

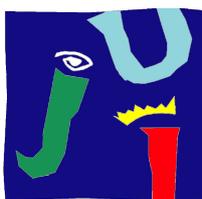
**TRABAJO DE FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

**PLASMA RICO EN PLAQUETAS Y
ARTROSIS DE RODILLA
¿EN QUÉ PUNTO NOS
ENCONTRAMOS
EN LA ACTUALIDAD?**

AUTOR: XAVIER PERIS FUERTES

DIRECTORA: MARTA BALLESTER RAMOS

FECHA DE LECTURA: Marzo 2018



**UNIVERSITAT
JAUME·I**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNIVERSITAT JAUME I**

CASTELLÓN, MARZO 2018

ÍNDICE

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR	3
ABREVIATURAS	4
RESUMEN	5
EXTENDED SUMMARY	6
INTRODUCCIÓN	8
Antecedentes	8
Objetivos	13
Justificación de la revisión	13
METODOLOGÍA	15
Criterios de inclusión y exclusión de los estudios	15
Medidas de resultados	16
Estrategia de búsqueda de artículos	17
Extracción de datos	21
Evaluación de la calidad	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	40
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFÍA	46
ANEXOS	51

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Plasma Rico en Plaquetas y artrosis de rodilla

¿En qué punto nos encontramos en la actualidad?

ALUMNO/A: Xavier Peris Fuertes

DNI: 20853580D

PROFESOR/A TUTOR/A: Marta Ballester Ramos

Fdo (Tutor/a):



COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ABREVIATURAS

ADL: activities of daily living

AH: ácido hialurónico

AINES: Anti Inflamatorios No Esteroideos

COX-2: enzima ciclooxigenasa-2

CS: condroitín sulfato

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EGF: factor de crecimiento epidérmico (del inglés *Epidermal growth factor*)

EQ-VAS: *Euroqol Visual Analogue Scale*

FC: factores de crecimiento (del inglés *growth factors*).

GA: glucosamina

IGF-I: factores de crecimiento insulínico tipo I (del inglés *insulin-like growth factors*)

IKDC: del inglés *International Knee Documentation Committee*

IL: interleucina

IF: interferón

KOOS: del inglés *Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score*

MEC: matriz extracelular

MMP: metaloproteasas

NO: óxido nítrico

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (del inglés *platelet-derived growth factor*)

PRGF: plasma autólogo rico en factores de crecimiento (del inglés *plasma rich in growth factors*)

PRP: plasma rico en plaquetas

rpm.: revoluciones por minuto

RS: revisión sistemática

ROM: rango de movimiento (del inglés *range of movement*)

TGFb: factor de crecimiento transformado tipo beta (del inglés *Transforming growth factor beta*)

TNF: Factor de necrosis tumoral (del inglés *tumor necrosis factor*)

EVA: Escala Visual Analógica (del inglés *VAS Visual Analogue Scale*)

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular (del inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*)

WOMAC: Western Ontario y McMaster Universities Osteoarthritis Index

RESUMEN

Introducción: en la actualidad la artrosis de rodilla es una de las enfermedades con más prevalencia a nivel mundial. Con el fin de mejorar su manejo y tratamiento conservador, recientemente se ha empezado a investigar un tratamiento basado en medicina regenerativa, el Plasma Rico en Plaquetas (PRP). **Objetivos:** la finalidad de esta revisión es evaluar la eficacia de dicho tratamiento en el tiempo, en pacientes con artrosis de rodilla. **Metodología:** la revisión incluye 13 de los últimos ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), reclutados a partir de una búsqueda estructurada de Pubmed y Cochrane. Para la síntesis de los resultados se elaboró una tabla resumen en la que se unificaron las puntuaciones obtenidas en escalas o cuestionarios, que evaluaban el dolor, la función física y la calidad de vida, analizándose además la calidad metodológica de cada publicación. **Resultados:** del total de estudios reclutados, en 11 ensayos se obtuvieron mejores puntuaciones, en los grupos tratados con PRP, comparado con los grupo control, a los 3, 6 y 12 meses post-tratamiento. **Conclusión:** debido a la heterogeneidad de los trabajos incluidos, así como a la existencia de importantes sesgos metodológicos, no se puede concluir de manera evidente que las inyecciones intraarticulares de PRP sean efectivas como tratamiento de la artrosis.

Palabras Clave: Plasma Rico en Plaquetas, artrosis de rodilla, ácido hialurónico

ABSTRACT

Introduction: nowadays, the knee osteoarthritis is one of the diseases with highest prevalence globally. In order to improve its management and conservative treatment, the investigation of a treatment based on regenerative medicine has recently emerged: the Platelet-Rich Plasma (hereafter, PRP). **Objectives:** the aim of this literature review is to evaluate the effectiveness of such treatment in patients with knee osteoarthritis along the time. **Methodology:** the present paper includes 13 of the latest randomized clinical trials (hereafter, RCT), recruited from a structured research of Pubmed and Cochrane. As for the synthesis of the results, a results chart has been created, where the scores achieved are unified in scales or questionnaires, which evaluate the pain, physical function and the quality of life, as well as the quality of the methodology used in each publication. **Results:** out of the total studies recruited, 11 papers achieved higher scores than the groups treated with PRP (in comparison to the control groups), in 3, 6 and 12 months post-treatment. **Conclusion:** Due to the heterogeneity of the papers included, as well as the existence of important methodological bias, it is not possible to evidently conclude that the injections of PRP are effective as osteoarthritis treatment.

Key words: Platelet-Rich Plasma, knee osteoarthritis, hyaluronic acid

EXTENDED SUMMARY

Introduction

The osteoarthritis is a progressive degenerative chronic disease that causes an important handicap as well as morbidity. This is one of the main health problems worldwide due to its high prevalence and associated costs. The prevalence of the knee osteoarthritis in Spain is 10.2% in people older than 50, and 30% in people older than 60. The latest papers published on this field, show that the inflammatory component is crucial in the development of this pathology, abandoning the idea that considered this kind of osteoarthritis as an entirely degenerative disease. In recent years, the treatments based on regenerative medicine have become increasingly important. Nowadays, there are different RCT in which the effectiveness of PRP as treatment for different diseases is studied and compared to different treatments. The knee osteoarthritis has been one of the most studied pathology, due to its prevalence globally, as well as for being the joint affected the most. Consequently, a systematic review of some of the latest ECAs published has been carried out in this paper in order to evaluate the effects of the PRP on this pathology.

Objectives

1. To evaluate the effectiveness and security of the intra-articular injection of PRP as a knee osteoarthritis treatment.
2. To find out the effectiveness of PRP compared to other alternatives of intra-articular treatments.

Methodology

Regarding the methodology used, a research in Pubmed and Cochrane Library of ECAs was carried out, which evaluated the effectiveness and security of the infiltration of PRP compared to other kinds of intra-articular injections. The selection of these articles followed a specific criterion of inclusion or exclusion previously established. Afterwards, a descriptive analysis of the different papers was carried out and presented in a summary chart, consisting of different sub-parts: author; number of patients; loses; kinds of studies and level of demand; objectives; performance and monitoring measures; results; and bias and conclusion. In addition, a methodological assessment of all the ECAs included in the revision was carried out, according to Manual Cochrane 5.1.0., in order to determine the risk of bias in the studies. In order to do so, the measures used were different scales and

questionnaires, such as WOMAC, KOOS or IKDC; in which the pain, physical function, rigidity and quality of life were evaluated.

Results

A total of 1301 patients were studied in the 13 clinical trials selected, which were divided in those that received PRP (a total of 646), and those that received other intra-articular treatments (a total of 655 patients). Regarding the control groups, they received Hyaluronic Acid (hereafter, HA), saline placebo, ozone, and corticosteroids. The follow-up period was different in each trial, nonetheless, the average time in every trial ranged from 3 to 12 months. In addition, the evaluation of risk of bias was also carried out, in which 5 ECAs obtained a moderate risk, and the 8 remaining obtained a high risk. All the trials, excepting 2 of them, showed significative differences in the results' measurements between the group treated with PRP, the one treated with HA, and the control group. Regarding the WOMAC scale, evaluated over 3, 6 or 12 months, better scores in the PRP groups were found, as compared to the control group. In the IKDC and KOOS scales, just 2 clinical trials showed differences in support of the PRP. Finally, regarding the Lequesne Index, just one article showed better scores in the group receiving PRP.

Conclusions and discussion

In the short-term, the intra-articular injections of PRP are generally effective as an alternative treatment in the knee arthritis, in terms of pain relief, improvement in physical function, and quality of life. In comparison to other injections as saline, HA, ozone and corticosteroids; in the first 12 months, there also exist differences in support of PRP in the WOMAC results' measurements. However, due to the limitations found in each trial, the results obtained are challenged. Such limitations include the risk of bias in each trial, the heterogeneity of the patients' characteristics, the different protocols used regarding the preparation of the PRP, the follow-up period, and the lack of objective evaluation measures during the follow-up period, both before and after the treatment.

In order to offer more reliable recommendations, there is a necessity of carrying out a higher amount of clinical trials, presenting some methodological improvements such as taking a more homogeneous population and implementing more objective results measures, in order to be able to offer more reliable recommendations.

INTRODUCCIÓN

Antecedentes

La artrosis de rodilla (*knee osteoarthritis*) es una patología articular degenerativa y progresiva, que acarrea gran discapacidad, morbilidad y malestar a los pacientes, con su consecuente repercusión en el consumo de recursos y gasto social. La prevalencia para la artrosis de rodilla en España es del 10,2% en mayores de 50 años, y de 30% en mayores de 60 años y del 44% en mayores de 70 [1]. La incidencia está aumentando en todo el mundo, sobretodo en países desarrollados, como consecuencia, principalmente del aumento en la esperanza de vida, ya que afecta principalmente a personas de edad avanzada, lo que conducirá en los próximos años a un incremento del impacto socioeconómico [2].

El componente articular está formado por el cartílago, junto con el hueso subcondral y la membrana sinovial, y dada la relación cercana de los tres, se considera que la artrosis afecta a la articulación en global. La enfermedad comienza con la pérdida progresiva del cartílago articular, que va erosionándose y deja el hueso desnudo, que acaba por esclerosarse, apareciendo una hipertrofia ósea marginal (osteofitos) y cambios en la membrana sinovial [3, 4].

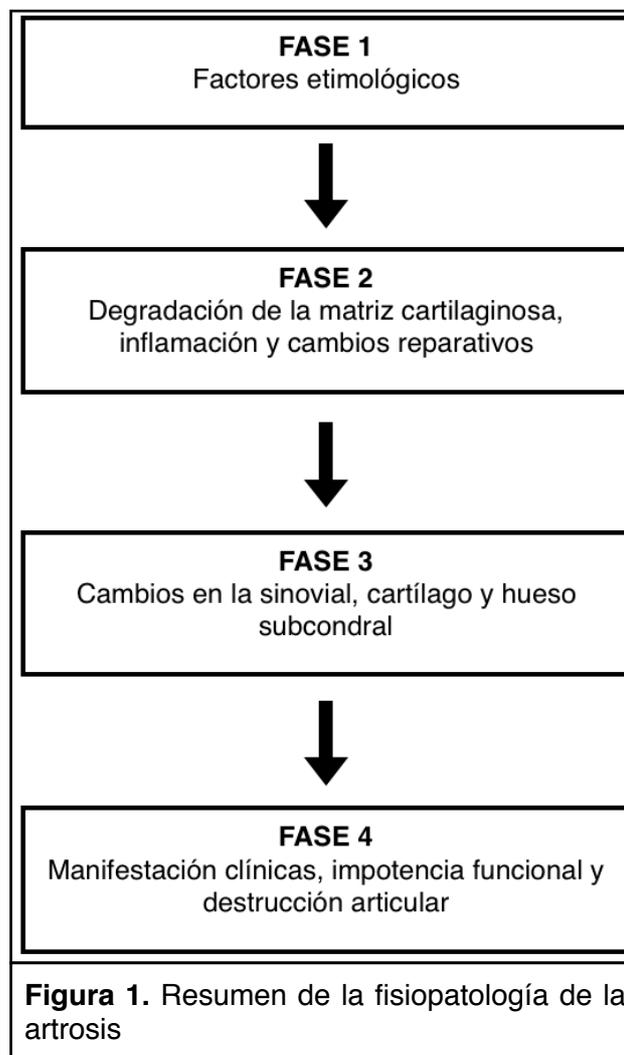
El cartílago no está innervado, por lo que el dolor, derivado de la artrosis no se deberá a la pérdida de cartílago, sino a la irritación de las estructuras cercanas que presentan innervación.

La fisiopatología de la enfermedad es producida por una alteración de las propiedades mecánicas del tejido condral de la articulación, como consecuencia de sobrecargas crónicas y reiterativas, el cual va desgastándose, hasta incluso desaparecer. Entre los factores que están involucrados en este proceso, se incluyen factores bioquímicos, genéticos y mecánicos, que provocan la activación de muchos mediadores y moléculas catabólicas con un papel importante, como proteasas y citocinas inflamatorias, que interfieren en la síntesis del cartílago articular y su homeostasis [5]. De hecho, la artrosis ocurre principalmente cuando se rompe el equilibrio dinámico entre lesión y reparación de los tejidos.

Para entender el porqué en la última década se está empezando a hacer uso clínico del Plasma Rico en Plaquetas (PRP), es esencial conocer más acerca de la etiopatogenia de la artrosis en general.

El cartílago articular está formado por: condrocitos, principales y únicas células que componen el tejido, el colágeno, con un 90% de colágeno tipo II y la sustancia fundamental. Esta última está compuesta por proteoglicanos, formados estos por un eje central de ácido hialurónico al que se unen los agreganos, formados a su vez por glucosaminoglucanos (sulfato de condroitina y sulfato de queratano) [6].

En los tejidos artrósicos se producen una gran cantidad de cambios estructurales en los componentes de la matriz, del colágeno e incluso de los condrocitos. Estos cambios son debidos al aumento de mediadores inflamatorios, como prostaglandinas, Óxido Nítrico (NO) y citocinas (la IL-1 citocina clave de la patogenia) que inducen a las metaloproteasas (MMP), aumentan el NO y están relacionadas con el Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Estos actúan sobre las células, activando distintas proteasas (MMP) y enzimas que destruyen la matriz extracelular [7,8]. Al mismo tiempo los condrocitos empiezan a funcionar de manera incorrecta, y dejan de producir colágeno tipo II y agreganos, produciendo colágeno tipo X (menos resistente y elástico) y activando a las mencionadas metaloproteasas [9].



Todos estos cambios se traducen en, la imposibilidad del condrocito de sintetizar un tejido con propiedades biomecánicas adecuadas para las cargas, y en consecuencia una pérdida de la visco-elasticidad, favoreciendo la desaparición del tejido [6] (Figura 1).

Entre los factores de riesgo en la patogenia inicial de la artrosis y el riesgo de su progresión, están los factores no modificables (factores genéticos, diferencias étnicas, sexo femenino, estrógenos, edad superior a los 50 años), y los modificables (obesidad, ocupación profesional, práctica profesional de deporte, desviaciones axiales, traumas previos, densidad mineral ósea, tabaco, deficiencia de vitaminas, etc) [10].

Aunque la artrosis puede aparecer en cualquier articulación, la rodilla y la cadera, son las más afectadas, ya que son las articulaciones más sometidas a grandes tensiones y cargas.

Los principales síntomas de la artrosis son: dolor, rigidez articular, chasquidos articulares, deformidad y disminución o pérdida de movilidad. Se puede observar, además, tumefacción articular en relación con episodios de derrame y/o inflamación sinovial. La intensidad de todos estos síntomas va a depender del momento evolutivo, la gravedad de la enfermedad y las características individuales de cada paciente.

El diagnóstico se basa en una correcta anamnesis, exploración física y el estudio radiológico.

En cuanto al tratamiento, existen distintas opciones, pero en su conjunto, la finalidad de todas ellas es reducir el dolor, mantener la funcionalidad de la articulación y reducir la progresión de la enfermedad, aunque es fundamental entender que no existe tratamiento conservador capaz de disminuir la progresión de la enfermedad.

Dentro de las alternativas terapéuticas tenemos 4 tipos principales de medidas: las no farmacológicas, las farmacológicas, la cirugía y la terapia regenerativa.

Las medidas no farmacológicas están basadas en modificación de las cargas, para distribuir las fuerzas de una mejor manera entre todas las estructuras. Entre las intervenciones que han demostrado efectividad en la disminución de los síntomas, encontramos: la pérdida ponderal, evitar actividades que sobrecarguen la articulación y mejorar la potencia muscular [11, 12].

En relación con los tratamientos farmacológicos disponibles, es fundamental diferenciar entre los que poseen un fin netamente analgésico, de los que se proponen como condroprotectores o moduladores de la enfermedad.

En el primer grupo se encuentra por vía oral, principalmente el paracetamol (acetaminoféno), los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los inhibidores del enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por vía intraarticular se disponen de inyecciones con glucocorticoides, indicadas para las agudizaciones del dolor, pero no tanto para el control sintomático a largo plazo [13]. En el segundo grupo encontramos, por una parte los compuestos de glucosamina (GA) y condroitín sulfato (CS), con un rol poco aceptado para el control del dolor y para la progresión de la enfermedad [14], y por otra parte la viscosuplementación mediante inyecciones intraarticulares de Ácido Hialurónico (AH), cuyo

mecanismo de acción se basa en mejorar la viscosidad y las propiedades elásticas del líquido sinovial alterado, de hecho la evidencia científica ha demostrado la mejora sintomática de los pacientes [15].

En el siguiente escalón terapéutico tenemos la cirugía, protésica y no protésica. Entre las técnicas no protésicas disponibles para la artrosis de rodilla se describen el desbridamiento y lavado por artroscopia [16] y, si la artrosis es unicompartimental y secundaria a una mala alineación axial, se pueden realizar osteotomías para conseguir la alineación correcta y la redistribución de las cargas [17]. Por último, cuando las opciones farmacológicas o incluso las quirúrgicas no protésicas resultan ineficaces, y persiste el dolor y limitación funcional, la alternativa de artroplastia de sustitución es actualmente la solución más aceptada para la artrosis de rodilla [18].

En los últimos años, han surgido lo que conocemos como terapias regenerativas, las cuales tienen como fin la regeneración y reparación de tejidos, para recuperar su función. Entre las técnicas de medicina regenerativa encontramos: el uso de células madre, el cultivo de condrocitos autólogos y la inyección de Plasma Rico en Plaquetas. Esta última terapia novedosa y actual, tiene resultados prometedores en algunos ensayos pero sin existir todavía recomendaciones de una alta evidencia científica, lo que ha llevado a que sea objeto de estudio en esta revisión.

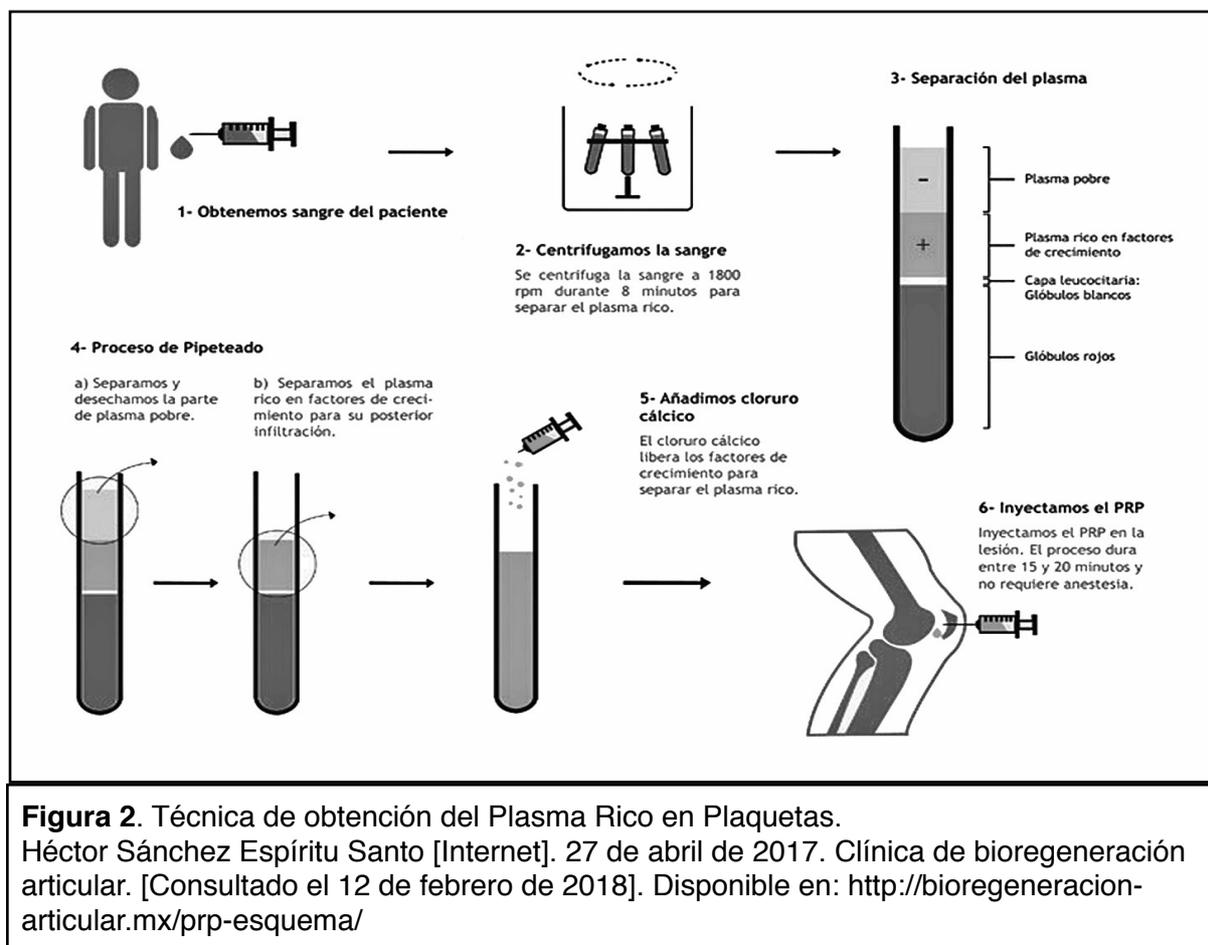
El Plasma Rico en Plaquetas se define como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel plasmático basal (150.000-350.000/ μ L). Las plaquetas son el principal protagonista en la hemostasia y el coágulo de sangre, ya que contienen altos niveles de factores cicatrizantes. No obstante también tiene un papel importante en la reparación y regeneración de tejidos. Por lo tanto, si en un determinado volumen de plasma se concentran grandes cantidades de plaquetas, también se obtendrá un aumento exponencial de factores cicatrizantes, indispensable para iniciar el proceso de cicatrización y reparación de heridas [19].

Una vez se han activado las plaquetas y formado el tapón plaquetario, se liberan vesículas mediante un proceso de exocitosis, que contienen todos los factores de crecimiento (FC) y proteínas biológicamente activas, almacenadas en los gránulos alfa y densos [20].

Estos factores de crecimiento liberados en cantidades mayores de los niveles basales en sangre son: PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), TGF β (factor de crecimiento transformado tipo beta), EGF (factor de crecimiento epidérmico), IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo I) [21]. Entre

las funciones de estos factores de crecimiento y estas citocinas se encuentran: la estimulación y proliferación de condrocitos, la inducción a síntesis de colágeno tipo II, la inducción de células madre mesenquimales a la diferenciación en condrocitos, la disminución de la apoptosis de éstos y de los efectos catabólicos [21]. Otra función importante es la liberación de numerosas citocinas antiinflamatorias, entre las que destaca el antagonista de IL-1 (IL-1ra), el Receptor de Factor de Necrosis Tumoral (TNF-R) y el Interferon gamma (IF-gamma), los cuales inhiben las cascadas de señales que tienen como fin activar la MMP y destruir la matriz cartilaginosa [22, 23, 24].

En la actualidad, aún existe controversia sobre cual debe ser la concentración ideal o mínima de plaquetas que deben tener los preparados. Además existen muchos sistemas de obtención, los cuales dan lugar a preparados de PRP con diferentes características, en base a la concentración de plaquetas y el contenido en leucocitos.



Objetivos

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y la seguridad de la inyección intraarticular de Plasma Rico en Plaquetas como tratamiento de la artrosis de rodilla (en estadios precoces de la enfermedad), y valorar la efectividad del PRP comparado con otras alternativas de tratamiento intraarticular; con la finalidad de poder elaborar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible, y así orientar a los profesionales a la toma de decisiones.

Preguntas de investigación

Los objetivos se concretan en las siguientes preguntas de investigación:

¿El tratamiento mediante inyección intraarticular de PRP mejora los síntomas y la evolución de la artrosis de rodilla?

¿Es seguro el tratamiento con PRP intraarticular utilizado para la artrosis de rodilla?

¿El tratamiento mediante inyección intraarticular de PRP es una alternativa efectiva a otros tratamientos intrarticulares?

En líneas generales, ¿qué sabemos hasta el momento del Plasma Rico en Plaquetas como tratamiento en la artrosis de rodilla?

Justificación de la revisión

La artrosis de rodilla es una enfermedad degenerativa discapacitante y progresiva, en la cual, el cartílago, a parte de ir destruyéndose poco a poco, ve muy limitada su capacidad de regeneración y reparación, y por lo tanto, la probabilidad de que esta evolución pueda interrumpirse es muy escasa.

Hasta la actualidad el manejo de la enfermedad tenía como objetivo mejorar la sintomatología mediante diferentes tratamientos conservadores, antes de abocar a un tratamiento quirúrgico mediante artroplastia, el cual sería el tratamiento definitivo.

Dicho esto, con la escasa capacidad de regeneración del cartílago y las limitaciones de los tratamientos actuales, la medicina ortopédica y la medicina deportiva están promoviendo el uso de técnicas mínimamente invasivas y distintos tratamientos que puedan modificar la

evolución de la enfermedad. Estos están enfocados a intentar regenerar el cartílago o intentar frenar de alguna manera su destrucción, con el objetivo de mejorar la clínica y la calidad de vida del paciente.

Los tratamientos regenerativos como el Plasma Rico en Plaquetas, parece ser que han demostrado eficacia a nivel *in vitro* y en estudios con animales, no obstante, en pacientes diagnosticados de artrosis, y especialmente en la artrosis de rodilla, la cual nos ocupa nuestro estudio, no se ha conseguido una evidencia total y de peso a favor de recomendar dicho tratamiento, y existen resultados muy dispares en el ámbito clínico. Esto, junto al aumento considerable en los últimos años, del uso de esta terapia como tratamiento en la artrosis de rodilla, es el motivo por el que se realiza esta revisión. Por lo tanto, es necesario tratar de unificar algunos de los estudios realizados en humanos hasta el momento e intentar así dar una visión más conjunta de la situación actual.

METODOLOGÍA

La siguiente metodología fue realizada siguiendo las guías PRISMA [Anexo 1].

Se realizó un búsqueda sistemática en PUBMED, COCHRANE LIBRARY, desde 1 de enero de 2012 hasta 15 de diciembre de 2017.

La estrategia de búsqueda electrónica se realizó a través de los términos MESH (*Medical Subject Headings*) con sus correspondientes palabras clave. Éstas fueron las siguientes: (*platelet rich plasma* [MESH]) AND (*knee* [MESH]) OR (*osteoarthritis knee* [MESH]).

Después de la búsqueda inicial se revisaron todos los títulos y *abstracts*, clasificándolos en estudios incluidos y excluidos.

Criterios de inclusión y exclusión de los estudios

Criterios de inclusión:

Se incluyeron estudios con nivel de evidencia científica 1, basado en los criterios que se exponen a continuación:

- Intervención a estudio: PRP mediante inyección intraarticular
- Pacientes diagnosticados de artrosis basado en los criterios del Colegio Americano de Reumatología
- Comparado con tratamiento convencional: fármacos orales, AH o placebo (inyección de suero salino)
- Medida de resultados: EVA, KOOS, WOMAC y IKDC
- Estudios publicados desde 1 de enero de 2012 hasta 15 de diciembre de 2017
- Estudios realizados en humanos
- Edad: > 18 años
- Diseño de estudio: estudios experimentales y metaanálisis y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos
- Idioma de publicación: español e inglés
- Texto de artículo completo y original

Criterios de exclusión:

- Estudios realizados *ex vivo*.
- Estudios en los que se describen los mecanismos del PRP
- Estudios en los que el PRP se utiliza para otras patologías diferentes a la artrosis de rodilla.
- Estudios en los que el PRP se utiliza durante o después de una artroplastia total de rodilla o durante una artroscopia.

- Estudios de baja evidencia científica: estudios observacionales, único estudio experimental y cuasi-experimentales.

Medidas de resultados

Para la síntesis y comparación de la información entre los distintos tipos de estudios se han utilizado diferentes medidas de resultados, entre la que destaca, la escala WOMAC, (*Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index*). Se trata de un cuestionario auto-cumplimentado de 24 ítems que valoran, concretamente, las puntuaciones para las sub-escalas del dolor articular (5 preguntas), la limitación funcional (17 preguntas) y la rigidez (2 preguntas), en los meses 3, 6 y 12 postratamiento. Las preguntas del cuestionario WOMAC se suelen responder sobre una escala de 5 puntos o una escala visual analógica de 10 cm. El método de puntuación obtenida en esta escala se interpreta de la siguiente manera: a una puntuación más alta peor función, más dolor y rigidez; a menor puntuación, mejor valoración global de funcionamiento y menos sintomatología

Otras escalas o cuestionarios utilizados son: la escala EVA para el dolor, la EQ-EVA, formularios del COMITÉ INTERNACIONAL DE DOCUMENTACIÓN SOBRE LA RODILLA (Escala IKDC para la evaluación de rodilla), la encuesta KOOS (*Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score*) de rodilla y el Índice de severidad de artrosis de Lequesne.

La escala EVA para el dolor, permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. La valoración será de dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3, dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7 y dolor severo si la valoración es igual o superior a 8.

La escala IKDC, se trata de un instrumento para evaluar síntomas, función y actividad deportiva aplicable a una variedad de condiciones de la rodilla. Las puntuaciones globales se interpretan como una medida de la habilidad para funcionar, de forma que las puntuaciones más altas representan niveles más altos de funcionamiento y niveles más bajos de síntomas. Por contra, puntuaciones más bajas, peor funcionamiento global y más síntomas.

La encuesta KOOS es un cuestionario compuesto por 5 sub-escalas que se miden de forma separada: síntomas, dolor, entumecimiento, actividades de la vida diaria, actividades

deportivas y recreacionales y la calidad de vida. Utiliza una escala con cinco respuestas posibles, donde 0 equivale a sin problemas y 4 a problemas extremos, posteriormente son sumados y convertidos a una escala de 0 a 100, en donde 100 significa ausencia de problemas y 0 problemas extremos.

El Índice de Lequesne es un cuestionario que evalúa 3 apartados: el dolor en reposo y durante la marcha, la máxima distancia caminada y la molestia funcional. Se utiliza conjuntamente con la EVA del dolor, para evaluar la repercusión de la gonartrosis y la evolución de la minusvalía en el tiempo, y además para apreciar los resultados terapéuticos y determinar el umbral a partir del que puede plantear la implantación de una prótesis (Índice \geq 10-12). La puntuación varía de 0 a 24, siendo cuanto más cerca del 0 mejor funcionamiento global y a más puntuación peor funcionamiento

La última medida secundaria de resultado que se ha analizado, han sido los efectos secundarios producidos por el Plasma Rico en Plaquetas.

Estrategia de búsqueda de artículos

La primera búsqueda a través de la base de datos de MEDLINE, vía PUBMED, con la introducción de los términos MESH [*“Platelet rich plasma” AND “knee”*] se encontraron 257 artículos. Una de las patologías con más relevancia en el campo del PRP es la artrosis de rodilla, lo que nos llevó a acotar la búsqueda y especificar más los términos. En este segundo registro, los términos MESH utilizados fueron, [*“Platelet rich plasma” AND “osteoarthritis knee”*]; con lo que se redujo a 115 artículos.

Una vez definidos de manera más clara los términos MESH y el tema específico a estudio, a estos 115 artículos se aplicaron diferentes filtros de búsqueda, según los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, y que a continuación se explican de manera más detallada.

Del resultado de 115 artículos, se acotó en los últimos 5 años para que la búsqueda resultara lo más actualizada posible, obteniendo así un resultado de 95 artículos. A continuación, se aplicó el filtro de “Estudios realizados en humanos” reduciéndose el número a 90 artículos, y también “Estudios en Inglés” y “Pacientes adultos > 18 años” obteniéndose así un total de 42 artículos. A estos 42, se revisaron sus respectivos títulos y *abstracts*, para poder seleccionar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión y poder también descartar aquellos que no los cumplieran o que presentaban cualquiera de los criterios de exclusión. Durante este cribado, se concluyó que había 29 estudios de elevada

evidencia científica, de los cuales 22 eran ensayos clínicos y 7 revisiones sistemáticas o meta-análisis. Los 13 artículos restantes se descartaron.

De estos 29 últimos artículos restantes, solo 17 cumplían los criterios de inclusión (7 revisiones sistemáticas o meta-análisis y 10 ensayos clínicos) los 12 restantes se descartaron por:

- Estudios en los que el PRP se utiliza para otras patologías diferentes a la artrosis de rodilla: 1
- Estudios en los que el PRP se utiliza durante o después de una artroplastia total de rodilla o durante una artroscopia: 5
- Imposibilidad de conseguir artículo original: 3
- Estudios con PRP comparado con otros procedimientos diferentes al punto 3 de criterios de inclusión o no comparado con nada: 3

Con el fin de realizar la presente revisión con un mismo tipo de estudios, en nuestro caso ECAs, las 7 revisiones sistemáticas o meta-análisis (en los cuáles también se revisaron algunos de nuestros artículos incluidos) que cumplían criterios de inclusión, solamente se utilizaron para apoyar o contrarrestar nuestros resultados (Figura 3).

En la literatura el Plasma Rico en Plaquetas, tiene como sinónimo Plasma Rico en Factores de Crecimiento, por lo que se realizó también una segunda búsqueda con los términos [“Platelet Rich in Growth Factors” AND “osteoarthritis knee”] de la cual se encontraron 9 artículos. De estos, se revisó el título y *abstract*, y se concluyó que solamente 3 artículos cumplían criterios. Los otros 6 se descartaron por imposibilidad de conseguir texto original o porque su fecha de publicación era anterior al 2012, momento a partir del cual hemos establecido que se pueden incluir los artículos en el estudio (Figura 4).

En resumen, los 10 artículos obtenidos de la primera búsqueda, junto con los 3 artículos adquiridos de la segunda, se han obtenido un total de 13 ECAs definitivos incluidos para nuestra revisión (Figura 5).

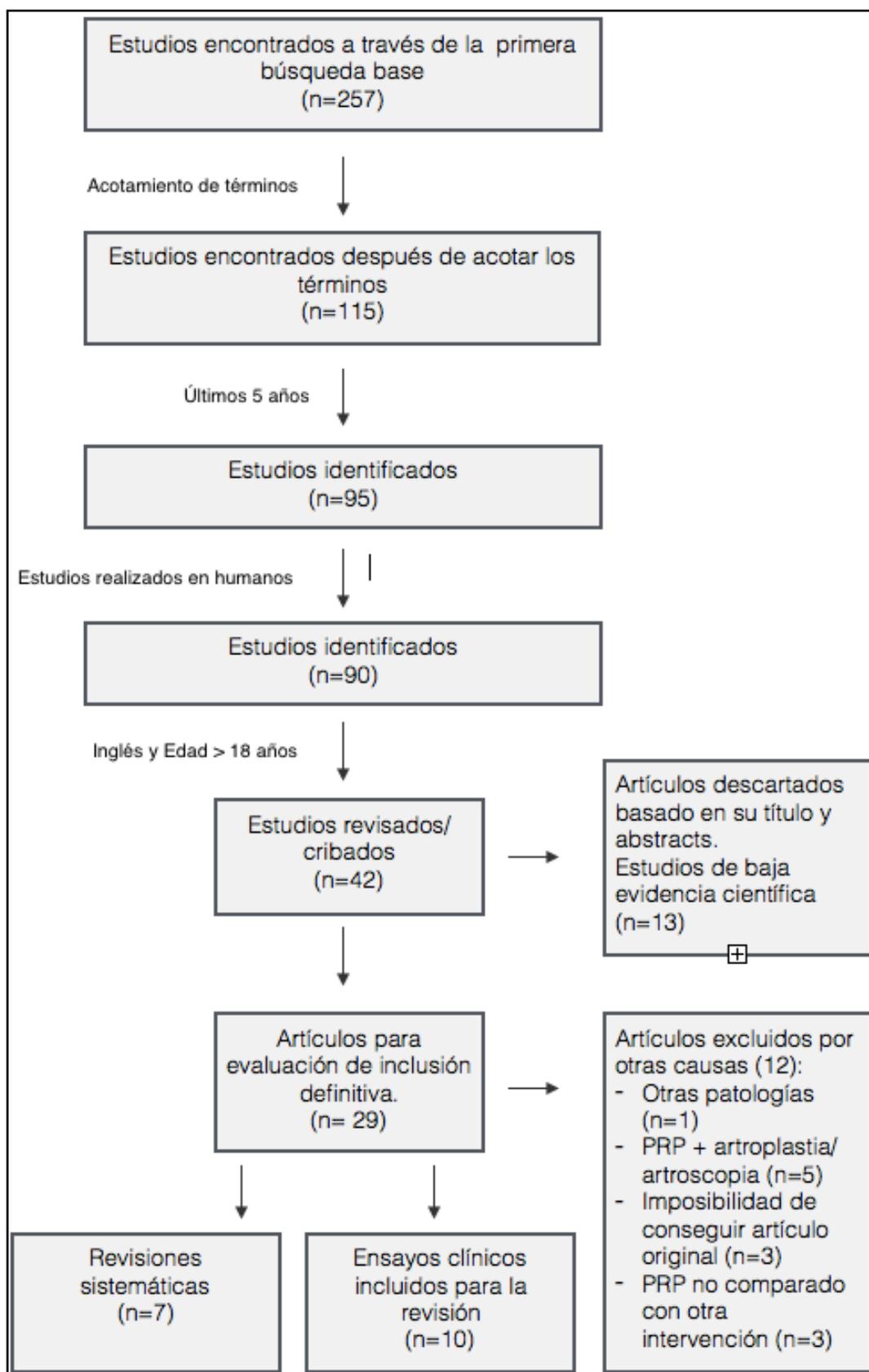


Figura 3. Diagrama de flujo en el que se resume la estrategia utilizada en la búsqueda, cribado y selección de los artículos.

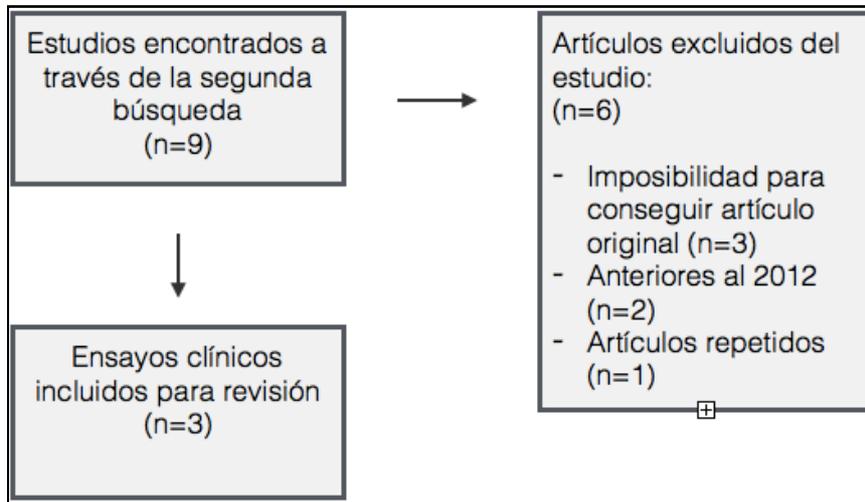


Figura 4. Diagrama de flujo en el que se resume la estrategia utilizada en la segunda búsqueda.

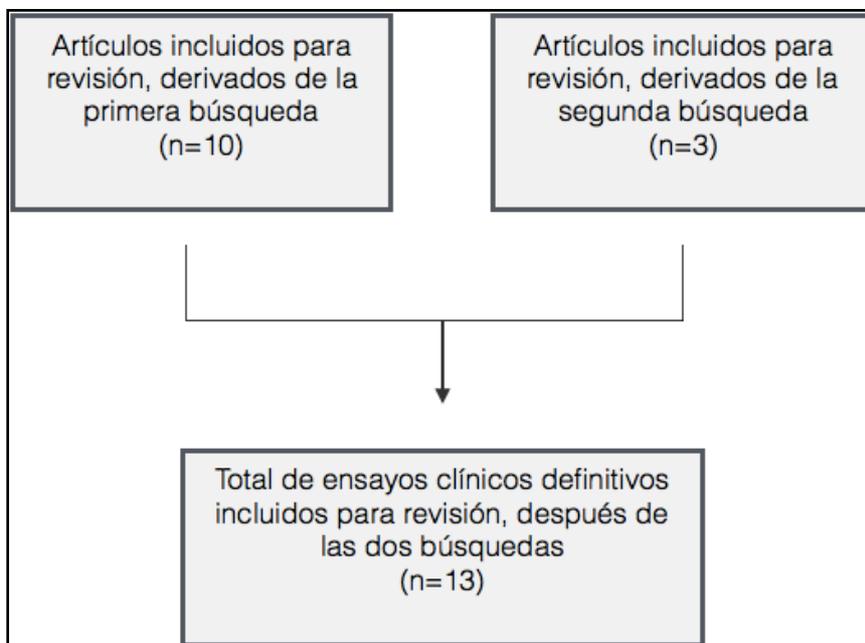


Figura 5. Diagrama de flujo en el que se agrupan los estudios encontrados de las dos búsquedas realizadas.

Extracción de datos

Para la extracción de la información se diseñó una tabla para la simplificación de todos y cada uno de los datos y características de los distintos estudios y plasmarlos de manera descriptiva.

Esta tabla esta compuesta por diferentes apartados que se han comentado detenidamente:

- Autor, fecha, país: autor principal, fecha de publicación y país dónde se ha realizado el estudio.
- Nº de pacientes: número de pacientes con los que se empieza el estudio y que han recibido cada intervención, la experimental (incluidos solo el número de pacientes que han recibido más de 1 inyección de Plasma Rico en Plaquetas) y con la que se quiere comparar, ya sea placebo u otra medida terapéutica.
- Pérdida: número de pacientes que no han completado el estudio, ya sea por muerte, por imposibilidad de seguimiento o por imposibilidad de completar el tratamiento por efectos secundarios.
- Tipo de estudio: tipo de estudio según la clasificación del Manual de Epidemiología y Salud pública para grados en ciencias de la salud.
- Nivel de evidencia: nivel de evidencia científica según el tipo de estudio realizado.
- Objetivos: objetivo y pregunta de investigación de cada uno de los distintos ensayos clínicos incluidos.
- Medidas de resultados: nos referimos a los instrumentos (escalas, cuestionarios, índices de severidad etc) utilizados para medir las distintas variables cualitativas y poder así transformarlas en variables cuantitativas para poder comparar los resultados entre los distintos ensayos de manera más óptima.
- Tiempo de seguimiento: tiempo en meses o semanas, durante los cuales se ha hecho seguimiento del paciente mediante las distintas escalas y cuestionarios citados anteriormente.
- Resultados: síntesis de manera descriptiva de los resultados obtenidos en las diferentes escalas en cada uno de los ensayos clínicos y para cada uno de los momentos del seguimiento, que en general se ha establecido como 3, 6 y 12 meses, independientemente si algunos de los ensayos clínicos han realizado más o menos seguimiento. En este apartado también se describen los efectos secundarios.
- Riesgo de sesgo: valoración global del riesgo de errores sistemáticos cometidos en cada uno de los ensayos clínicos, en otras palabras, cuánto de exactos son los resultados obtenidos para los pacientes del estudio o cuánto se desvían estos de los posibles verdaderos resultados.
- Conclusión: conclusión de cada estudio.

- “PRP”: apartado mediante esquema de colores y figuras (“verde +” significa recomendación y “rojo -” rechazo para el tratamiento) podemos ver si cada uno de los ensayos clínicos recomienda el uso de PRP o lo rechaza como medida terapéutica.

Evaluación de la calidad

Se evaluó la calidad metodológica de cada uno de los estudios basándonos en el Manual Cochrane 5.1.0. / Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane, [25] para determinar el riesgo de sesgo de los estudios. Dicho manual, establece diferentes apartados o tipos de sesgo que hay que evaluar, estos son: generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes (sesgo de realización), cegamiento del personal (sesgo de realización), cegamiento de los resultados (sesgo de detección) y manejo de los datos incompletos (sesgo de atricción). El riesgo de sesgo para cada apartado fue clasificado en riesgo alto, riesgo bajo y riesgo poco claro o indefinido según lo establecido en el Manual Cochrane 5.1.0. Los estudios fueron posteriormente considerados o clasificados globalmente en: riesgo bajo de sesgo si todos los apartados había sido puntuados con bajo riesgo, riesgo moderado de sesgo si solo 1 o 2 de los apartados habían sido puntuados con alto riesgo y por último, estudios con riesgo alto de sesgo aquellos en que tenían más de 2 apartados con puntuación de alto riesgo.

RESULTADOS

Estudios y muestra

En total, se han incluido en la revisión, 13 ensayos clínicos randomizados [26-38], publicados entre los años 2012 y 2017. Las características y detalles de la búsqueda, así como el proceso de selección, están detallados en el apartado de metodología y resumidos en los diagramas de flujo.

Un total de 1301 pacientes fueron incluidos en el proceso de aleatorización y asignación de tratamiento. Distribuidos en 646 que recibieron PRP y 655 que recibieron AH, corticoides o placebo intraarticular. El tamaño de la muestra para los grupos que recibieron Plasma Rico en Plaquetas, varía desde 12 pacientes a 96 pacientes, mientras que el grupo control, ya sea con AH, placebo, ozono o corticoides, varía desde 11 pacientes hasta 96.

Grado de artrosis

Entre los 13 estudios reclutados para esta revisión, se han utilizado dos escalas para medir el grado de artrosis de los participantes, estas son: la graduación Kellgren Lawrence (K-L) graduada de 0 a IV, siendo 0 el grado más bajo de artrosis y IV el más alto. Y la escala de Ahlbäck graduada de I a IV, con la misma ponderación que la escala K-L. De todos los estudios 11 [26-32, 34, 35, 37, 38] utilizaron la escala K-L y 2 [33, 36] la de Ahlbäck. En cuanto a la escala K-L entre los 11 estudios, la media de grado de artrosis era de II-III, con tan solo 71 participantes con grado IV en los estudios realizados por Görmeli y Vaquerizo. Por otra parte, la escala Ahlbäck el grado medio de artrosis fue I-II, con 30 pacientes en grado III en los dos estudios (Patel et al. y Sánchez et al.) que utilizaron dicha escala.

Edad

La media de edad para cada grupo dentro de los estudios reclutados para la revisión se encuentra descrita en la tabla de resultados y dentro de los resultados de cada estudio. No obstante, a modo resumen, podemos decir que la media de edad de los grupos tratados con PRP es de 56,9 años y para el grupo de AH 58,9 años. Hay 7 estudios [26, 28, 30, 32, 35, 36, 38] con edades medias en los dos grupos superiores o iguales a la media y 6 estudios [27, 29, 31, 33, 34, 37] con edades inferiores a la media en los grupos de intervención.

Protocolos de intervención

De los 13 ensayos clínicos, 7 han utilizado PRP-PL [26, 27, 32, 33, 36-38], y 6 han empleado el PRP-RL [28-31, 34, 35]. 10 estudios utilizan como alternativa el AH [26-29, 31, 32, 34-36, 38], 3 ensayos emplean placebo [31, 33, 37], solamente un trabajo compara con el ozono [28] y otro, con una inyección de corticoides [30].

Medidas de resultado

La escala WOMAC, con sus correspondientes subescalas y la escala EVA para el dolor han sido las escalas más utilizadas como medida de resultado, en 8 [26-28, 33, 35-37, 38] y en 7 [27, 28, 30, 32-35] estudios respectivamente. Otros ensayos también se han servido de las escalas IKDC [27, 29, 31], KOOS [29, 30, 32, 34] y el índice de severidad de Lequesne [35, 36, 38]. El tiempo de seguimiento, varía entre los estudios, el periodo más corto de seguimiento fue de 4 semanas y el periodo más largo de 12 meses, con un tiempo medio de 6 meses.

Se trata de estudios muy heterogéneos en cuanto al grado de afección de los pacientes tratados, los protocolos seguidos para la preparación de los PRP, la centrifugación, el intervalo de aplicación de las infiltraciones, el número de aplicación de las mismas, los activadores exógenos utilizados, y el predominio de periodos de evaluación de corto a mediano plazo, por lo que se ha decidido realizar un análisis descriptivo de los resultados.

A pesar de la heterogeneidad descrita se puede apreciar que, en 11 de los 13 ECAs, el Plasma Rico en Plaquetas ofrece mejores resultados en comparación con las otras estrategias de tratamiento empleadas (principalmente ácido hialurónico). Para ello se explicaran detenidamente los resultados encontrados en los distintos ensayos clínicos. Con el fin de describir y comparar si realmente se produjo una mejora sintomática en cuanto al dolor, la rigidez y la función física de los pacientes incluidos en cada estudio, se compararon las puntuaciones de las distintas escalas, previamente a las inyecciones de Plasma Rico en Plaquetas, y posteriormente en cada uno de los momentos del seguimiento.

El resumen de los trabajos por orden alfabético se muestra en la tabla de resultados adjunta (Tabla 1).

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Grado de artrosis	Edad media	Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medida de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de Sesgos	Conclusión	PRP?
Cerza et al 2012 Italia	PRP 60 AH 60 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 0 AH 0	Escala K-L PRP: 1 = 21 2 = 24 3 = 15 AH: 1 = 25 2 = 22 3 = 13	PRP: 66,5 AH: 66,2	Ensayo clínico controlado randomizado prospectivo	1	Comparar la respuesta clínica del AH con PRP, en pacientes con distintos grados de artrosis.	WOMAC (puntuación total) Efectos secundarios	4,12, 24 semanas	<u>Puntuación WOMAC:</u> - Semana 4: PRP <= AH - Semana 12: PRP < AH - Semana 24: PRP <<< AH (p< 0.05)	Alto No hubo aleatorización de los grupos ni cegamiento, ya que la centrifugación de sangre solo se realizó en el grupo que recibía PRP. Tampoco hubo cegamiento de los médicos ni evaluadores. La edad media de los participantes, es de 66 años, por encima de la media inter-estudios.	PRP muestra mejor puntuación tanto a corto como a largo plazo. Sobre todo en las primeras 24 semanas en cualquier grado de artrosis por lo que sí se recomienda. El AH no resulta efectivo para pacientes con grado 3 de artrosis.	+
Cole et al 2016 USA	PRP 52 AH 59 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 3 AH 9	Escala K-L PRP 1 = 3 2 = 26 3 = 20 AH 1 = 0 2 = 27 3 = 23	PRP: 55,9 AH: 56,8	Ensayo clínico controlado randomizado de doble ciego	1	Comparar el efecto clínico y biológico del PRP comparado con el AH	WOMAC subescala del dolor IKDC EVA Lysholm knee score Marcadores bioquímicos del líquido sinovial (LS): IL-1B y FNT alfa	6, 12, 24, 52 semanas.	<u>WOMAC:</u> no hay diferencias significativas entre PRP y AH (p>0.05) <u>IKDC:</u> Diferencias a favor de: PRP> AH a partir de la semana 24. <u>EVA:</u> puntuación total PRP<AH a partir de la semana 24. <u>Marcadores bioquímicos:</u> Descenso en IL-1B y FNTa en el grupo tratado con PRP.	Moderado No hubo cegamiento de los médicos que realizaban las inyecciones. No se explican de manera clara el método por el cual se analizaron los marcadores bioquímicos del líquido sinovial. Edad por debajo de la media inter-estudios.	En la escala WOMAC no hubo diferencias. En las escalas IKDC y VAS si que se vio una mejoría significativa hasta la semana 24, con un decremento de la mejoría en la semana 52, por lo que el PRP sí se recomienda en pacientes con artrosis leve con un IMC < 30. La disminución de marcadores bioquímicos en LS corrobora las propiedades antiinflamatorias.	+
Duymus et al 2016 Turquía	PRP 41 AH 40 Ozono 39 PRP rico leucocito (LR-PRP)	PRP 8 AH 6 Ozono 4	Escala K-L PRP 2 = 22 3 = 11 AH 2 = 24 3 = 10 OZONO 2 = 23 3 = 12	PRP: 60,4 AH: 60,3 OZONO: 59,4	Ensayo clínico controlado randomizado Prospectivo	1	Comparar la eficacia de PRP, AH y ozono en la gonartrosis	WOMAC EVA	1,3,6,12 meses	- <u>Puntuaciones meses 1,3,6:</u> mejores en las escalas EVA y WOMAC, para PRP y AH con respecto a la valoración inicial. No hubo significativas diferencias para PRP comparado con AH, pero sí con respecto al ozono. La Puntuación de ozono fue inferior comparada con valoración inicial solamente en los primeros 3 meses. - <u>Puntuaciones para cada una de las sub-escalas WOMAC y EVA en el mes 12:</u> el PRP obtuvo mejor puntuación comparado con los otros grupos, en las dos escalas.	Alto Dificultad de cegamiento debido a las diferencias en cuanto al protocolo seguido: el número de inyecciones y los tipos de tratamiento en cada uno de los grupos. Edad por encima de la media inter-estudios.	En las escalas WOMAC y EVA, las puntuaciones respaldaban que el PRP fue más efectivo a largo plazo comparado con AH y ozono. El ozono solo fue efectivo los primeros 3 meses. El PRP proporciona periodos libres de dolor mas largos que los 2 tratamientos alternativos. No obstante, también ha sido visto, que el PRP reduce su efectividad gradualmente com forme pasa el tiempo.	+
Filardo et al 2015 Italia	PRP 96 AH 96 PRP rico leucocito (LR-PRP)	PRP 2 AH 7	Escala K-L PRP Media = Grado 2 AH Media = Grados 2	PRP: 53,3 AH: 57,6	Ensayo clínico de doble ciego controlado randomizado	1	Evaluar el beneficio del PRP en comparación con AH	IKDC, KOOS, EQ-EVA Tegner score ROM (rango de movimiento) Circunferencia Transpatelar Efectos Adversos	2, 6, 12 meses	El análisis de los resultados mediante cada una de las escalas, los dos tratamiento mostraron mejoras significativas respecto a los resultados medidos antes de la aplicación del tratamiento, no obstante el estudio comparativo de los 2 tratamientos no mostró diferencias significativas del PRP sobre el AH en ningún momento del seguimiento. La variable que no mostró mejoras postratamiento fue la ROM.	Moderado La edad de los pacientes estudiados, es más baja que en otros ensayos clínicos. No se estratifica por grados de artrosis. El tipo de PRP era rico en leucocitos, mientras que otros ensayos clínicos con resultados satisfactorios empleaban PRP pobre en leucocitos. No hubo cegamiento del personal médico que realizaba las inyecciones. Edad por debajo de la media inter-estudios.	Los resultados de este ensayo clínico no apoyan que PRP proporciona una mejora clínica en pacientes con artrosis con respecto al AH, por lo que se recomienda como alternativa, pero no con una superioridad respecto a la viscosuplementación.	-

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Grado de artrosis	Edad media	Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medida de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de Sesgos	Conclusión	PRP?
Forogh et al 2016 Iran	41 total 48 rodillas (no se ha especificado cuantos pacientes han sido asignados a cada grupo) PRP rico leucocito (LR-PRP)	PRP 1 CC 6	<u>Escala K-L</u> PRP 2 = 7 3 = 17 CS 2 = 8 3 = 16	PRP: 59 CC: 61	Ensayo clínico de doble ciego randomizado	1	Comparar el efecto de inyecciones de PRP con inyecciones de corticoides	EVA, KOOS, ROM, 20 MW	2 y 6 meses	<u>Escala KOOS:</u> Las puntuaciones en alivio del dolor, la ausencia de síntomas, actividades de la vida diaria y la calidad de vida fueron significativamente mejores para aquellos tratados con PRP. No obstante en la habilidad deportiva no hubo diferencias. <u>Escala EVA:</u> PRP < CC <u>Test 20 MW:</u> PRP > CC <u>Test ROM:</u> ninguno de los tratamientos tuvieron impacto alguno en la flexión.	Moderado No se especifica el número de pacientes tratados con cada uno de los tratamientos. No hubo cegamiento del personal médico que realizaba las intervenciones. No utiliza la escala WOMAC de medición de resultados.	Una sola inyección de PRP, produce mejor alivio de los síntomas y mejor calidad de vida a corto plazo comparado con la inyección de CC, en pacientes con artrosis grado 2/3.	+
Gormeli et al 2015 Turquia	PRP (3) 46 PRPs 45 AH 46 Placebo 45 PRP rico leucocito (LR-PRP)	PRP 7 PRP/S 1 AH 7 Placebo 5	<u>Escala K-L</u> PRP 1-3 = 26 4 = 13 PRPs 1-3 = 30 4 = 14 AH 1-3 = 25 4 = 14 PLACEBO Q 1-3 = 27 4 = 13	PRP: 53,7 PRPs: 53 AH: 53,5 Placebo: 52,8	Ensayo clínico de doble ciego randomizado	1	El primer objetivo era evaluar los efectos clínicos de PRP comparado con ácido hialurónico. El segundo objetivo fue intentar cuantificar y explorar qué dosis o cuántas inyecciones de PRP son requeridas para los distintos grados de artrosis.	EQ-EVA, IKDC	6 meses	Mejores puntuaciones estadísticamente significativas en las escalas IKDC y EQ-EVA, en todos los grupos de tratamiento comparado con el grupo control. El grupo con 3 inyecciones de PRP obtuvo mejores resultados comparado con el grupo con 1 sola inyección y con el grupo de AH, Los resultados fueron mejores en todos los grupos de tratamiento en aquellos pacientes con artrosis poco avanzada comparado con el grupo control. Lo mismo ocurrió con el grupo que recibió 3 dosis de PRP vs AH o vs 1PRP. Pacientes con artrosis avanzada, se obtuvieron diferencias significativas de todos los grupos de tratamiento comparado con el grupo control, no obstante no se vieron diferencias entre ellos.	Moderado Poco periodo de seguimiento y pocos puntos de medición en el tiempo. Edad por debajo de la media. Al no utilizar la escala WOMAC, no se puede comparar con la mayoría de los estudios. No se especifica, le número de pacientes con cada uno de los grados de artrosis, solamente se agrupan del grado I al III.	Pacientes en fase precoz de artrosis, múltiples inyecciones de PRP mejoran claramente los síntomas. En fase avanzada de artrosis no hay mejora significativa. Por lo que se recomienda el uso de PRP para estadios precoces de artrosis de rodilla.	+
Montañez-Heredia et al 2016 España	PRP 28 AH 27 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 1 AH 1	<u>Escala K-L</u> PRP 1 = 5 2 = 10 3 = 12 AH 1 = 2 2 = 9 3 = 15	PRP: 66,3 AH: 61,5	Ensayo clínico controlado randomizado de doble ciego	1	Determinar la eficacia del protocolo que permite a los pacientes beneficiarse del poder de su propio plasma.	EVA, KOOS, EUROQOL, Efectos Adversos	3, 6 meses	<u>Escala EVA:</u> puntuaciones sin diferencias significativas en ambos tratamientos. <u>Escala KOOS:</u> artrosis grado II mejora de la puntuación para el grupo de PRP respecto a AH. Artrosis grado III, no hay diferencias entre PRP/AH <u>EUROQOL:</u> las puntuaciones fueron mejores para el grupo PRP en todo el momento del seguimiento. <u>Actividades diarias:</u> aumento y mejora en el grupo PRP [Resultados no estadísticamente significativos (p>0.05)]	Moderado Escasa muestra. El periodo de seguimiento podría prolongarse hasta completar el año, lo que apoyaría todavía más la hipótesis o realizar más puntos de medición en el tiempo. No hubo cegamiento del personal médico que realiza la intervención. Edad por encima de la media inter-estudios.	Las inyecciones intraarticular de PRP han probado reducir el dolor y mejoraría funcionalidad del paciente con un patrón efectivo respecto a las inyecciones de AH, en pacientes con artrosis en fases precoces. Aunque no hay diferencias estadísticamente significativas en el control del dolor entre los dos grupos, los resultados tienden y prueban que el PRP mejora la calidad de vida de los pacientes, sobretodo a partir del 3 mes desde la infiltración.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Grado de artrosis	Edad media	Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medida de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de Sesgos	Conclusión	PRP?
Patel et al 2013 India	-A: PRP 27 (1i PRP) -B: PRP 25 (2i PRP) -C: Placebo 26 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 1 PRP 0 Placebo 3	<u>Escala Ahlbäck</u> <u>PRP1</u> 1 = 37 2 = 11 3 = 2 <u>PRP2</u> 1 = 36 2 = 10 2 = 2 <u>PLACEB</u> <u>O</u> 1 = 25 2 = 18 3 = 3	PRP1: 53 PRP2: 51 Placebo: 53,7	Ensayo clínico de doble ciego randomizado	1	Demostrar que inyecciones de PRP proporcionan mejoras sintomáticas en la artrosis temprana	WOMAC EVA Efectos adversos	Semana 6 3 y 6 meses	<u>Escala WOMAC:</u> Para los grupos A y B, las puntuaciones de dolor fueron inferiores respecto antes del tratamiento a partir de la semana dos y en el tercer mes, en el sexto mes las puntuaciones no fueron tan bajas, pero siguieron inferiores respecto al momento basal y respecto a las puntuaciones del grupo C. No hubo diferencias significativas entre los grupos A y B. Las puntuaciones fueron mejores para los pacientes con grados de artrosis 2/3.	Moderado Escasa muestra. Un punto importante que plantea este artículo, es que podría haberse randomizado cada una de las rodillas del paciente, de manera que cada una de ellas recibiera diferente tratamiento. Un punto negativo, es que solo se han utilizado 2 escalas, se podrían evaluar mejor los cambios post tratamiento, si se realizar RMN seriadas, no obstante esto sería muy caro. La edad media por debajo de la media inter. estudios.	Una sola inyección de PRP tiene la misma efectividad a corto plazo que dos inyecciones de PRP comparado con la inyección de placebo, durante todo el seguimiento, traducido en una mejora de los síntomas en pacientes con artrosis poco avanzada.	+
Paterson et al 2016 Australia	PRP 12 AH 11 PRP rico leucocito (LR-PRP)	PRP 2 AH 2	<u>Escala K-L</u> <u>PRP</u> 2-3 = 12 <u>AH</u> 2-3 = 11	PRP: 49,9 AH: 52,7	Ensayo clínico de doble ciego controlado randomizado	1	Evaluar la viabilidad, seguridad y cambio sintomático y funcional de las inyecciones de PRP comparado con AH.	EVA. KOOS KQoL-26 Efectos adversos	4 y 12 semanas	<u>Escala EVA:</u> Reducción de la puntuación PRP=AH en los dos momentos de evaluación. Para el grupo PRP mejoras significativas fueron encontradas en ambos momentos del tiempo en la <u>KOOS del dolor, la escala física y emocional KQoL-26</u> . Solo hubo mejoras en la escala funcional KOOS para el grupo de AH a las 12 semanas.	Moderado Escasa muestra reduce la significación estadística. Preparación PRP. Se ha demostrado que el PRP rico en Leucocitos no tiene resultados tan satisfactorios como el PRP pobre en leucocitos. Tampoco se analizó como activa realmente la foto-estimulación. No hay cegamiento de los evaluadores.	Aunque los resultados preliminares han demostrado evidencia que PRP tiene mejor puntuación respecto al AH, después de ajustar los resultados por análisis estratificado no se encontraron diferencias significativas entre grupos.	-
Raeissadat et al 2017 Iran	PRP 41 AH 36 PRP rico leucocito (LR-PRP)	PRP 5 AH 3	<u>Escala K-L</u> <u>PRP</u> 1 = 0 2 = 15 3 = 21 <u>AH</u> 1 = 0 2 = 15 3 = 18	PRP: 57 AH: 59,5	Ensayo clínico randomizado de único ciego	1	Valorar la eficacia y seguridad de PRP comparado con AH, en cuanto a la clínica y la función en la artrosis de rodilla	WOMAC puntuación total Lequesne Index EVA	2, 6 meses	Mejora = >30% <u>Puntuación WOMAC_VAS:</u> Descenso en las dos escalas, con una diferencia >30%, en los dos grupos. No obstante, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. PRP 44% vs 30% <u>Index Lequesne:</u> Descenso en la puntuación con diferencia <30% a los meses 2 y 6.	Alto Corto periodo de seguimiento Fallo en el ciego, ya que la centrifugación de sangre que se realiza a determinados pacientes, y de la cual se va a extraer el PRP; los pacientes saben que van a recibir dicho PRP. Por tanto no hay cegamiento de los pacientes. Tampoco lo hubo para el personal médico ni para los evaluadores.	Al no haber diferencias significativas, en las puntuaciones de las escalas a lo largo del seguimiento, podemos decir que tanto el PRP como el AH, son efectivos a la hora de reducir el dolor y mejorar el estado físico. Por lo que no se da una respuesta a favor de las inyecciones con PRP sobre AH.	+
Sánchez et al 2012 España	PRP 89 AH 87 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 10 AH 13	<u>Escala Ahlbäck</u> <u>PRP</u> 1 = 45 2 = 32 3 = 12 <u>AH</u> 1 = 42 2 = 32 3 = 11	PRP: 60,5 AH: 58,9	Ensayo clínico multicéntrico randomizado de doble ciego	1	Inyecciones de PRGF-Endoret podrían mejorar los síntomas a corto plazo comparado con inyecciones de AH.	WOMAC Index Lequesne Efectos adversos	1, 2, 6 meses	<u>WOMAC:</u> <u>Escala Dolor:</u> Los pacientes tratados con PRP, obtuvieron un descenso en la puntuación >50 % respecto a los tratados con AH, en un 14% más. <u>Escala de capacidad funcional y rigidez de Lequesne:</u> Las puntuaciones también fueron significativamente mejores en ambos grupos, aunque sin diferencias entre ellos.	Moderado La falta de escalas que midan la actividad funcional real después de la aplicación del tratamiento. El poco tiempo de seguimiento. No hubo cegamiento del personal médico que realizaba las intervenciones.	PRGF muestra resultados superiores a corto plazo en cuanto a alivio de los síntomas en la artrosis leve/moderada cuando lo comparamos con AH.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Grado de artrosis	Edad media	Tipo de Estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medida de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de Sesgos	Conclusión	PRP?
Smith et al 2016 USA	PRP 15 Placebo 15 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 0 AH 0	<u>Escala K-L</u> <u>PRP</u> 2 = 8 3 = 7 <u>PLACEB</u> <u>O</u> 2 = 10 3 = 5	PRP: 53,5 Placebo: 46,6	Ensayo clínico controlado randomizado de doble ciego	1	Determinar la eficacia y seguridad del PRP pobre en leucocitos como tratamiento para la artrosis de rodilla	WOMAC Efectos adversos	1, 2 sem. 2, 3, 6, 12 meses	Las dos puntuaciones de WOMAC para cada uno de los grupos fueron iguales en la fase de pretratamiento. <u>GRUPO PRP:</u> A partir de la segunda semana post-tratamiento las puntuaciones en la escala WOMAC para el grupo tratado con PRP descendieron significativamente y permanecieron hasta el final del seguimiento con puntuaciones más bajas respecto a la puntuación pretratamiento. (78%) <u>GRUPO PLACEB:</u> Las puntuaciones de la escala WOMAC descendieron en la semana 2, pero solo en este punto del seguimiento, en las posteriores puntuaciones no se vio una diferencia significativa respecto a la puntuación pretratamiento. (7%)	Moderado Escasa muestra. La alternativa de tratamiento en este estudio ha sido el Placebo, lo que hace que falsee levemente los resultados, dando posiblemente una efectividad y ventaja real del PRP sobre el grupo placebo, pero irreal sobre otros tratamientos. No hubo cegamiento de los evaluadores.	El Plasma Rico en Plaquetas proporciona beneficios cuantificables en el alivio del dolor y una mejora funcional respecto al placebo.	+
Vaquero et al 2013 España	PRP 48 AH 48 PRP pobre leucocito (LP-PRP)	PRP 0 AH 6	<u>Escala K-L</u> <u>PRP</u> 2 = 14 3 = 26 4 = 8 <u>AH</u> 2 = 18 3 = 21 4 = 9	PRP: 62,4 AH: 64,8	Ensayo clínico controlado randomizado Prospectivo Sin ciego	1	Comparar la eficacia y seguridad del PRGF-Endoret en el manejo de la artrosis de rodilla. Se pretende demostrar que 3 inyecciones de PRP, son más efectivas en el alivio de los síntomas, que una inyección de AH.	WOMAC Index Lequesne Efectos adversos	24, 48 semanas	Se estableció que para que los resultados fueran significativamente diferentes para los dos grupos, tenía que haber una diferencia en las puntuaciones del 30/50% respecto al pretratamiento. <u>SEMANA 24:</u> Las puntuaciones en las escalas WOMAC del dolor, rigidez y función física, fueron mejores (diferencias > 30/50%) en el grupo tratado con PRP comparado con el grupo con AH, La escala Lequesne también obtuvo mejores puntuaciones (>30/50%) en el grupo con PRP. <u>SEMANA 48:</u> Escalas WOMAC y Lequesne mejores puntuaciones con PRP respecto al AH, e incluso mejor puntuación y con más diferencia que en la semana 24.	Moderado No incluye grupo control con placebo. Las escalas de valoración no miden el nivel de la actividad física real después del tratamiento. Alto grado de artrosis. La diferencia de dosis empleada en cada tratamiento (3 dosis de PRP vs 1 dosis de AH) y en cada grupo, hace que los pacientes puedan mentir (sesgo de clasificación) acerca de la calidad de vida y los síntomas. El cegamiento para los participantes no es del todo correcto, debido a los diferentes protocolos. Tampoco hay cegamiento del personal médico.	Los resultados apoyan que el PRGF-Endoret (PRP) es significativamente superior al AH tanto en la semana 24 como en la 48, reduciendo el dolor y la sintomatología del paciente. Lo que si que apoya al PRP como alternativa de tratamiento en la artrosis de rodilla.	+

Cerza et al. realizó un Ensayo Clínico Controlado (ECC) con un total de 120 pacientes, 60 con PRP y 60 con AH. La edad media de los participantes fue de 66 años para ambos grupos. La medida de resultado utilizada fue la escala WOMAC, las puntuaciones medias para dicha escala en la semana 4, 12 y 24, para ambos grupos fueron inferiores a las puntuaciones obtenidas antes de la inyecciones, es decir, los dos tratamientos mostraron mejores resultados respecto a las de pretratamiento, no obstante, las puntuaciones medias para el grupo que recibió PRP resultaron muy inferiores respecto a las del grupo que recibió AH en la semana 12 y la 24.

Cole et al. elaboró un ECC con un total de 111 pacientes, 52 tratados con PRP y 59 tratados con AH. La edad media de los participantes fue de 56 para el grupo PRP y de 57 para AH. Para medir los resultados, utilizaron distintas escalas, la subescala de dolor WOMAC, la escala IKDC, la escala EVA y los marcadores bioquímicos IL-1B y FNT alfa en el líquido sinovial. El periodo de seguimiento, es decir, los momentos del seguimiento cuando se realizaron mediciones fueron la semana 6, 12, 24 y 52. Para todas las medidas de resultados, y en ambos grupos hubo una mejora en las medias de puntuaciones postratamiento comparado con las medias de las puntuaciones pretratamiento, sobretodo en la semana 24 pero con empeoramiento en la semana 52. Comparando los grupos entre sí, en la escala WOMAC, no hubo diferencias a favor del grupo tratado con PRP. Por contra, en a escala IKDC, se obtuvieron calificaciones más altas, es decir, mejores, en el grupo de PRP a partir de la semana 24, con respecto al grupo de AH. En la escala EVA del dolor, a partir de la semana 24 también descendieron más las puntuaciones del grupo de PRP con respecto al grupo de AH. Por último comentar, que los valores medios de marcadores bioquímicos comentados previamente también mostraron una tendencia a disminuir post-tratamiento, en el grupo tratado con PRP.

Duymus et al. realizó un ECC con 120 pacientes, que distribuyó en 3 grupos, según el tratamiento recibido, 41 recibieron PRP, 40 AH y 39 Ozono. La edad media de los participantes fue de 60 años para los 3 grupos. La medida de resultado utilizada fue la escala WOMAC y la EVA y el tiempo de valoración fue a los 1, 3, 6 y 12 meses. La puntuaciones medias en los meses 1, 3 y 6 para las escalas EVA y WOMAC fueron menores en los grupos PRP y AH, con respecto a la evaluación inicial. Entre ambos grupos, PRP y AH, no hubo diferencias significativas, pero sí con respecto al grupo tratado con ozono. En este último grupo la calificación solamente fue inferior con respecto a la inicial en los primeros 3 meses. Las puntuaciones en el mes 12 para EVA y WOMAC fueron mejores

en el grupo tratado con PRP, con respecto a la valoración pretratamiento y comparado con los otros dos grupos.

Filardo et al. desarrolló un ECC con 192 pacientes, con la mitad en cada uno de los grupos confeccionados con PRP y AH. La edad media de los participantes fue de 53 años para el grupo tratado con PRP y de 57 años para el grupo de AH. Las escalas de valoración utilizadas fueron, la IKDC, KOOS, EQ-EVA, la escala de actividad Tegner, el ROM o rango de movimiento y la circunferencia transpatelar, medidas pretratamiento y en el mes 2, el 6 y el 12 después de la intervención. Los dos grupos de tratamiento mostraron puntuaciones medias superiores, es decir, mejorías significativas respecto a los resultados medidos antes de la aplicación del tratamiento, no obstante el estudio comparativo de los dos tratamientos no mostró diferencias significativas del PRP sobre el AH en ningún momento del seguimiento.

La variable que no mostró mejoras postratamiento en ninguno de los dos grupos fue el rango de movimiento.

Forogh et al. evaluó 41 pacientes pero con 48 rodillas. No se especificó el número de pacientes que recibieron cada uno de los tratamientos incluidos en el ensayo, el PRP y la inyección intraarticular de corticoides. La edad media de los participantes fue de 59 para el grupo de PRP y de 61 para el de corticoides. Las medidas de resultado utilizadas fueron la EVA, KOOS, el test de marcha de 20 metros (20MW) y el rango de movimiento activo y pasivo. Los tiempos de seguimiento se realizaron en el mes 2 y en el 6. Las puntuaciones medias postratamiento para la escala KOOS en alivio del dolor, la ausencia de síntomas, actividades de la vida diaria y la calidad de vida fueron significativamente mejores para aquellos tratados con PRP, sin embargo en la habilidad deportiva no hubo diferencias. Así mismo en la escala EVA y el Test 20MW también se obtuvieron calificaciones significativamente mejores en el grupo tratado con PRP. La única medición que no mostró ningún impacto fue el ROM.

Görmelli et al. realizó un ECC con un total de 182 pacientes distribuidos en 4 grupos: 46 recibieron 3 dosis de PRP, 45 una dosis de PRP, 46 recibieron AH y por último 45 suero salino. La edad media de los participantes fue de 53 años para todos los grupos. Las escalas utilizadas para la medición de resultados fueron la IKDC y la EQ-EVA, medidas únicamente pretratamiento y a los 6 meses. Las puntuaciones medias para las dos escalas en el mes 6, sufrieron un incremento estadísticamente significativo, para los 3 grupos comparado con la puntuación basal y con el grupo control. Remarcar también que el grupo

con 3 dosis de PRP obtuvo puntuaciones más altas comparadas con el grupo con una sola dosis de PRP y con el grupo con AH. Entre estos dos últimos tampoco se encontraron diferencias en las puntuaciones.

Montañez-Heredia et al. elaboró un ECC, con un total de 55 pacientes, distribuidos en 2 grupos, 28 recibieron PRP y 27 AH. La edad media de los participantes fue de 66 años para el grupo que recibió PRP y de 61 años para el AH. Las medidas de resultados utilizadas fueron la EVA, KOOS y EUROQOL. Las puntuaciones medias para dichas escalas se evaluaron en los meses 3 y 6 del seguimiento. Para la escala KOOS, exceptuando el subapartado de deporte y recreación, las puntuaciones medias para ambos grupos postratamiento fueron mejores durante todo el seguimiento. No obstante, no se encontraron diferencias entre el grupo de PRP y el grupo de AH. Por otra parte, sí que se vio que en los pacientes con grado leve de artrosis el PRP sí que mostraba mejores resultados comparado con grados de artrosis más avanzados. En cuanto a la escala EUROQOL, las puntuaciones medias del grupo tratado con PRP, fueron mejores que para el grupo de AH, no obstante, no de manera significativa en ningún momento del seguimiento.

Patel et al. desarrolló un ECC con un total de 78 pacientes, divididos en 3 grupos: el grupo A con 27 pacientes recibió una inyección de PRP, el grupo B dos inyecciones de PRP y el grupo C una inyección de suero salino. La edad media de los participantes fue 52 años para el grupo A y C, y de 51 para el grupo B. Las escalas de valoración utilizadas fueron la WOMAC y la EVA, medidas inicialmente y posteriormente en el mes 3 y 6 postratamiento. Para los grupos A y B, las puntuaciones de dolor fueron inferiores respecto antes del tratamiento a partir de la semana 6 y en el tercer mes, y respecto al grupo C. Aunque en el sexto mes las puntuaciones medias no fueron tan bajas, siguieron inferiores respecto al momento basal y respecto a las puntuaciones del grupo C. No hubo diferencias significativas entre los grupos A y B.

Paterson et al. realizó un estudio con 23 pacientes, de los cuales 12 recibieron PRP y otros 11 recibieron AH. La edad media de los participantes fue de 50 años para el grupo de PRP y de 52 años para el grupo de AH. Las medidas de resultado se evaluaron a la semana 4 y la semana 12, mediante las escalas EVA, KOOS y la KQOL-26. Las puntuaciones medias para la escala EVA postratamiento fueron menores para los dos grupos, tanto PRP como AH, sin encontrar diferencias entre los dos grupos. Sin embargo, para las escalas KOOS del dolor, la escala física y emocional KQOL-26, las puntuaciones medias para el grupo PRP fueron levemente mejores en los dos momentos del seguimiento, comparado con el grupo de AH.

Para este último grupo solo se encontraron puntuaciones medias mejores que en PRP en la escala funcional KOOS en la semana 12.

Raeissadat et al. hizo un ECC con un total de 77 pacientes, distribuidos en dos grupos, 41 recibieron PRP y 36 AH. La edad media de los participantes fue de 59 años para el grupo que recibió AH y de 57 años para los que recibieron PRP. Las escalas de medición de resultados fueron la escala WOMAC, el índice de Lequesne y la EVA. Se siguió a los pacientes en los meses 2 y 6 post-tratamiento. Se estableció que el éxito de las intervenciones estaría basado en un cambio en la calificación $>30\%$. Durante el seguimiento, en las escalas WOMAC y EVA se produjo un descenso en las dos escalas, con una diferencia $>30\%$ (PRP 44% vs 30%), en los dos grupos, en los dos momentos del seguimiento. No obstante, no hubo diferencias significativas entre ambos. En cuanto al índice de Lequesne, se evidenció una diferencia en las puntuaciones medias menor al 30%.

Sánchez et al. elaboró un ECC, con un total de 176 pacientes, de los cuales 89 recibieron terapia con PRP y los otros 87 AH. La edad media de los participantes fue de 60 años para los tratados con PRP y de 58 para el grupo de AH. Para la evaluación de resultados se sirvieron de las escalas WOMAC y el Índice de Lequesne, en los meses 1, 2 y 6 del seguimiento. Se estableció como éxito en el tratamiento un cambio $>50\%$ en las puntuaciones respecto a la basal. Para la escala WOMAC en los dos momentos del seguimiento, los pacientes tratados con PRP, obtuvieron un descenso en la puntuación $>50\%$ respecto a la puntuación basal y con respecto a los tratados con AH, en un 14% más. En cuanto a la escala de capacidad funcional y rigidez de Lequesne, las puntuaciones también fueron significativamente mejores en ambos grupos, al final del tratamiento, aunque sin diferencias significativas entre ellos.

Smith et al. desarrolló un ECC con un total de 30 pacientes reclutados, distribuidos en dos grupos, la mitad recibieron PRP y la otra mitad recibieron suero salino. La edad media de los participantes fue de 53 años para el grupo de PRP y de 46 años para el grupo de AH. Como medida de resultados se utilizó la escala WOMAC en los meses 2, 3, 6 y 12. Las dos puntuaciones de WOMAC para cada uno de los grupos fueron iguales en la fase de pretratamiento. En la fase de seguimiento, el grupo tratado con PRP, a partir de la segunda semana, las puntuaciones en la escala WOMAC descendieron significativamente y permanecieron hasta el final del seguimiento con puntuaciones más bajas respecto a la puntuación pretratamiento y con respecto al grupo tratado con placebo. Por otra parte, en el grupo tratado con suero salino (placebo), las puntuaciones de la escala WOMAC

descendieron en la semana 2, pero solo en este punto del seguimiento, en las posteriores puntuaciones no se vio una diferencia significativa respecto a la puntuación pretratamiento.

Vaquerizo et al. realizó un ECC con un total de 96 participantes, divididos en dos grupos, una mitad recibió PRP y la otra mitad AH. La edad media de los participantes fue de 62 años para el grupo que recibió PRP y de 65 años para el grupo tratado con AH. Las escalas de valoración de resultados utilizadas en las semanas 24 y 48 de seguimiento fueron la WOMAC y el índice de Lequesne. Para el seguimiento post-tratamiento se estableció que para que los resultados fueran significativamente diferentes en los dos grupos, tenía que haber una diferencia en las puntuaciones del 30/50% respecto al pretratamiento. En la semana 24, las puntuaciones en las escalas WOMAC del dolor, rigidez y función física, fueron mejores (diferencias > 30/50%) en el grupo tratado con PRP comparado con el grupo con AH. La escala Lequesne también obtuvo mejores puntuaciones (>30/50%) en el grupo con PRP. En la semana 48, las Escalas WOMAC y Lequesne obtuvieron mejores puntuaciones en el grupo tratado con PRP respecto al AH, e incluso mejor puntuación y con más diferencia que en la semana 24.

Para poder comparar estudios similares, se ha procedido a agrupar los trabajos según las escalas utilizadas como medida de resultados. La escala utilizada por el mayor número de estudios es la escala WOMAC, empleada por 8 de los 13 ensayos reclutados. No obstante también se han utilizado otras escalas de medidas de resultados, no menos importantes, pero las cuales no han sido empleadas en todos y cada uno de los ensayos clínicos reclutados para la revisión, lo que deriva en que no se puedan unificar todos los resultados de cada uno de los estudios. La escala EVA para el dolor, ha sido utilizada en 7 de los 13 ensayos clínicos, la EQ-EVA en 2 ensayos, el cuestionario IKDC ha sido utilizado en 3 estudios, la encuesta KOOS en 4 y el Índice de severidad de Lequesne en 3 de los 13 estudios.

Resultados expresados según la escala WOMAC

Ha sido empleada en 8 de los ensayos clínicos reclutados en este estudio, [26-28, 33, 35-37, 38] (Cole et al. solamente utilizó la subescala para el dolor). A los 3 meses del seguimiento fue utilizada por 5 estudios [26, 28, 33, 35, 37], de los cuales, 3 mostraron diferencias significativas a favor del tratamiento con PRP comparado con el grupo control [26, 33, 37]. A los 6 meses fue utilizada por 7 estudios [26, 28, 33, 35-38], en 4 de ellos, los grupos tratados con PRP mostraron puntuaciones mejores respecto a la calificación basal y con respecto a los tratados con AH [26, 33, 37, 38]. Por último, 3 estudios [28, 37, 38]

llegaron al último punto de seguimiento de 12 meses, dichos estudios también mostraron diferencias a favor de PRP (Figura 6).

Resultados expresados según la escala IKDC

Esta escala ha sido utilizada en 3 estudios [27, 29, 31], de los cuales en el tiempo de seguimiento, solo se vieron diferencias a favor del PRP en 2 de ellos [27, 31]. Por contra, Filardo et al. no mostró diferencias a favor del tratamiento con PRP en ningún momento del seguimiento (Figura 7).

Resultados expresados según la escala KOOS

Utilizada por 4 estudios [29, 30, 32, 34], de los cuales, solamente 2 de ellos [30, 32] encontraron mejores puntuaciones y por tanto diferencias, respecto a la intervención control. Como en el cuestionario anterior, en el estudio diseñado por Filardo et al. no se encontraron diferencias a favor del tratamiento con PRP a lo largo del seguimiento. Tampoco se encontraron diferencias significativas en el estudio realizado por Paterson et al (Figura 7).

Resultados expresados según el Índice de Lequesne

Tres de los estudios incluidos en la revisión han empleado este índice como medida [35, 36, 38]. Sólo uno de ellos mostró diferencias a los 6 meses entre las puntuaciones del grupo con PRP respecto al grupo control [38]. Los 2 restantes [35,36], mostraron que los dos grupos, tanto PRP como el AH obtenían puntuaciones mejores respecto a la basal, pero sin diferencias significativas entre ellos (Figura 7).

Resultados expresado según la escala EVA del dolor

La escala EVA para el dolor, ha sido utilizada en 7 de los 13 ensayos clínicos incluidos [27, 28, 30, 32-35]. Solamente en 2 de ellos, se han encontrado mejores puntuaciones para el grupo tratado con PRP con respecto al grupo control [27, 30]. De los 5 estudios restantes, 4 obtuvieron puntuaciones sin diferencias significativas entre ambos grupos [28, 33-35] y del estudio realizado por Montañez-Heredia et al. no se pudieron obtener los resultados [32] (Figura 8).

Efectos adversos postratamiento

Del total de los 13 estudios reclutados para la revisión, solamente 8 [26, 29, 32-34, 36-38] registraron los efectos adversos. Hubo efectos secundarios específicos y no específicos, en el primer grupo se incluyeron el dolor y la tumefacción post-inyección, y en el segundo grupo efectos como náuseas, vómitos, síncope, dolor de cabeza, gastritis, sudoración y taquicardia. En el ensayo realizado por Cerza et al. ningún participante tuvo efectos secundarios. Filardo et al. concluyó que el PRP provocaba mayor dolor e tumefacción que el AH, sin embargo, no hay resultados descritos. Montañez-Heredia et al. registró que 9 y 4 pacientes tuvieron dolor post-inyección en los grupos de PRP y AH respectivamente, y solo 1 paciente que recibió PRP tuvo tumefacción. En el estudio realizado por Patel et al. 6 pacientes en el grupo A y 11 pacientes en el grupo B sufrieron efectos adversos, no obstante ningún paciente en el grupo C presentó algún efecto secundario. De estos, solamente 4 y 3 pacientes de los grupos de A y B tuvieron dolor e tumefacción postratamiento. En este estudio, también se llegó a la conclusión de que los pacientes que habían experimentado efectos adversos, recibieron inyecciones con mayor número de plaquetas. Paterson et al. documentó que solamente 2 pacientes que habían recibido PRP tuvieron dolor e tumefacción, sin ningún efecto secundario en los que recibieron AH. El ensayo elaborado por Sanchez et al. registró, un total de 50 pacientes que tuvieron efectos secundarios, 26 habían recibido PRP y 24 AH. Aunque solamente, un paciente en el grupo de PRP tuvo dolor postratamiento y un paciente que recibió AH dolor de cabeza, los demás pacientes tuvieron efectos secundarios que probablemente no estaban relacionados con la intervención. Smith et al. registró que ningún pacientes de ambos grupos, tuvo efectos secundarios. Por último, Vaquerizo et al. documentó que 7 pacientes que habían recibido PRP y 7 que habían recibido AH, tuvieron dolor post-inyección.

Riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad metodológica de los distintos ensayos se describe en el ANEXO 2 mediante el uso de tablas resumen, extraídas del Manual Cochrane. Después de realizar dicha evaluación, 10 estudios [27, 29-34, 36-38] han obtenido un riesgo de sesgo moderado, mientras que los otros 3, han obtenido un riesgo de sesgo alto [26, 28, 35].

	Aleatorización n pacientes	Ocultamiento de asignación	Ciego de pacientes	Ciego del personal	Ciego de los evaluadores	Atricción/ Desgaste	RIESGO GLOBAL
Cerza 2012	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	ALTO
Cole 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	MODERADO
Duymus 2016	Bajo	Indefinido	Alto	Alto	Indefinido	Alto	ALTO
Filardo 2015	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	MODERADO
Forogh 2015	Bajo	Indefinido	Bajo	Alto	Bajo	Alto	MODERADO
Gormeli 2015	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Alto	MODERADO
Montañez 2016	Bajo	Indefinido	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	MODERADO
Patel 2013	Bajo	Indefinido	Indefinido	Alto	Bajo	Alto	MODERADO
Paterson 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	MODERADO
Raeissadat 2015	Bajo	Indefinido	Alto	Alto	Alto	Bajo	ALTO
Sánchez 2012	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo	MODERADO
Smith 2016	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	MODERADO
Vaquerizo 2013	Bajo	Bajo	Indefinido	Alto	Bajo	Alto	MODERADO

Tabla 2. Resumen evaluación de riesgo de sesgo

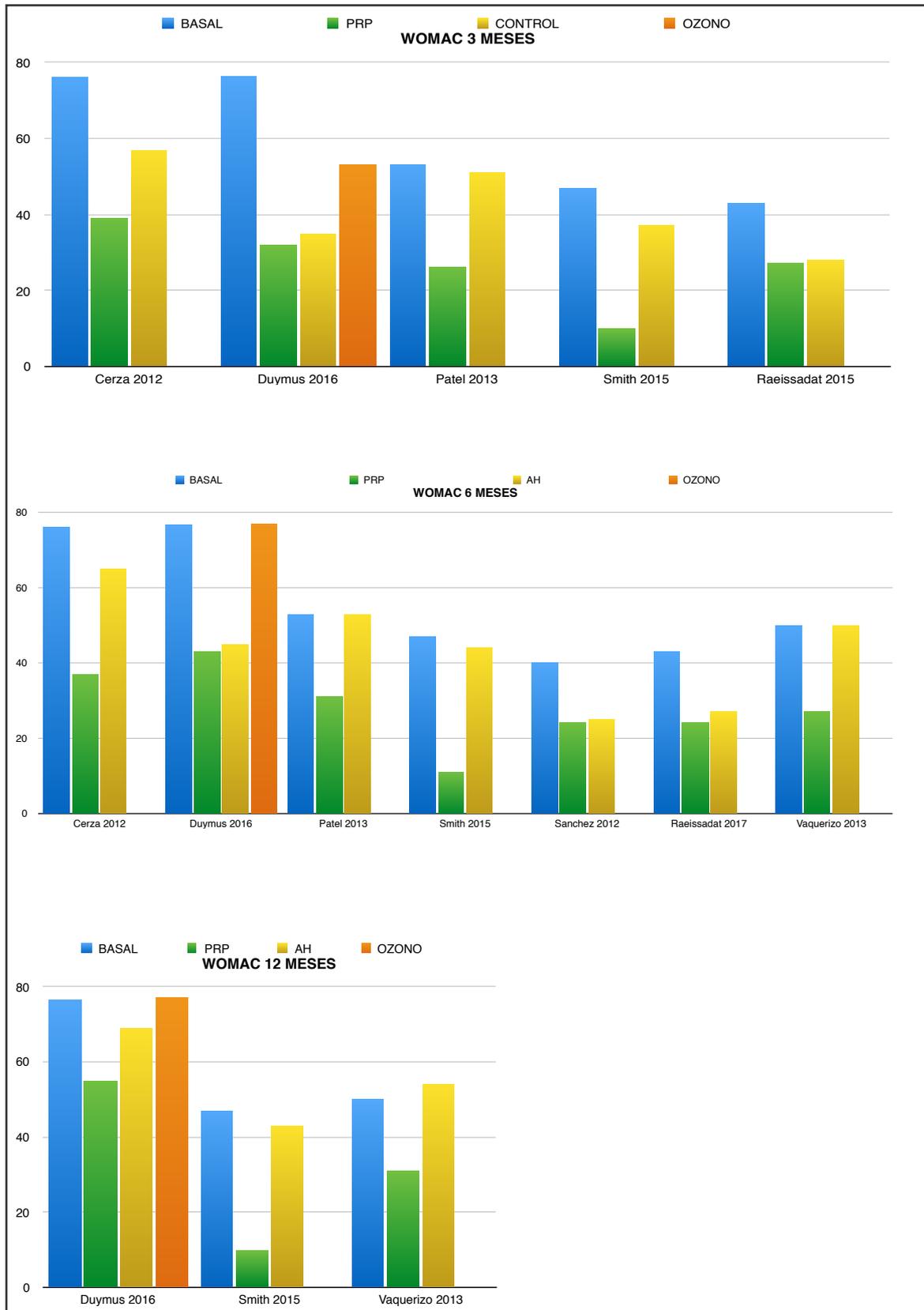


Figura 6. Puntuaciones medias de la escala WOMAC en los diferentes estudios, para los grupos tratados con PRP, AH y Ozono (grupo control), pretratamiento, y a los 3, 6 y 12 postratamiento.

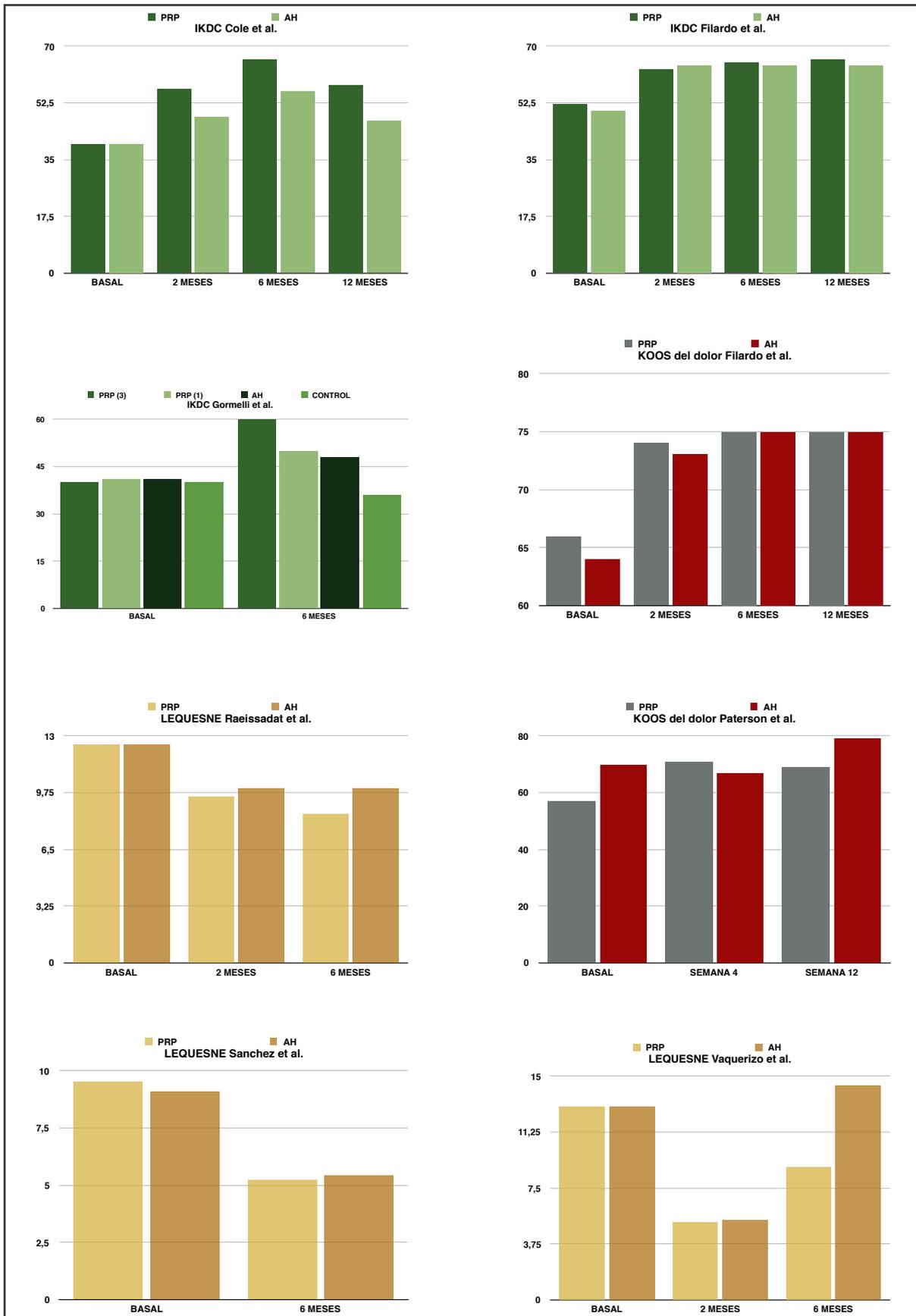


Figura 7. Puntuaciones medias de las escalas IKDC, KOOS y Índice de Lequesne en los diferentes estudios, para los grupos tratados con PRP y AH, pretratamiento y postratamiento.

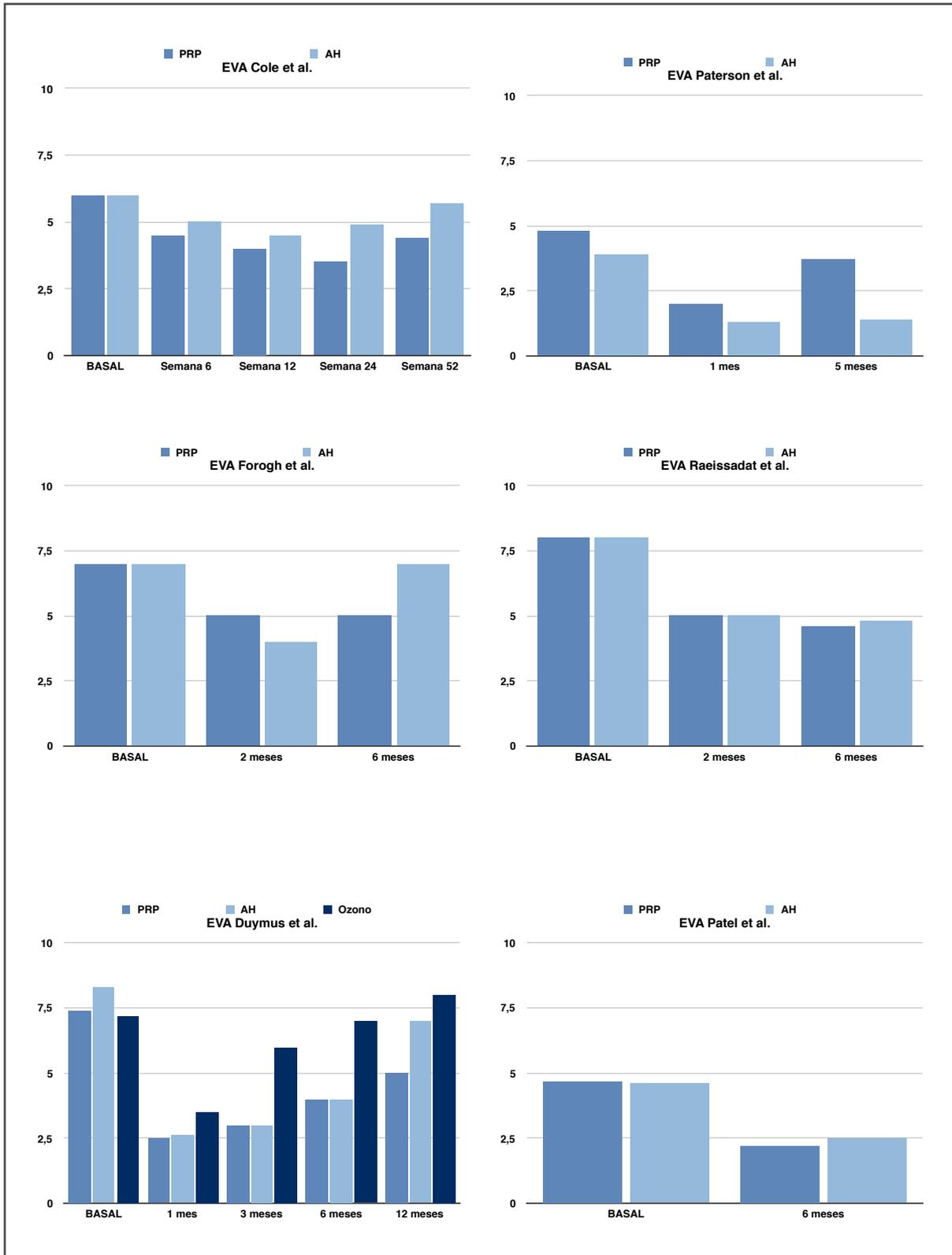


Figura 8. Puntuaciones medias de la escala EVA en los diferentes estudios, para los grupos tratados con PRP y AH, pretratamiento y postratamiento.

DISCUSIÓN

El tratamiento no quirúrgico para la artrosis de rodilla se ha estudiado a lo largo de muchas décadas a través de diferentes trabajos, los cuáles han informado del uso de AH, PRP y corticoides. Mientras que hay una gran cantidad de publicaciones documentando el uso de AH como tratamiento para la artrosis de rodilla, hay un número limitado que ha investigado el uso de PRP para el mismo propósito. Más importante aún si cabe, hay pocos artículos que comparen el uso de PRP con AH o con placebo. El objetivo de este estudio, ha sido determinar si las inyecciones de PRP son capaces de mejorar el dolor, el funcionamiento y la calidad de vida de los pacientes con artrosis, determinando si hay diferencias en las medidas resultado entre los grupos tratados con PRP y AH o entre PRP y el placebo. Para ello, esta revisión ha incluido 13 ensayos clínicos controlados y randomizados, en los que se evalúa el efecto temporal de las inyecciones de PRP sobre el dolor y la función física comparada con otros tratamientos. Volviendo a nuestras hipótesis formuladas al inicio del trabajo, en cuanto a la primera de ellas, la síntesis de la información obtenida del apartado de resultados muestra de manera consistente que las inyecciones de PRP obtienen mejores puntuaciones totales de la escala WOMAC, lo que se traduce en una reducción del dolor de rodilla y una mejora en la función física; en cuanto a la segunda hipótesis, sí que se han encontrado diferencias significativas en los resultados entre los grupos tratados con PRP, comparado con los grupos que recibieron AH, placebo u otros tratamientos en 11 de los 13 ensayos [26-28, 30-33, 35-38]. Los 2 ensayos clínicos restante, no mostraron estas diferencias a favor del PRP [29, 34].

Algunas revisiones sistemáticas hechas hasta el momento, también concluyeron que el PRP era una alternativa efectiva como tratamiento de la artrosis de rodilla, aunque estas conclusiones estaban basadas solamente en 9 ensayos clínicos como mucho [39-46]. Meheux et al. realizó una revisión sistemática de 6 ensayos clínicos, en la que se obtuvieron puntuaciones WOMAC significativamente mejores en los grupos de PRP comparado con los grupos de AH. Estas también fueron medidas desde los 3 meses hasta los 12 meses postratamiento, sin embargo solo 2 estudios evaluaron a los 3 meses y 2 a los 12 meses. Otra revisión realizada por Kanchanatawan et al. que incluía 9 ECA, en la que también se utilizó como medida de resultados la escala WOMAC, también concluyó que, las inyecciones de PRP habían mejorado las puntuaciones finales comparadas con las inyecciones de AH o placebo a corto plazo, en pacientes con grados moderados de artrosis de rodilla. Aunque en el presente trabajo se han incluido un número mayor de artículos, los resultados encontrados y las conclusiones finales, son muy parecidas entre sí.

La inyección intraarticular de PRP como alternativa de tratamiento para la artrosis de rodilla presenta algunas características a tener en cuenta a la hora de planear su evaluación y poder elaborar las conclusiones finales.

En cuanto a la duración del efecto beneficioso de las inyecciones de PRP, todavía no está claro el período de tiempo que persiste este efecto. Esta revisión encontró que el PRP era superior a otras inyecciones intraarticulares en términos de alivio del dolor y mejora de la función a lo largo de 3 a 12 meses. La duración media de la mejoría clínica fue de 9 meses. Esto puede explicar por qué todos los ECA actuales siguieron a los participantes dentro de los 12 meses, algunos incluso menos. La eficacia a corto plazo de las inyecciones de PRP indica que el PRP solo influye temporalmente en el medio articular, sin afectar la estructura articular o la progresión de la artrosis de rodilla.

Otro apartado a destacar, es la heterogeneidad entre los participantes incluidos en la revisión, ya que hay mucha variación de edad, sexo, IMC, el nivel de actividad de los pacientes, los tratamientos recibidos anteriormente y los grados de artrosis de rodilla.

En cuanto al grado de artrosis, la media entre los 13 ensayos era de un grado II-III para todos los grupos en la escala K-L, y I-II en la escala de Ahlbäck, tanto el tratado con PRP como con AH. Solo hubo 4 ensayos que tenían reclutados pacientes con grados superiores. No obstante, apoyaron los resultados, y mostraron que el PRP era más efectivo en grados leves de artrosis. En cuanto a la edad, los únicos ensayos que no apoyaron la hipótesis a favor del PRP [29, 34], tenían pacientes con edad muy por debajo de la media, lo que hace que pueda existir la posibilidad, que en el resto de estudios que apoyan la hipótesis, la mayor evolución de la enfermedad y la necesidad de un tratamiento efectivo, pudiera sobreestimar el efecto.

Una de las limitaciones del presente trabajo, es la heterogeneidad de los protocolos de inyección de los diferentes tratamientos. Hay diferentes tipos de preparaciones de PRP, con diferentes concentraciones de células blancas. El tipo de células más abundante son los leucocitos neutrófilos, y por tanto las diferentes preparaciones de PRP se basan en la cantidad que contienen éstas. Varios estudios han investigado el efecto que producen el PRP pobre en leucocitos (PRP-PL), comparado con el PRP rico en leucocitos (PRP-RL), en la curación de tejidos. Estos han llegado a la conclusión de que el PRP-RL ha mostrado causar una significativa y mayor respuesta inflamatoria local que el PRP-PL [39]. En esta revisión, 7 ensayos clínicos de los 13, han utilizado PRP-PL [26, 27, 32, 33, 36-38], y 6 han utilizado el PRP-RL [28-31, 34, 35]. A pesar de tener similares perfiles de seguridad entre

ellos, ambos tipos de PRP mostraron tener más reacciones locales transitorias comparado con los grupos controles. En cuanto a qué tipo de preparación es mejor, en este estudio, los 8 ensayos que utilizaron PRP-PL obtuvieron resultados más satisfactorios postratamiento comparados con el AH o el placebo. Por otra parte, de los 5 restantes que utilizaron PRP-RL, 3 de ellos obtuvieron resultados finales que apoyaban su uso, y los 2 restantes realizados por Filardo et al. y Paterson et al., no mostraron resultados que apoyaban el uso del PRP. Sin embargo, y pese a haber encontrado estos resultados, el contenido ideal de leucocitos está aun en debate, ya que, ningún ensayo incluido en el estudio comparaba directamente el PRP-PL con el PRP-RL. Cada uno de los estudios utilizaba protocolos distintos de inyección, lo que hace que no podamos formular una conclusión a favor de ninguno de los dos y que exista la necesidad de realizar más estudios focalizados en este tema para un futuro.

Un punto importante a comentar, es la metodología y los protocolos usados en la configuración de los distintos ensayos clínicos. A modo resumen podemos decir que es muy importante conseguir una buena aleatorización y cegamiento de los participantes, para poder así eliminar el efecto placebo que sobreestimaría la asociación de los resultados encontrados. De los 13 ensayos clínicos, 9 de ellos diseñaron el ciego pertinente. Para ello se les extrajo sangre a todos los pacientes, para la posterior centrifugación y elaboración del PRP. También a la hora de la aplicación del tratamiento, antes de la inyección, la jeringa fue cubierta por un material opaco para prevenir que los pacientes pudieran saber qué tratamiento estaban recibiendo. Por contra, los 4 ensayos restantes, no realizaron el ocultamiento; ya sea porque no extrajeron la sangre a todos los participantes o debido a los diferentes protocolos en cada uno de los grupos, que hizo imposible el cegamiento. Esto puede hacer que la asociación del PRP con los resultados obtenidos esté falseada, debido a la necesidad de los pacientes por notar mejoría clínica y por ser un tratamiento experimental. Por tanto, se necesitan más revisiones de ensayos clínicos controlados y randomizados con doble ciego, para eliminar este posible sesgo.

Otro punto relevante, es la información radiológica sobre el grado de artrosis. La Resonancia Magnética (RM) sería el método más eficaz para ver los cambios producidos por el PRP a nivel condral. No obstante, en los diferentes estudios, estos cambios, solo han sido evaluados pretratamiento mediante imagen radiológica (RX). En las visitas posteriores y durante el seguimiento postratamiento, en ninguno de los estudios recolectados para la revisión se realizaron estas pruebas. El análisis del grado de artrosis recogido mediante RM pre y postratamiento, podría haber sido útil a la hora de proporcionar resultados objetivos.

En las revisiones realizadas hasta el momento e incluyendo esta, el PRP ha mostrado mejoría en cuanto al dolor, función física y calidad de vida, no obstante, estos datos son subjetivos, así que para poder evidenciar la regeneración del cartílago y una mejora en el grado de artrosis, se deberían evaluar mediante imágenes radiológicas seriadas. Otros métodos para objetivar la regeneración de la articulación, sería la realización de biopsias del cartílago articular y artrocentesis, antes y después del tratamiento, analizando muestras seriadas del tejido y los marcadores inflamatorios del líquido sinovial, respectivamente. Esto último sólo ha sido realizado en el ensayo clínico llevado a cabo por Cole et al., en el que los marcadores bioquímicos sí habían descendido en el grupo tratado con PRP, no obstante, no se especificó el protocolo efectuado ni a cuántos pacientes se les realizó este análisis. Según se comentó en el apartado de introducción, sí que ha sido demostrado a nivel *in vitro*, que los factores liberados por las plaquetas inhiben la cascada inflamatoria y la destrucción del cartílago, y estimulan a las células madre para sintetizar condrocitos. Sin embargo, estos efectos, a nivel *in vivo*, no están todavía comprobados, y sería interesante el uso de medidas objetivas, como las comentadas, para poder formular una conclusión definitiva.

Esta falta de resultados y marcadores objetivos de regeneración a nivel *in vivo*, lleva a plantear que realmente no se esté realizando una medicina regenerativa, o lo que es lo mismo, un control de la progresión de la enfermedad, sino más bien, una medicina paliativa.

En cuanto a los efectos secundarios, aunque sí que se han documentado más reacciones locales en los grupos tratados con PRP, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes que tuvieron efectos adversos graves postratamiento en los grupos que recibieron PRP y los que recibieron AH o el control. Por lo que en principio, parece un tratamiento bastante seguro.

En la última década las revisiones que apoyan el uso de PRP, aseguran que este carece de efectos indeseables postratamiento debido a que se trata de un producto de naturaleza autóloga y, por tanto, propio, facilitando su tolerancia terapéutica, pero tolerancia no es sinónimo de inocuidad. El efecto terapéutico del PRP se consigue concentrando cantidades ingentes de factores de crecimiento (FC) en los tejidos dañados. Ya se ha mencionado que los FC promueven el proceso de reparación tisular, no obstante este no es el único proceso en el que estos factores intervienen decisivamente. Los factores de crecimiento como el PDGF, VEGF, TGF β , EGF y IGF-I son factores de especial relevancia en el crecimiento de ciertos tumores debido a su elevado potencial angiogénico, inductor de proliferación celular e incluso algunos, han exhibido un potencial oncogénico propio, capaz de favorecer la expansión clonal de células previamente mutadas. Estas propiedades de los FC, proclives a

la generación y perpetuación de tumores, aunque inquietantes, están solo descritas en animales de experimentación, no existiendo evidencias hasta el momento que relacionen el uso terapéutico del PRP en seres humanos con algún tipo de transformación carcinomatosa [47]. Por este motivo y por el papel de las plaquetas en el proceso de coagulación, el uso de PRP, supuestamente contraindicado en pacientes con cáncer y personas con trastornos de la coagulación, aún necesita de más estudios [48].

Por tanto, una vez comentadas las limitaciones encontradas dentro de cada uno de los estudios, entre las que se han destacado: la heterogeneidad del grado de artrosis de los pacientes tratados, las características de estos, los protocolos seguidos para la preparación de los PRP, el intervalo de aplicación de las infiltraciones, el número de aplicación de las mismas, los activadores exógenos utilizados y el predominio de periodos de evaluación de corto a mediano plazo. Todo esto junto con la escasa muestra en algunos de los ensayos clínicos, la heterogeneidad y falta de objetividad de las medidas resultados, da a entender el porqué no se ha realizado un estudio analítico para comparar estadísticamente todos los ensayos clínicos entre ellos. Por esta razón se ha decidido realizar un análisis descriptivo de los resultados, en lugar de un metaanálisis.

CONCLUSIONES

A corto plazo, las inyecciones intraarticulares de PRP son generalmente eficaces como alternativa de tratamiento en la artrosis de rodilla, en términos de alivio de dolor, función física y calidad de vida. En los 12 primeros meses también existen diferencias a favor del tratamiento con PRP en la escala WOMAC, comparado con otras inyecciones, como suero salino, AH, ozono y corticoides. En cuanto a la seguridad del PRP, podría relacionarse la aparición de inflamación y dolor local leve tras la administración del tratamiento. Sin embargo, los ensayos clínicos no arrojan datos sobre la seguridad de estas terapias a largo plazo.

Debido a las limitaciones encontradas, tanto de forma global, como en cada uno de los ensayos, se cuestionan los resultados obtenidos. Esto nos lleva a considerar la posibilidad de que el PRP no sea un tratamiento basado en medicina regenerativa, sino, más bien, una medicina paliativa, puente a la artroplastia.

Para poder realizar recomendaciones más fiables es necesario realizar más ensayos clínicos, que presenten algunas mejoras metodológicas, como podrían ser el estudio de una población más homogénea y la utilización de medidas resultado más objetivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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
2. Bijlsma J.W., Berenbaum F, Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377:2115–2126.
3. Buckwalter JA, Saltzman C, Brown T. The impact of osteoarthritis: Implications for research. *Clin Orthop Relat Res*. 2004; 427 Suppl:S6-15.
4. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet*. 2005;365:965-73
5. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:24-33.
6. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Sociedad Española de Reumatología. 6.a ed. Madrid: Panamericana; 2004.
7. Mishra R, Singh A, Chandra V, Negi MP, Tripathy BC, Prakash J, et al. A comparative analysis of serological parameters and oxidative stress in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2011;32:2377-82
8. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:7-16.
9. Dreier R. Hypertrophic differentiation of chondrocytes in osteoarthritis: The developmental aspect of degenerative joint disorders. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:216.
10. Richmond SA, Fukuchi RK, Ezzat A, Schneider K, Schneider G, Emery CA. Are joint injury, sport activity, physical activity, obesity, or occupational activities predictors for osteoarthritis? A systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43:515. B19.
11. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:139-44.
12. Golightly YM, Allen KD, Caine DJ. A comprehensive review of the effectiveness of different exercise programs for patients with osteoarthritis. *Phys Sportsmed*. 2012;40:52-65.
13. Uthman I, Raynauld JP, Haraoui B. Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Postgrad Med J*. 2003;79:449-53.

14. Hall HA. Effectiveness of glucosamine and chondroitin for osteoarthritis. *Am Fam Physician*. 2012;86:994-8.
15. Clegg TE, Caborn D, Mauffrey C. Viscosupplementation with hyaluronic acid in the treatment for cartilage lesions: A review of current evidence and future directions. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23:119-24.
16. Holmes R, Moschetti W, Martin B, Tomek I, Finlayson S. Effect of evidence and changes in reimbursement on the rate of arthroscopy for osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2013;41:1039-43.
17. Fu D, Li G, Chen K, Zhao Y, Hua Y, Cai Z. Comparison of high tibial osteotomy and unicompartmental knee arthroplasty in the treatment of unicompartmental osteoarthritis: A meta-analysis. *J Arthroplasty*. 2013;28:759-65.
18. Singh JA. Epidemiology of knee and hip arthroplasty: A systematic review. *Open Orthop J*. 2011;5:80-5.
19. Andia I, Sanchez M, Maffulli N: Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther* 2012, 12:7–22.
20. Macaulay IC, Carr P, Gusnanto A, Ouweland WH, Fitzgerald D, Watkins NA: Platelet genomics and proteomics in human health and disease. *J Clin Invest* 2005, 115:3370–3377.
21. Brandl A, Angele P, Roll C, Prantl L, Kujat R, Kinner B: Influence of the growth factors PDGF-BB, TGF-beta1 and bFGF on the replicative aging of human articular chondrocytes during in vitro expansion. *J Orthop Res* 2010, 28:354–360.
22. Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, Welch Z, O'Shaughnessey K, Hoepfner J: Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1beta and TNFalpha-stimulated human articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2011, 29:1320–1326.
23. Malemud CJ: Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date. *Drugs Aging* 2010, 27:95–115.
24. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ: The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res* 2011, 469:2706–2715.
25. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]*. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.
26. Cerza F, Carnì S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med*. diciembre de 2012;40(12):2822-7.
27. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic Acid Versus Platelet-Rich Plasma: A Prospective, Double-Blind Randomized Controlled Trial Comparing Clinical

- Outcomes and Effects on Intra-articular Biology for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):339-46.
28. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* febrero de 2017;25(2):485-92.
 29. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* Julio de 2015;43(7):1575-82.
 30. Forogh B, Mianehsaz E, Shoaee S, Ahadi T, Raissi GR, Sajadi S. Effect of single injection of platelet-rich plasma in comparison with corticosteroid on knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness.* agosto de 2016;56(7-8):901-8.
 31. Gormeli G, Gormeli CA, Ataoglu B, Colak C, Aslanturk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; doi:10.1007/s00167-015-3705-6.
 32. Montañez-Heredia E, Irizar S, Huertas PJ, Otero E, Del Valle M, Prat I, et al. Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma versus Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritic Knee Pain: A Randomized Clinical Trial in the Context of the Spanish National Health Care System. *Int J Mol Sci.* 2 de julio de 2016;17(7).
 33. 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.* Febrero de 2013;41(2):356-64.
 34. Paterson KL, Nicholls M, Bennell KL, Bates D. Intra-articular injection of photo-activated platelet-rich plasma in patients with knee osteoarthritis: a double-blind, randomized controlled pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 9 de febrero de 2016;17:67.
 35. Raeissadat SA, Rayegani SM, Ahangar AG, Abadi PH, Mojangani P, Ahangar OG. Efficacy of Intra-articular Injection of a Newly Developed Plasma Rich in Growth Factor (PRGF) Versus Hyaluronic Acid on Pain and Function of Patients with Knee Osteoarthritis: A Single-Blinded Randomized Clinical Trial. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2017;10:1179544117733452.
 36. 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.* agosto de 2012;28(8):1070-8.

37. Smith PA. Intra-articular Autologous Conditioned Plasma Injections Provide Safe and Efficacious Treatment for Knee Osteoarthritis: An FDA-Sanctioned, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* abril de 2016;44(4): 884-91.
38. Vaquerizo V, Plasencia MÁ, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durothane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* octubre de 2013;29(10):1635-43.
39. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, Varner KE, Harris JD. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy.* marzo de 2016;32(3):495-505.
40. Dai W-L, Zhou A-G, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* marzo de 2017;33(3):659-670.e1.
41. Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, et al. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* mayo de 2016;24(5):1665-77.
42. Simental-Mendía MA, Vílchez-Cavazos JF, Martínez-Rodríguez HG. El plasma rico en plaquetas en osteoartrosis de rodilla: una alternativa de tratamiento. *Artículo de revisión. Cirugía y Cirujanos.* 1 de julio de 2015;83(4):352-8.
43. Khoshbin A, Leroux T, Wasserstein D, Marks P, Theodoropoulos J, Ogilvie- Harris D, et al. The efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review with quantitative synthesis. *Arthroscopy.* 2013;29:2037–48.
44. Nguyen C, Lefèvre-Colau M-M, Poiraudreau S, Rannou F. Evidence and recommendations for use of intra-articular injections for knee osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* junio de 2016;59(3):184-9.
45. Tietze DC, Geissler K, Borchers J. The effects of platelet-rich plasma in the treatment of large-joint osteoarthritis: a systematic review. *Phys Sportsmed.* mayo de 2014;42(2): 27-37.
46. 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.

47. De La Mata J. Platelet rich plasma. A new treatment tool for the rheumatologist? *Reumatol Clin.* junio de 2013;9(3):166-71.
48. Di Matteo B, Filardo G, Lo Presti M, Kon E, Marcacci M. Chronic anti-platelet therapy: a contraindication for platelet-rich plasma intra-articular injections? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(1 Suppl):55-9.

ANEXOS
ANEXO 1. LISTA DE ITEMS PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA. PRISMA

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
Título Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
Resumen Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
Introducción Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
Métodos Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
Resultados Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
Discusión Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
Financiación Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

ANEXO 2: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD
Cerza et al 2012 ITALIA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo alto	Cita: “Los pacientes fueron aleatorizados consecutivamente en la admisión al hospital” Nota: tipo de muestreo no probabilístico, y de peor capacidad de extrapolación.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo alto	Cita: “Los pacientes fueron aleatorizados consecutivamente en la admisión al hospital” (pág. 2823)
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: “El grupo que recibió PRP, fue sometido a un examen hemocromocitométrico para determinar los niveles de plaquetas” Nota: al realizarse esta prueba a los pacientes, resulta difícil el enmascaramiento. (pág. 2823)
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: “las inyecciones fueron realizadas por médicos no cegados”
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo indefinido	Cita: “este paso fue realizado por el mismo operador” pág. 2824
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	El número de pacientes asignados y analizados si que han sido descritos. no ha habido pérdidas de pacientes

Cole et al 2016 USA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “los pacientes fueron randomizados mediante un proceso electrónico de aleatorización” pág. 3
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “los pacientes fueron randomizados mediante un proceso electrónico de aleatorización” pág. 3

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: “Personal externo al médico realizó la aleatorización, el personal médico realizó las inyecciones y los resultados y el análisis fue realizado por equipo. Los pacientes y el equipo que realizó el análisis fueron cegados previamente” pág. 3
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	El número de los pacientes incluidos en el estudio y los que no terminaron el seguimiento por otras causas, si que fueron contabilizados pero únicamente se realizó el análisis de los que lo terminaron

Duymus et al. 2016 TURQUIA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “ los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 3 grupos mediante un protocolo electrónico”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo indefinido	Falta información
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	Dificultad de cegamiento debido a las diferencias en cuanto a el número de inyecciones y los tipos en cada uno de los grupos.
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo indefinido	Falta información
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Hubo pérdida, las cuales no se incluyeron en el análisis de datos final.

Filardo et al 2015 ITALIA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: " los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos, y la lista de aleatorización fue prevista por un estadístico y mantenida en su oficina."
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: " se utilizaron sobres sellados que contenían la asignación de tratamiento"
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: "Antes de la inyección la jeringa fue cubierta para prevenir que los pacientes pudieran saber que tratamiento estaban recibiendo" Cita: "a todos los pacientes, se les extrajo sangre para PRP"
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: " para garantizar el doble ciego del ensayo, todas las evaluaciones fueron realizadas por un médico no involucrado en las inyecciones"
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Hubo pérdida, las cuales no se incluyeron en el análisis de datos final.

Forogh et al. 2015 IRAN

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: " Fue utilizado un método de aleatorización por bloque"
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo indefinido	Falta información
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: "todas la jeringas fueron preparadas fuera de la habitación y cubiertas para prevenir su visión" Cita."Se extrajo sangre para centrifugación de todos los pacientes"

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: "El doble ciego, incluía a los pacientes y a los evaluadores, los cuales no sabían a que grupo pertenecía cada uno" lo que hace que podamos deducir que el personal sí sabía la distribución de pacientes.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Hubo pérdida, las cuales no se incluyeron en el análisis de datos final.

Gormeli et al. 2015 TURQUIA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: "los pacientes fueron asignados aleatoriamente en 4 grupos mediante un protocolo realizado por ordenador"
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: "Los grupos asignados fueron únicamente accesibles a los médicos, los pacientes y los evaluadores fueron excluidos"
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: " Los participantes fueron cegados, sujetos a un protocolo estandarizado de inyección" Cita: "se les extrajo sangre para centrifugación a todos los pacientes"
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: "cada inyección fue administrada por un médico no cegados"
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Cita: "Los pacientes fueron evaluados, por evaluadores cegados para pacientes y inyecciones"
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Hubo pérdida, las cuales no se incluyeron en el análisis de datos final.

Montañez-Heredia et al. 2016 ESPAÑA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “ Los pacientes fueron asignados usando una tabla de números aleatorios”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo indefinido	Falta de información
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: “Las jeringas para los dos grupos fueron opacas” Cita: “se extrajo sangre de todos los participantes”
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Doble ciego significa cegamiento para los participantes y para los evaluadores, no para los médicos que realizan la inyección.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Cita: “los evaluadores no involucrados en la infiltración, fueron los encargados de recoger los resultados”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. 1 participante fue excluido. Las pérdidas fueron justificadas.

Patel et al. 2013. INDIA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante un protocolo computerizado”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo no claro	Falta informacion
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo no claro-bajo	Cita: "los participantes fueron cegados mediante un protocolo de inyección estandarizado" Cita: “se extrajo sangre de todos los participantes”. No obstante la diferencia en el número de inyecciones hace que resulte difícil el cegamiento completo.

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	No descrito. Únicamente dice ensayo de doble ciego (ciego para pacientes y evaluadores)
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Cita: "las variables resultado fueron medidas posteriormente por un observador blindado.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Hubo pérdida, las cuales no se incluyeron en el análisis de datos final.

Paterson et al. 2016 AUSTRALIA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: "los participantes fueron asignados aleatoriamente mediante una lista de randomización generada por un ordenador"
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: "la asignación y ocultación a los grupos fue realizada por personal no involucrado en la evaluación de resultados"
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: "este proceso garantiza el cegamiento de participantes y médicos que realizan la intervención" Cita: "Ambos grupos completaron la extracción de sangre para PRP y la jeringa fue la misma para los dos grupos"
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: " la jeringa fue provista por personal independiente, la retuvo o la descartó según el grupo que se tratara". Cita: "este proceso garantizó el cegamiento de pacientes y médicos". Cita: "Ambos grupos completaron la extracción de sangre para PRP"
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo alto	Ensayo de doble ciego, en el que se especifica que solo los participantes y médicos fueron blindados, los evaluadores no.

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Cuatro participante fueron excluidos. Las perdidas fueron justificadas.

Raeissadat et al. 2015 IRAN

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “los participantes fueron asignados a los distintos grupos mediante una aleatorización en bloque”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “los participantes fueron asignados a los distintos grupos mediante una aleatorización en bloque”
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: “una de las limitación fue la falta de cegamiento”. Se explica que los diferentes programas de extracción de sangre junto con las inyecciones correspondientes, hacen imposible el cegamiento”.
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: “el reclutamiento y la aleatorización fueron realizados por un médico residente el cual no fue cegado en la asignación de pacientes a los grupos”.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo alto	No hay ciego para los evaluadores.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. 21 participante fueron excluidos. 10 en un grupo y 11 en el otro Las perdidas fueron justificadas.

Sanchez et al. 2012 ESPAÑA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “ el tratamiento fue asignado por randomización estratificada, usando un software especial”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: " manteniendo así la relación oculta y sellada" Cita:"el envoltorio no fue abierto hasta el momento de aplicar el tratamiento”
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: “para mantener el cegamiento, la inyección se realizó sin que los pacientes pudieran verla, además de extraer sangre de todos de ellos”
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: “Ambos, los pacientes y los evaluadores fueron cegados a los tratamientos” Doble ciego, lo que quiere decir que los médicos que realizaban la intervención no estaban blindados.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Cita: “la respuesta fue evaluada por evaluadores no involucrados en la aplicación del tratamiento”
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Las pérdidas fueron justificadas. Fue realizado un análisis por intención de tratar.

Smith et al. 2016. USA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “para asegurar la aleatorización y la ocultación de los grupos se uso un sistema de randomización “internet-based”
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo bajo	Cita: “Aleatorizar de esta manera, garantizó un éxito de cegamiento para los pacientes y para los evaluadores” Doble ciego para participantes y para evaluadores

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo bajo	evaluadores
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo alto	
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo bajo	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. No hubo pérdidas.

Vaquerizo et al. 2013 ESPAÑA

Sesgo	Evaluación	Apoyo
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Riesgo bajo	Cita: “La aleatorización fue realizada por un software, manteniendo así la relación en un envoltorio sellado”.
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Riesgo bajo	
Cegamiento de los participantes (sesgo de realización)	Riesgo indefinido/ bajo	Cita: “para mantener el ocultamiento, la inyección fue oculta para los pacientes y la sangre se extrajo de todos y cada uno de ellos” No obstante, los programas de inyección son diferentes en cada grupo”
Cegamiento del personal (sesgo de realización)	Riesgo alto	Cita: “ ambos, los pacientes y los evaluadores, permanecieron blindados a la asignación de los tratamientos” Doble ciego para participantes y evaluadores, no para los médicos que realizan la intervención.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección)	Riesgo bajo	Cita: “ ambos, los pacientes y los evaluadores, permanecieron blindados a la asignación de los tratamientos” Doble ciego para participantes y evaluadores, no para los médicos que realizan la intervención.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Riesgo alto	Número de participantes asignados a cada grupo si que fueron descritos. Las pérdidas fueron justificadas. No obstante, 6 pacientes fueron excluidos del grupo de AH.