final sobre la calidad de la revisión sistemática, valorándola como Baja, Media o Alta, se tendrá en cuenta el algoritmo que se presenta a continuación:

Tabla A1.1. Algoritmo de decisión para clasificación la calidad de los estudios en la aplicación FLC 2.0

	Método BIEN	Método REGULAR	Método MAL
Resto Criterios BIEN	Calidad ALTA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios REGULAR	Calidad MEDIA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios MAL	Calidad BAJA	Calidad BAJA	Calidad BAJA

Anexo IX.2. Estudios excluidos y razones de exclusión

Tabla A2.1. Estudios excluidos por no cumplir el criterio definido sobre las características de diseño de los estudios

Revisiones narrativas	Otras patologías	Otras intervenciones	Otros idiomas	Sobre mecanismos de acción
Engelbretsen 2010 (14)	Roby 2011 (49)	Gardner 2007 (22)	Li 2011 (36)	Slater 1995 (58)
Andia 2012 (3)	Kon 2009 (32)	Cheng 2012 (12)		Anitua 2013 (6)
Mingo Saluzzi 2010 (39)	Sheth 2012 (57)	Everts 2007 (15)		
	Sanchez 2012 (53)	Cervellin 2012 (10)		
	Redler 2011 (46)	Peerbooms 2009 (44)		
		Horstmann 2011 (28)		
		Benthien 2011 (7)		

