



ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

- Alivio del dolor al lubricar y amortiguar la articulación de la rodilla.
- Antiinflamatorio
- Formación de hueso
- Antiosteoclastogénesis
- Regeneración del cartílago

CE
2265



ARTHRODESMOL®

Intra - articular Filler

Arthrodesmol® está indicado para:

Alivio del dolor al lubricar y amortiguar la articulación de la rodilla

Antiinflamación

Formación de hueso

Antiosteoclastogénesis

Regeneración del cartílago

ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler



[Arthrodesmol[®] es un tratamiento de 3~6 inyecciones que se administra en intervalos de 4 semanas y que proporciona beneficios de hasta 6 meses de duración.)]

Indicación

- Arthrodesmol[®] está indicado para el tratamiento del dolor en las articulaciones osteoartíticas y para la mejora de la movilidad articular al reforzar la viscoelasticidad del líquido sinovial.

Composición

- Hialuronato de sodio (1,5%), Tampón Fosfato Salino, Oligopéptido-92, Nonapéptido-25, Octapéptido-11, Heptapéptido-16, Decapéptido-23.

Almacenamiento

- Conservar entre 2° y 25° alejado de la luz directa del sol. Antes de su uso, comprobar que el envase no presenta indicios de deterioro.

Envase

- 1 jeringa precargada, 2 etiquetas de trazabilidad

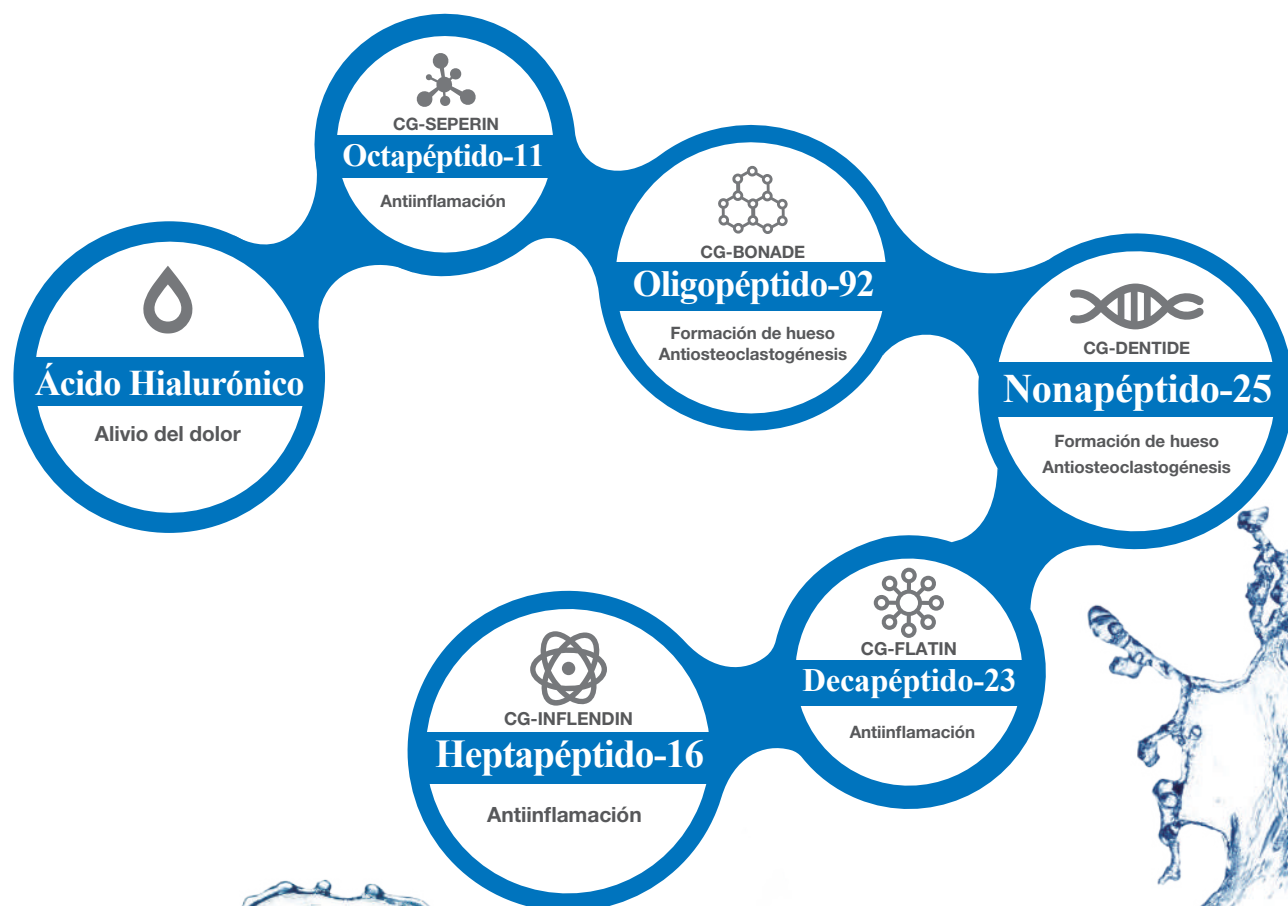
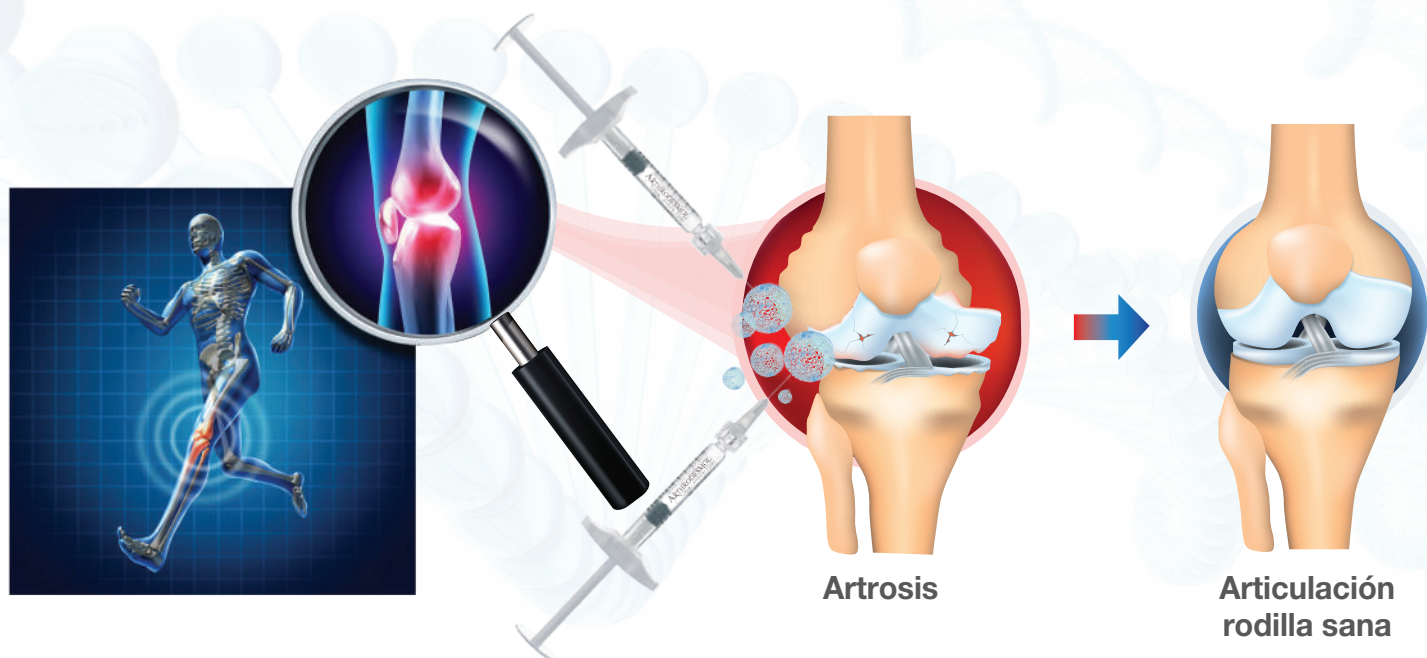
Precauciones / Dosificación y efectos adversos

- Consultar las instrucciones de uso.

Lib liberación Sostenida y Tecnología de Péptidos

ARTHRODESMOL®
Intra - articular Filler
[Dispositivo médico de relleno]

Arthrodesmol® es un tratamiento de 3~6 inyecciones en intervalos de 4 semanas que proporciona beneficios de hasta 6 meses.



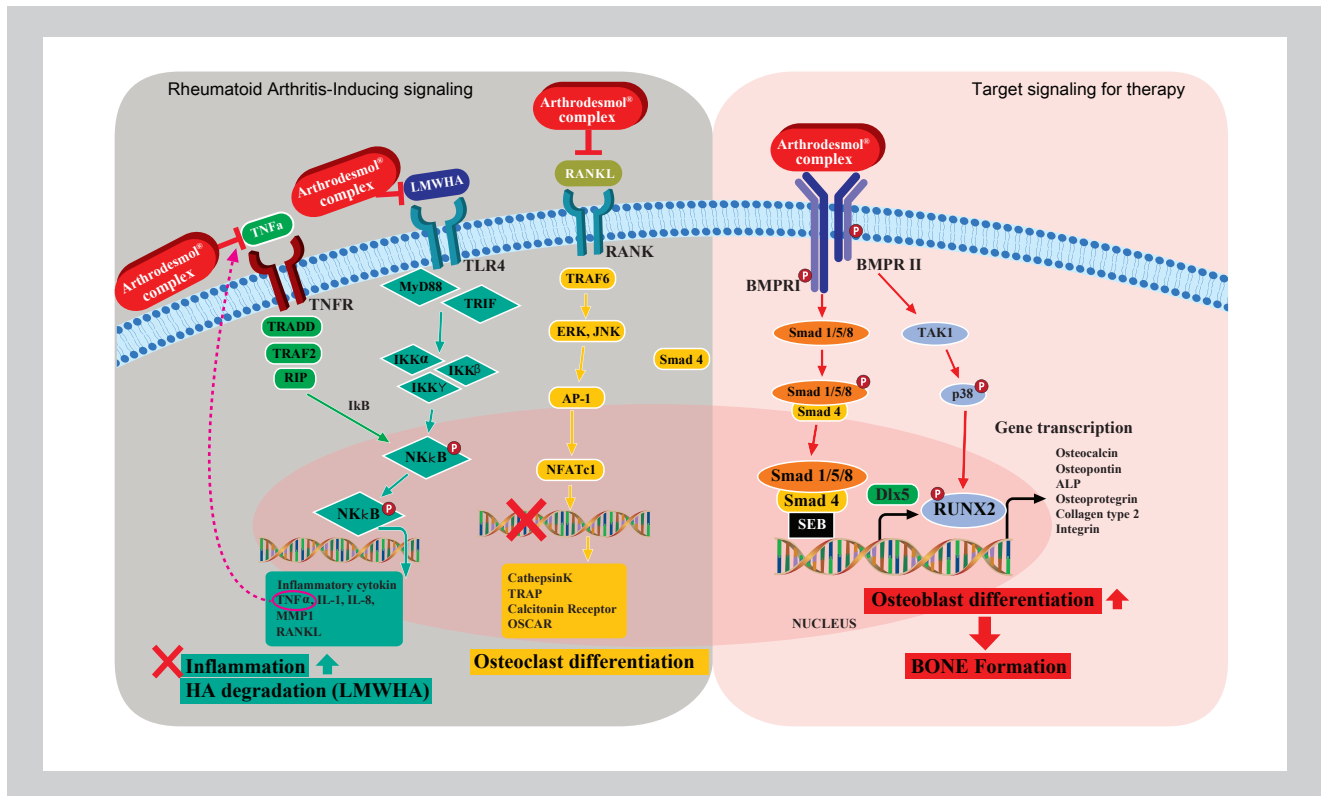
ARTHRODESMOL®
Intra - articular Filler

OTC 092013

ARTHRODESMOL®

Intra - articular Filler

Vía de señalización del relleno intraarticular ARTHRODESMOL®



1 La vía de señalización TNFR activada por TNF α : bloqueada por CG/Inflendina/CG/Flatina (antiinflamación).

A menudo, la artritis, incluyendo la reumatoide, se inicia con la inflamación de la membrana sinovial de la articulación.

La expresión de la citocina inflamatoria, como la TNF α , IL-8, MMP y RANKAL, es fuerte en el tejido inflamatorio.

Un TNF α se enlaza al receptor TNF (TNFR), que da lugar a la expresión de TRADD, TRAF2, RIP.

TRADD, TRAF2, RIP son moléculas de señalización expresadas por el enlace del FNT α a su lugar de enlace, y la expresión de estas moléculas resulta en la fosforilación de NKkB.

Entonces, el NKkB fosforilado promueve la síntesis de las citocinas inflamatorias como TNF α , IL-1, IL-8, MMP y RANKL.

Por ello, esta vía es cíclica.

Cada vez más citocinas inflamatorias del cuerpo conllevan al estímulo de la síntesis de citocinas inflamatorias, iniciándose así el círculo vicioso de la inflamación.

La CG-Inflendina y la CG-Flatina bloquean el enlace de TNF α en su lugar de enlace, por lo que puede detenerse también de este modo el ciclo inflamatorio.

ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

- 2 La vía de señalización TLR4 activada por LMWHA (Ácido Hialurónico de Bajo Peso Molecular): bloqueada por la CG-Seperina (antiinflamación).

La CG-Seperina es un bloqueador de la MMP y también un inhibidor del enlace del LMWHA al sitio TLR4.

El Ácido Hialurónico de bajo peso molecular es el ácido hialurónico degradado que también causa inflamación al promover la síntesis de citocinas inflamatorias.

Cuando el LMWHA se enlaza con las TLR4, MyD88 y TRIF (moléculas de señalización) expresadas, y resultan en la expresión de las moléculas IKK, entonces la expresión de las moléculas IKK conduce a la fosforilación de NKkB.

Como resultado, se produce la síntesis de citocinas inflamatorias como la TNF α , IL-1, IL-8, MMP y RANKL.

La CG-Seperina regula a la baja la descomposición del AH, por lo que mantiene el peso molecular del HA más elevado.
- 3 Vía de señalización RANK activada por RANKL: bloqueada por CG-Bonade/CG-Dentida (Antiosteoclastogénesis).

RANKL es una citocina que promueve la osteoclastogénesis.

El osteoclasto es la forma modificada del tejido óseo y produce daños en el mismo.

El enlace de RANKL a su lugar de enlace conduce a la expresión de TRF6 →ERK, JNK→AP-1→ expresión de NFATc1.

Esta vía termina entonces con la expresión del gen que promueve la osteoclastogénesis.

La CG-Bonade y la CG-Dentida bloquean los enlaces RANKL en su lugar de enlace, inhibiendo así la osteoclastogénesis.

La efectividad en la inhibición de la osteoclastogénesis puede apreciarse en los datos C del estudio in vitro, así como también en el prospecto.
- 4 Vía de señalización BMPR activada por la CG-Bonade/CG-Dentida (Formación de hueso).

Además de inhibir RANKL, CG-Bonade y CG-Dentida se vinculan también al lugar de enlace de BMP, promoviendo la formación de hueso.

CG-Bonade y CG-Dentida pueden enlazarse al BMPR y activar la vía BMP.

Esta vía de señalización resulta en la expresión de la transcripción genética para la formación de hueso, que incluye la génesis de osteoblastos (células óseas).

Mediante esta formación de hueso, el cartílago (tejido óseo) puede regenerarse con el tiempo.

TRADD, MyD88, TRAF6, etc., son moléculas de señalización de citosol, y la expresión de cada molécula conduce a la expresión de otra molécula de señalización en la vía.

ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

Único AH* con Péptidos Extracelulares Específicos Matriz de similitud para una respuesta en OA

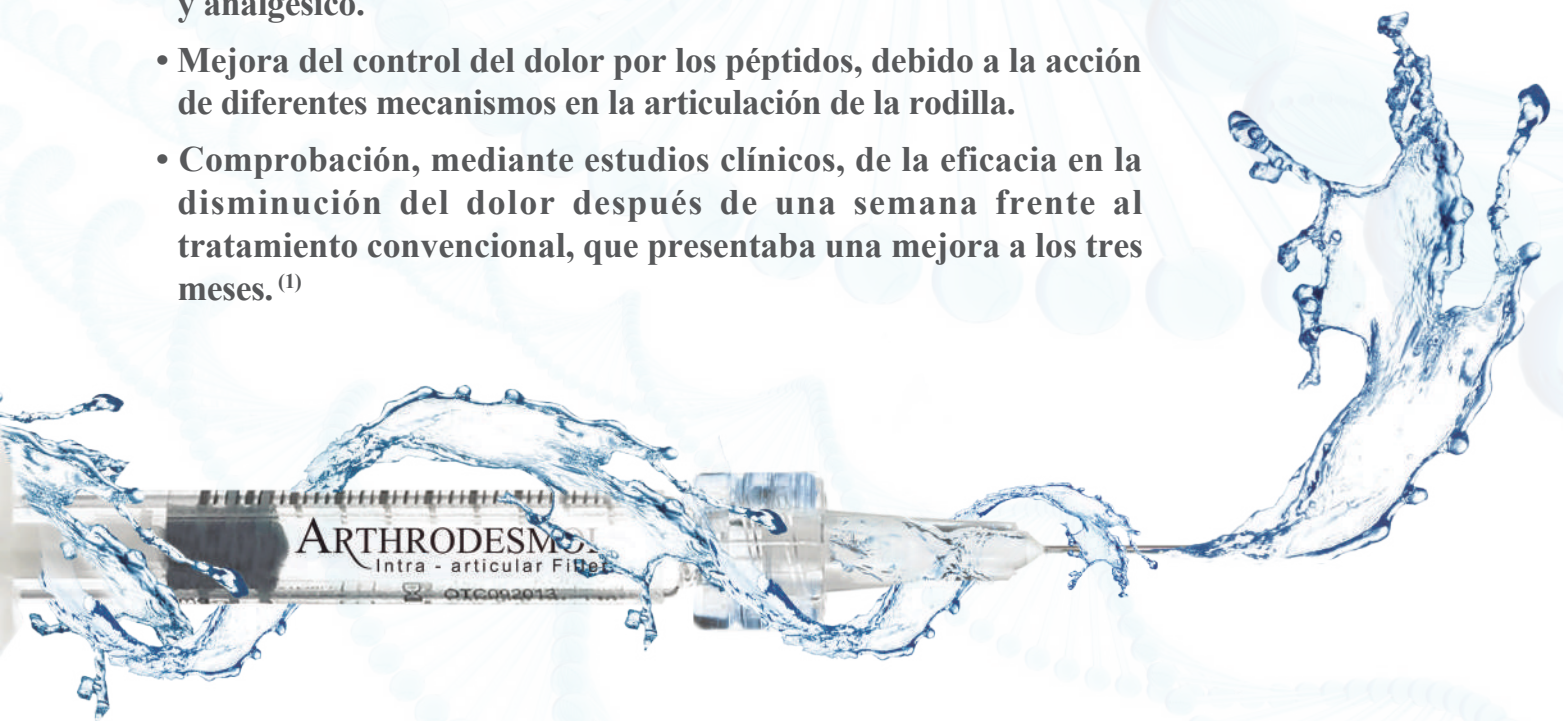
AH – API Estandarizado

El Ácido Hialurónico (AH), componente principal de matriz extracelular, se considera como uno de los elementos clave en el proceso de regeneración tisular. Se ha comprobado que modula, mediante receptores de AH específicos, la inflamación, la migración celular y la angiogénesis, que son las principales fases en la cicatrización de las heridas. **Se examina el papel del AH en 2 de los principales pasos de la cicatrización de las heridas: inflamación y proceso de angiogénesis.** Finalmente, se discuten las propiedades antioxidativas del AH y se presenta su eventual implicación clínica.⁽¹⁾

- 1 El Ácido Hialurónico en la inflamación y la regeneración de los tejidos. – Autores: Malgorzata Litwiniuk, Alicja Krejner, Tomasz Grzela: Marzo 2016 – Edición: Volumen 28 – Edición 3 – Marzo 2016 – ISSN: 1044-7946 – Índice: Wounds 2016; 28 (3): 78-88
<https://Arthrodesmol.woundsresearch.com/article/hyaluronic-acid-inflammation-and-tissue-regeneration>

Péptidos de matriz Biomimética específicos

- Interrupción de la degradación del cartílago y la degeneración articular.
- Disminución de la inflamación sinovial – alivio del dolor.
- Utilización de péptidos para el bloqueo de las citocinas – Efecto antiinflamatorio y analgésico.
- Mejora del control del dolor por los péptidos, debido a la acción de diferentes mecanismos en la articulación de la rodilla.
- Comprobación, mediante estudios clínicos, de la eficacia en la disminución del dolor después de una semana frente al tratamiento convencional, que presentaba una mejora a los tres meses.⁽¹⁾



ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

Péptidos en la OA

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular degenerativa más común, caracterizada por la degradación del cartílago articular y la degeneración articular. **El cartílago articular está principalmente formado por condrocitos y por una matriz extracelular a base de colágeno-proteoglicano que contiene altos niveles de proteínas glicosiladas.** El fenotipo de la célula metastásica o glicoproteínas sialiladas como péptidos, atenúa la activación NF-kB, protegiendo los condrocitos de las agresiones artríticas que provocan la degradación del cartílago articular.⁽¹⁾

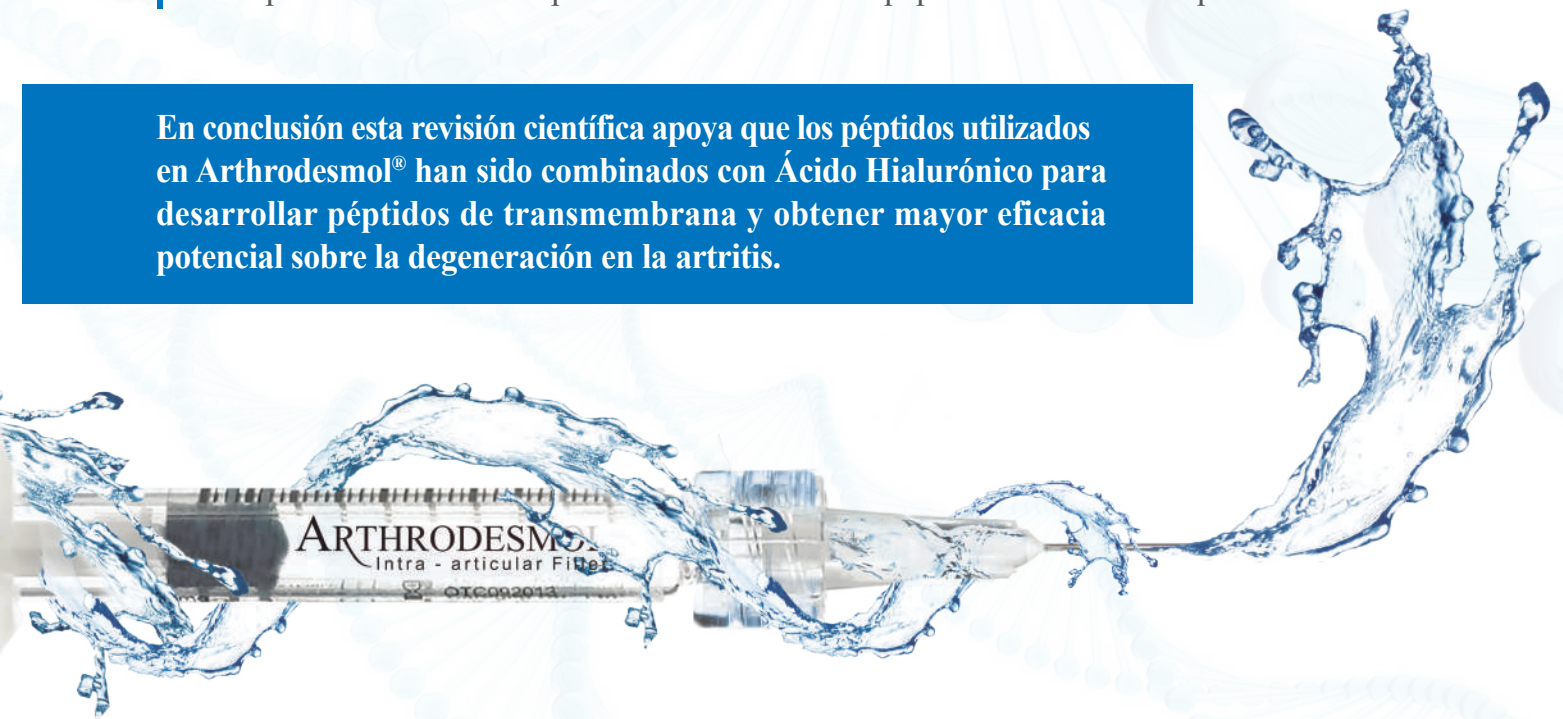
Estudios recientes demuestran que el uso de péptidos combinado con un Ácido Hialurónico de alta calidad:

Proporciona soporte para la reparación/regeneración osteocondral de tejidos, al tiempo que confiere características mecánicas y funcionales adecuadas, así como la protección de agentes biomoleculares de la degradación prematura.

Las estrategias y desafíos actuales utilizados en la funcionalización de biomateriales con péptidos que pueden imitar las proteínas ECM u otras biomoléculas solubles naturales, importantes para inducir las complejas interacciones entre las células y el ECM, se discuten aquí. El tratamiento de la OA mediante la **biofuncionalización peptídica de biomateriales puede diseñarse para ser reconocibles, inducir la diferenciación, prevenir infecciones, degradarse en una proporción prevista o actuar como sistemas de administración de fármacos para la liberación controlada o incluso como simples desencadenantes del comportamiento celular.**⁽²⁾

Los enfoques de péptidos y peptidomiméticos en el tratamiento de la artritis inflamatoria son la clave que influencia una respuesta inflamatoria. Los péptidos utilizados bloquean las citocinas.⁽³⁾

En conclusión esta revisión científica apoya que los péptidos utilizados en Arthrodesmol[®] han sido combinados con Ácido Hialurónico para desarrollar péptidos de transmembrana y obtener mayor eficacia potencial sobre la degeneración en la artritis.



ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

OCTAPÉPTIDOS

Los octapéptidos redujeron la producción de citocinas (IL-7, IL-23, IL-6 y TNF- α) y de la proteína 1 quimioatrayente de monocitos quimiocinéticos en las articulaciones de una rata artrítica o en el sobrenadante de cultivo celular sinovial, y aumentó los niveles de IFN- γ y TGF- β .

- Es eficaz en la **supresión de respuestas tanto inflamatorias** como de Th17 en CIA.
- Representa una **nueva modalidad terapéutica** para la artritis reumatoide. ⁽⁴⁾

OLIGOPÉPTIDOS

- **FORMACIÓN DE HUESO:** Los resultados sugieren que el oligopéptido ácido puede ser útil para la administración de fármacos al hueso y E2-(L-Asp)6 es un buen candidato como medicamento antiosteoporótico sin presentar los efectos secundarios adversos del E2. ⁽⁵⁾
- **ANTIOSTEOCLASTOGÉNESIS:** El complejo portador de shTACE/péptidos alivió los síntomas artríticos en los modelos de artritis inducida por colágeno (AIC) al demostrar efectos antiinflamatorios y antiosteoclastogénicos reforzados. ⁽⁶⁾
- **ANTIINFLAMATORIO:** Este péptido inhibe las actividades biológicas de IL-6 in vitro e in vivo. Este enfoque es un desarrollo interesante entre otras estrategias destinadas a abordar la IL-6 en enfermedades inflamatorias. ⁽⁷⁾

NONAPÉPTIDOS

- **FORMACIÓN DE HUESO:** este péptido se enlaza con las proteínas transmembranales para fomentar eventos intracelulares previos a las funciones celulares. Promueve la formación de hueso sin actividad antigénica reconocible alguna. Su potencial valor se dirige a la medicina regenerativa, especialmente para la ingeniería de tejidos óseos. ⁽⁸⁾
- **ANTIOSTEOCLASTOGÉNESIS:** El receptor activador del factor- κ B (RANK) nuclear y ligando RANK juegan un papel clave en el metabolismo óseo, y la focalización selectiva de la señalización RANK se ha convertido en una estrategia terapéutica prometedora en el manejo de enfermedades óseas resorptivas. ⁽⁹⁾

ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

DECAPÉPTIDOS

- **ANTIINFLAMATORIO:** El decapeptido es un potente péptido antiinflamatorio que tiene aplicaciones terapéuticas potenciales, especialmente para el PLA2- en el líquido sinovial de pacientes con artritis RA inflamatoria. ⁽¹⁰⁾
- **ANTIOSTEOCLASTOGÉNESIS:** Activa la proliferación de la respuesta específica de células T de colágeno tipo II y la formación de anticuerpos en la artritis reumatoide (AR) y sus relaciones con el subtipo HLA-DR4. ⁽¹¹⁾

HEPTAPÉPTIDOS

- **ANTIINFLAMATORIO:** el péptido RGD (RGD-4C) que estaba enlazado de forma covalente con un heptapéptido proapoptótico se enlaza selectivamente con las integrinas $\alpha\beta 3$ y $\alpha\beta 5$ acumuladas en la sinovia inflamada, aunque no en la sinovia normal. El autoguiado del fago RGD-4C hasta la sinovia inflamada fue inhibido por la coadministración de RGD-4C soluble. Las inyecciones intravenosas de péptido 2 quimérico RGD-4C-D (KLAKLAK) redujeron de manera significativa la artritis clínica y aumentaron la apoptosis de los vasos sanguíneos sinoviales, mientras que el tratamiento con una mezcla vehicular o sin mezclar con el RGD-4C y el péptido proapoptótico sin enfocar no tuvo ningún efecto. La apoptosis enfocada de la neovasculatura sinovial puede inducir la apoptosis y suprimir la artritis clínica. **Esta forma terapéutica es potencialmente útil para el tratamiento de la artritis inflamatoria.** ⁽¹²⁾



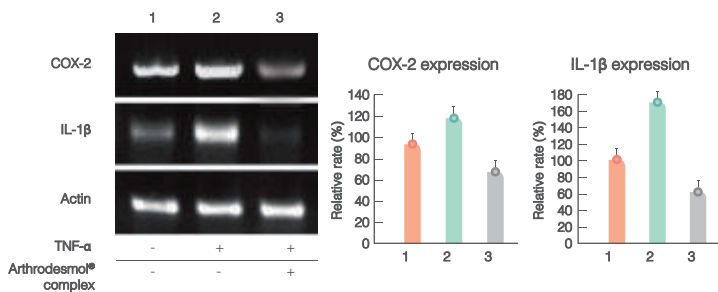
ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

Estudio in-vitro

A Expresión Génica de Citocinas Proinflamatorias de Arthrodesmol[®] complex

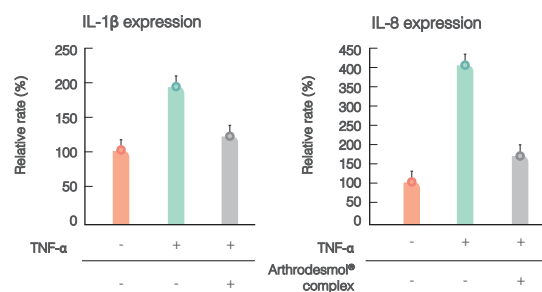
Línea celular: Línea celular de queratinocitos HaCaT
Método: Análisis de RT-PCR
Concentración: TNF- α 50ng/ml, Arthrodesmol complex 1ug/ml



Cuando la inflamación es estimulada por TNF- α y tratada con Arthrodesmol[®] complex, la expresión de las moléculas proinflamatorias, COX-2 e IL-1 β , disminuyó.

B Inhibición de Citocinas Proinflamatorias

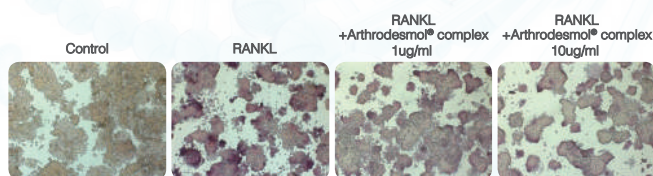
Método: Test ELISA
Concentración: TNF- α 50ng/ml, Arthrodesmol complex 1ug/ml



Cuando la inflamación es estimulada por TNF- α y tratada con Arthrodesmol[®] complex, la expresión de las citocinas, IL-1 β e IL-8, disminuyó.

C Inhibición de la diferenciación de Osteoclastos por Arthrodesmol[®] complex

Test de inhibición de osteoclastogénesis
Línea celular: Línea celular macrófagos RAW264.7
Método: TRAP kit tinción
Tiempo de cultivo: 5 días
Concentración: RANKL 10ng/ml

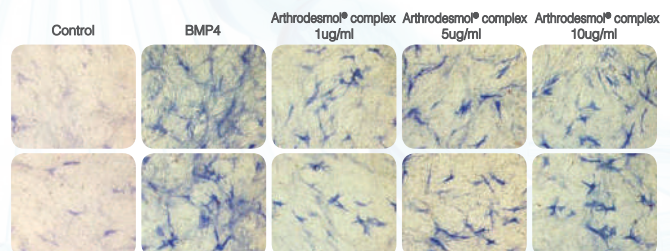


Se realizó un ensayo TRAP para evaluar el efecto de inhibición de Arthrodesmol[®] complex frente a la diferenciación de osteoclasto inducida por RANKL. Arthrodesmol[®] complex protege la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL.

TRAP: Proteína marcador de diferenciación de osteoclastos

D Análisis de diferenciación de Osteoblastos por Tinción Alcalina de Fosfatasa

Línea celular: Línea celular osteoblastos C2C12
Método: Tinción fosfatasa alcalina
Incubación: 4 días
Concentración: BMP4 100ng/ml



Se trataron los osteoblastos con Arthrodesmol[®] complex durante 4 días y se analizaron utilizando el método de tinción ALP. Arthrodesmol[®] complex aumentó las células fosfatasa alcalinas positivas en comparación con el grupo de control de forma dependiente de la dosis.

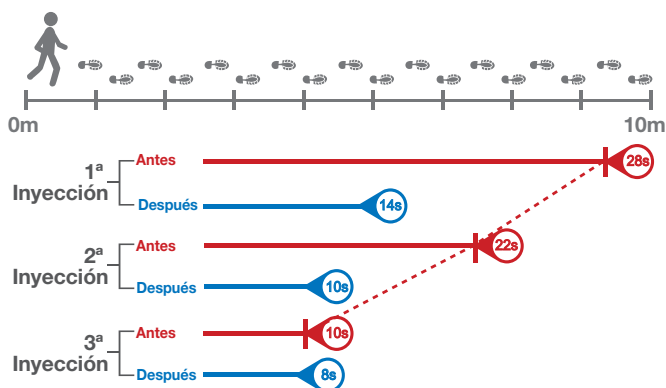
ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

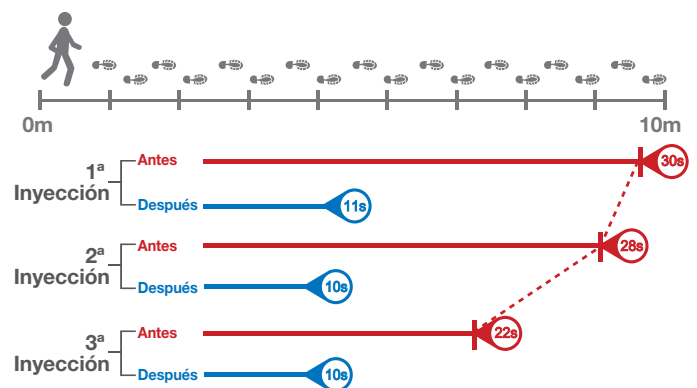
Estudio clínico

Estudio clínico de la velocidad de marcha antes y después de la inyección de Arthrodesmol[®]

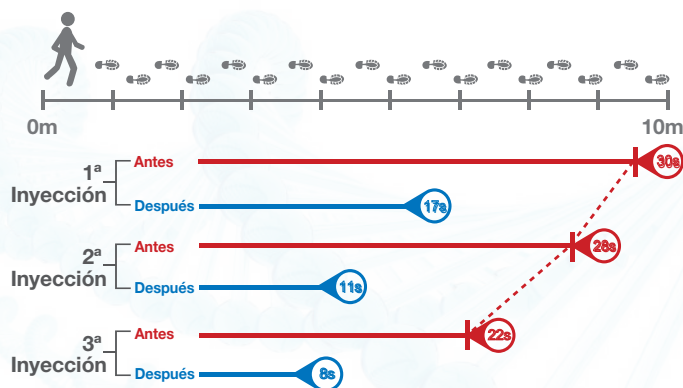
Sujeto 1 Pt: AD



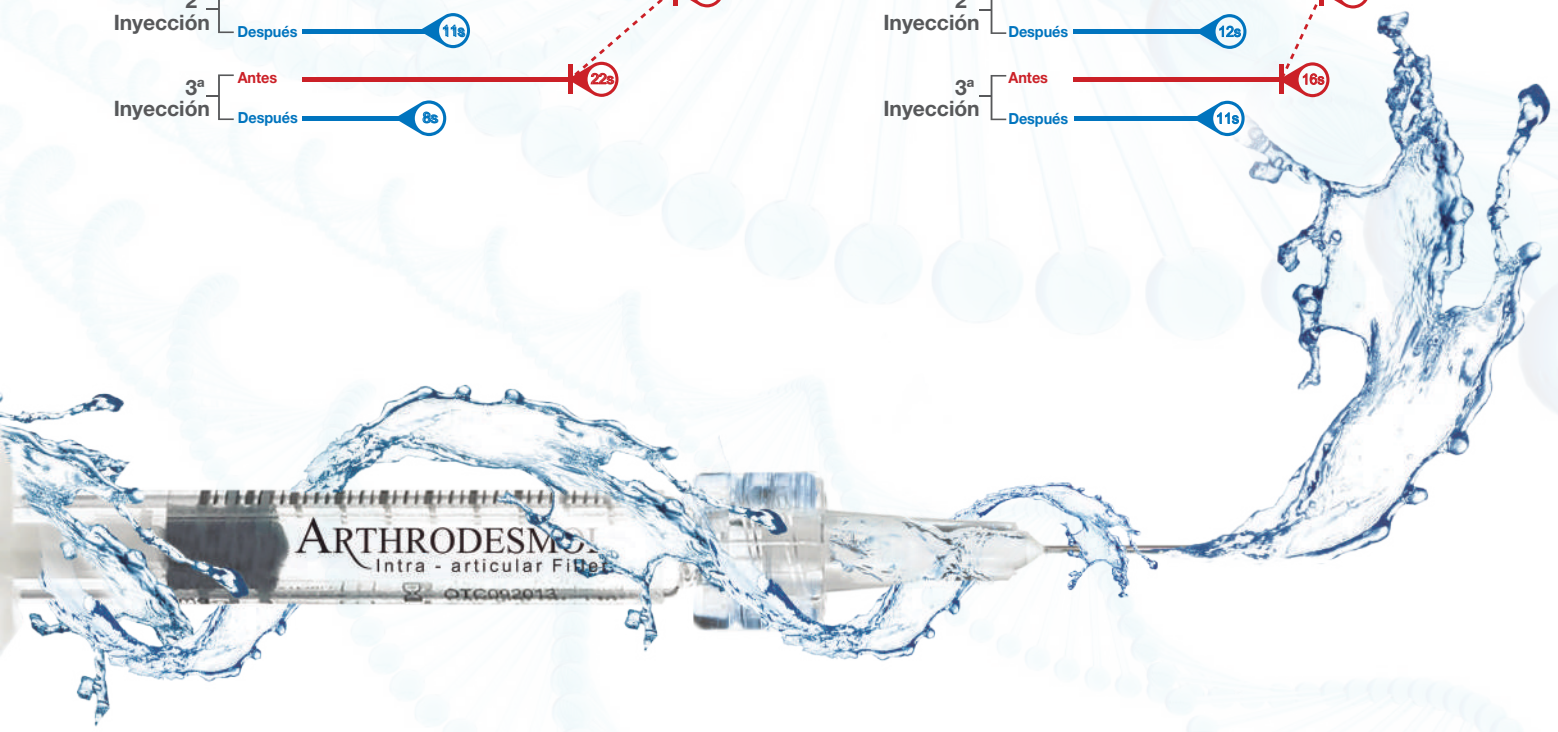
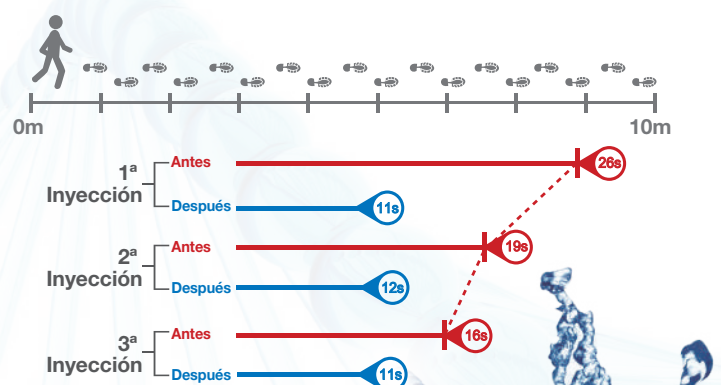
Sujeto 2 Pt: KK



Sujeto 3 Pt: NM



Sujeto 4 Pt: MK



Bibliografía

- 1 New Therapeutic Strategies for Osteoarthritis by Targeting Sialic Acid Receptors
Paula Carpintero-Fernandez, Marta Varela-Eirin, Alessandra Lacetera, Raquel Gago-Fuentes, Eduardo Fonseca, Sonsoles Martin-Santamaria, Maria D. Mayan
Biomolecules. 2020 Apr; 10(4): 637. Published online 2020 Apr 21. doi: 10.3390/biom10040637
- 2 Peptide-biofunctionalization of biomaterials for osteochondral tissue regeneration in early stage osteoarthritis: challenges and opportunities. D Bicho, S Ajami, C Liu, RL Reis... - Journal of Materials ..., 2019 - pubs.rsc.org
<https://pubs.rsc.org/iv/content/articlehtml/2019/tb/c8tb03173h>
- 3 Peptide-based therapies for arthritis. Marina Ali & Nicholas Manolios/Future Rheumatol. (2007) 2(3), 287–296
Author for correspondence University of Sydney, Rheumatology Dept, Westmead Hospital, Westmead 2145, Sydney, Australia
<https://Arthodesmol.openaccessjournals.com/articles/peptidebased-therapies-for-arthritis.pdf>
- 4 Li, Q., Cong, B., Shan, B. et al. Cholecystokinin octapeptide exerts its therapeutic effects on collagen-induced arthritis by suppressing both inflammatory and Th17 responses. Rheumatol Int 31, 1291–1298 (2011).
<https://doi.org/10.1007/s00296-010-1476-4> <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-010-1476-4>
- 5 Novel drug delivery system to bone using acidic oligopeptide: pharmacokinetic characteristics and pharmacological potential T Sekido I, N Sakura, ARTHRODESMOL Higashi, K Miya, ARTHRODESMOL Nitta, M Nomura, ARTHRODESMOL Sawanishi, K Morito, ARTHRODESMOL Masamune, S Kasugai, K Yokogawa, K Miyamoto J. Drug Target. 2001 Apr;9(2):111-21. doi: 10.3109/10611860108997922.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697106/>
- 6 RNA interference-mediated suppression of TNF- α converting enzyme as an alternative anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis, Yoonsung Song, Sungsin Jo, Jee Young Chung, Younseo Oh, Subin Yoon, Young Lim Lee, Seong Su Kim, Jae-Hyuk Yang, Kiseok Jang, Chul-Su Yang, Tae-Hwan Kim, Yong-Hee Kim,; Journal of Controlled Release 2020, ISSN 0168-3659,
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.11.041>.
- 7 Oligopeptide antagonist of IL-6: A novel approach to target IL-6 activities/October 2007/Expert Opinion on Therapeutic Patents 17(10):1309-1314/DOI: 10.1517/13543776.17.10.1309/Cem Gabay
https://Arthodesmol.researchgate.net/publication/247838224_Oligopeptide_antagonist_of_IL-6_A_novel_approach_to_target_IL-6_activities
- 8 In-Sung Yeo, Seung-Ki Min, Hyun Ki Kang, Taek-Ka Kwon, Sung Youn Jung, Byung-Moo Min, Identification of a bioactive core sequence from human laminin and its applicability to tissue engineering, Biomaterials, Volume 73, 2015, Pages 96-109, ISSN 0142-9612, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.09.004>.
<https://Arthodesmol.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961215007498>
- 9 Stéphane Téletchéa, Verena Stresing, Soizic Hervouet, Marc Baud'huin, Marie-Françoise Heymann, Gildas Bertho, Céline Charrier, Kosei Ando, and Dominique Heymann. Novel RANK Antagonists for the Treatment of Bone-Resorptive Disease: Theoretical Predictions and Experimental Validation . INSERM, UMR 957, Equipe labellisée LIGUE 2012, Université de Nantes, Laboratory of the Physiopathology of Bone Resorption and Therapy of Primary Bone Tumors (LPRO), Nantes, France
<https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.2170>
- 10 Functional site of endogenous phospholipase A2 inhibitor from python serum. Phospholipase A2 binding and anti-inflammatory activity. Maung-Maung Thwin, Ramapatna L. Satish, Steven T. F. Chan - Ponnampalam Gopalakrishnakone First published: 22 February 2002
- 11 Zhou Q, Li X, Li R, Zheng ARTHRODESMOL, Li ZG. [Proliferation of type II collagen specific T cell response and antibody formation in rheumatoid arthritis and their relations to HLA-DR4]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005 Feb 16;85(6):370-3. Chinese. PMID: 15854524.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15854524/>
- 12 <https://core.ac.uk/reader/3186734>



Comparación de los resultados a corto plazo del péptido intraarticular monodosis con ácido hialurónico e inyecciones de plasma rico en plaquetas en la osteoartritis de rodilla: un estudio randomizado.

Fatma Nur Kesiktas¹ · Bahar Dernek¹ · Ekin Ilke Sen² · Havva Nur Albayrak¹ · Tugba Aydin¹ · Merve Yildiz¹

Recibido: 13 enero 2020/ Revisado: 15 abril 2020/Aceptado: 21 abril 2020/Publicado online: 1 mayo 2020
© Autor/a(s) 2020

RESUMEN

Introducción/objetivos: Las inyecciones intraarticulares pueden ser útiles en términos de dolor y estado funcional, en la osteoartritis de rodilla (OA). Además del ácido hialurónico (AH) y el plasma rico en plaquetas (PRP), recientemente comienzan a utilizarse moléculas de péptidos. El objetivo de este estudio era comparar la eficacia del péptido intraarticular Prostralan® (CAREGEN Co. Ltd.) con la de AH y PRP en las personas con OA.

Método: Se incluyeron cincuenta y cuatro pacientes con OA en este estudio prospectivo y aleatorizado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en tres grupos: intraarticular de AH, péptido y PRP. El Paracetamol se permitía tres veces al día en todos los grupos. Todos los pacientes fueron evaluados por el Índice de Artritis de las Universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC), el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) y la escala analógica visual (VAS), en reposo y durante los movimientos. Se realizaron mediciones estándar, después de la primera semana de inyección, y en el primer y tercer mes de seguimiento.

Resultados: La edad media fue de $55,8 \pm 8,9$ años. Cuarenta y cuatro (81,6%) eran mujeres. Una semana después de las inyecciones, la gravedad del dolor de reposo y movimiento medida por VAS disminuyó significativamente en todos los grupos de estudio ($p < 0,05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de alivio del dolor de la primera semana ($p > 0,05$). El dolor WOMAC, la rigidez, la función y las puntuaciones totales se mejoraron significativamente en todos los grupos una semana después de las inyecciones ($p < 0,05$). La mejora continuó en el control del tercer mes; sin embargo, la mejora en la puntuación de dolor WOMAC fue significativamente mejor en el grupo de péptidos en el control del tercer mes ($p < 0,05$). La disminución del dolor de reposo y movimiento continuó durante 3 meses, excepto el dolor de descanso del grupo AH. No hubo diferencias entre los grupos para todas las mediciones, excepto la puntuación de dolor WOMAC a los 3 meses después del tratamiento, que fue significativamente menor en el grupo de péptidos.

Conclusión: Como resultado, el alivio del dolor y la mejora funcional se obtuvieron después de las inyecciones intraarticulares de AH, péptido y PRP en OA, y la disminución del dolor fue mejor en el grupo de péptidos.

Puntos clave:

- Los efectos a corto plazo de las inyecciones intraarticulares de HA, péptido y PRP se compararon en la osteoartritis de rodilla.
- Las inyecciones de HA, péptido y PRP pueden ser útiles para aliviar el dolor y mejorar funcionalmente la osteoartritis de rodilla.

Palabras clave: Ácido hialurónico; Inyecciones intraarticulares; Osteoartritis de rodilla; Moléculas de péptido; Plasma rico en plaquetas.

✉ Fatma Nur Kesiktas
nur.kesiktas@gmail.com

¹ Department of PMR, MD, Istanbul Physical Medicine and Rehabilitation Education Research Hospital, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

² Department of PMR, MD, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Introducción

La osteoartritis de rodilla (OA) es la causa más común de artritis crónica y se asocia con dolor severo, discapacidad, pérdida de función y efectos adversos sobre la calidad de vida [1–3]. Las inyecciones intraarticulares son ampliamente utilizadas para el tratamiento, debido al efecto de alivio del dolor relativamente más rápido y sin efectos secundarios sistémicos. Como sabemos, el uso prolongado de agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAII) puede causar efectos secundarios nefrotóxicos y gastrointestinales [3, 4]. Estudios recientes han reportado que el ácido hialurónico, plasma rico en trombocitos intraarticulares (PRP), y las aplicaciones son particularmente eficaces en el tratamiento de OA de rodilla [1, 4–8]. La viscosuplementación puede ayudar a la reducción del dolor y la mejora funcional [5, 6, 9].

Hay resultados contradictorios sobre las inyecciones de ácido hialurónico intraarticular (HA) [10, 11]. Las inyecciones PRP intraarticulares se utilizan ampliamente en todo el mundo [4, 7–13]. El contenido de PRP contiene más de 1500 proteínas activas, incluyendo gránulos alfa y densos. Estos mediadores derivados de plaquetas tienen efectos antiinflamatorios, proinflamatorios, anabólicos y catabólicos [4, 7–13]. Los gránulos alfa consisten en varios factores de crecimiento (GFs) que pueden promover eficazmente la reparación del cartílago articular, tales como derivados de plaquetas GF (PGDF), transformantes de GF (TGF- β), GF epidérmico derivado de plaquetas, GF endotelial vascular, insulina-como GF-1, GF fibroblástico, y GF epidérmico. Los gránulos densos contienen moléculas regenerativas para tejidos dañados, como difosfato de adenosina, trifosfato de adenosina, calcio, histamina, serotonina y dopamina [12–14].

La comparación de los efectos de PRP y AH intraarticular es controvertida en la rodilla OA [12, 15–17]. Debido a los diferentes resultados relacionados con el ácido hialurónico y PRP, los médicos están buscando nuevos métodos de tratamiento. Péptidos naturales son polímeros formados por aminoácidos alfa que se utilizaron por primera vez como un medicamento a principios de la década de 1960 [18]. Hay muchos tipos diferentes de polímeros péptidos sintéticos. "CG-Inflendin" y "CG-Flatin" es detener el ciclo de inflamación bloqueando la unión de TNF α a su receptor. CG-Seperin es bloqueador MMP. Reduce el LMWHA (ácido hialurónico de bajo peso molecular) y mantiene el AH para tener un mayor peso molecular, ya que el LMWHA puede causar inflamación estimulando la síntesis de citocinas inflamatorias. "CG-Bonade" y "CG-Dentide" se unen con BMPR para estimular la diferenciación del osteoblasto. Cuando se estimula el osteoblasto, al mismo tiempo, el osteoclasto se inhibe POR la función del antagonismo [18, 19].

Sin embargo, se ha considerado que los péptidos tienen un potencial de tratamiento limitado debido a diversas desventajas, incluyendo inestabilidad molecular, vida media plasmática corta, falta de especificidad y mala biodisponibilidad oral. La introducción de sistemas que faciliten una mayor biodisponibilidad y persistencia en los últimos años ha demostrado ser particularmente prometedora para el tratamiento de diversas condiciones, especialmente OA [18]. Un producto de péptido intraarticular que contiene hialuronato sódico (1,5%), oligopéptido-92, nanopéptido-25, octapéptido-11, heptapéptido-16 y decapéptido-23 está disponible en Turquía bajo la marca Prostralan[®] producida por CAREGEN Co. Varias inyecciones intraarticulares se utilizan con frecuencia en la práctica diaria. Y hay pocos estudios para comparar inyecciones intraarticulares [4, 12, 15–17]. Por lo tanto, por esa razón, el objetivo de este estudio es comparar la eficacia de las inyecciones intraarticulares en términos de intensidad del dolor y estado funcional en la rodilla OA.

Participantes y métodos

Cincuenta y cuatro pacientes fueron incluidos en este estudio aleatorizado prospectivo. Los pacientes fueron seleccionados entre 120 pacientes que fueron ingresados en la clínica ambulatoria de un hospital con osteoartritis sintomática de rodilla entre enero de 2018 y junio de 2018. Diagrama de flujo según el diagrama de consorte [20] se muestra en la Fig. 1.

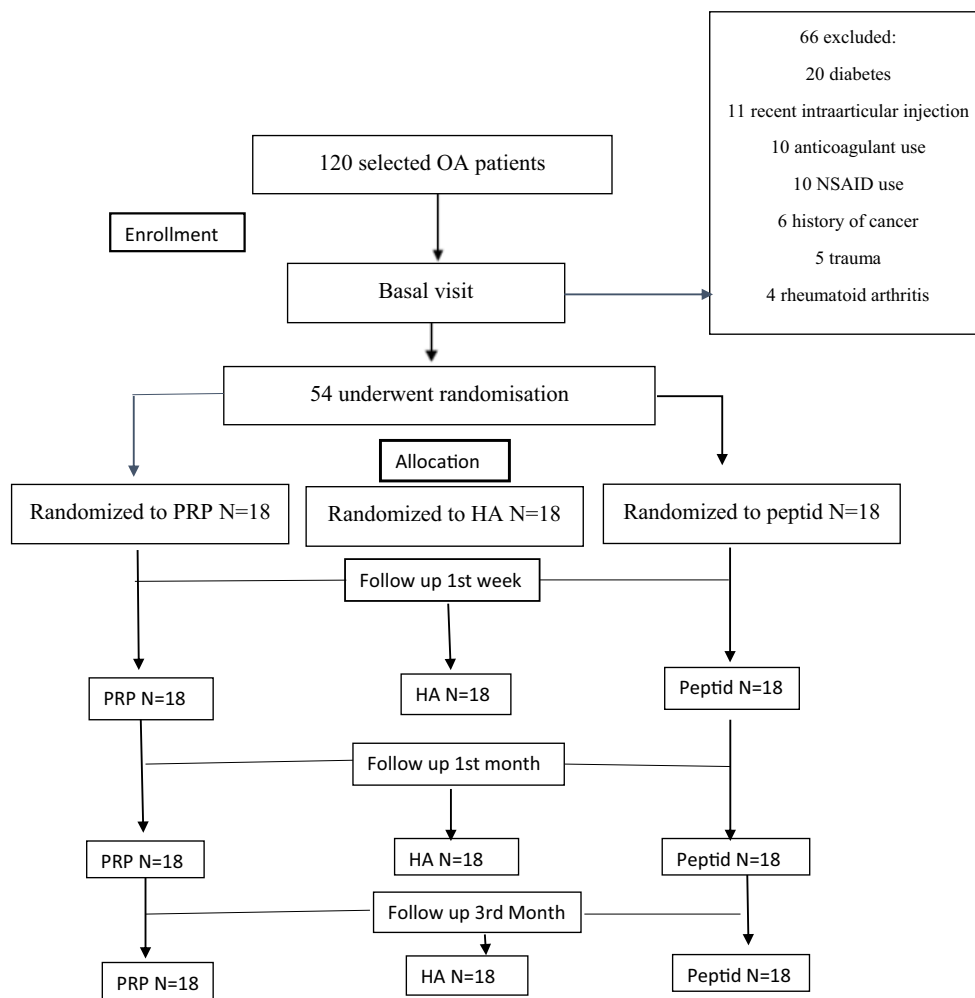
Los roentgenogramas de rodilla (anteroposterior portador de peso, radiografías laterales y de ambas rodillas) de todos los pacientes fueron evaluados por el mismo médico. Los criterios de inclusión eran tener OA de rodilla crónica sintomática > 1 año, siendo radiológicamente Kellgren-Lawrence Grado 2–4 [21], 18 años de edad y mayores, capacidad para proporcionar consentimiento informado, índice de masa corporal (IMC) < 30, rodillas estables sin desalineación, y resultados sanguíneos normales y perfiles de coagulación. Los pacientes con osteoartritis radiológicamente grado 4 de rodilla que no querían tratamiento quirúrgico fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión tenían derrame intraarticular, inestabilidad de rodilla, desviación axial mayor; trastornos sistémicos como diabetes, artritis reumatoide, coagulopatías, enfermedades cardiovasculares graves, infecciones o deficiencia inmune; uso actual de medicamentos anticoagulantes o AINE utilizados en los 5 días antes del análisis de sangre; historia de la anemia conocida; trauma reciente; cadera grave OA; procedimientos invasivos en la rodilla; esteroides intraarticulares o cualquier inyección intraarticular a la rodilla dentro de los 12 meses anteriores, infección en la rodilla; embarazo; y enfermedad psiquiátrica.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en tres grupos utilizando un protocolo basado en computadora para los tres tipos de inyección intraarticular de dosis únicas. Todos los productos fueron proporcionados gratuitamente por Intraline Company. Los pacientes fueron llamados a la clínica para inyecciones intraarticulares: Grupo 1 (grupo de péptidos, n = 18) recibió péptido, Grupo 2 recibió (grupo de ácido hialurónico, n = 18) AH, y Grupo 3 recibió (grupo PRP, n = 18) PRP. Las inyecciones se realizaron cuando el paciente se encontraba en posición supina con la rodilla en semi-flexión. Las inyecciones de péptido, AH o PRP se administraron en condiciones estériles utilizando una aguja a través del enfoque suprapatelar clásico para la inyección intraarticular. A todos los pacientes se les prohibió el uso de AINE o corticosteroides. Se permitió el paracetamol tres veces al día, junto con la aplicación de una bolsa de hielo para el dolor en el lugar de inyección en todos los grupos.

El Grupo 1 recibió inyecciones de péptidos con la marca Prostralan[®] que es producida por Caregen Co. Este producto está disponible como vial de 2 ml e incluye hialuronato sódico (1,5%), oligopéptido-92, nanopéptido-25, octapéptido-11, heptapéptido-16 y decapéptido-23, que también está disponible en una jeringa precargada.

Fig. 1

Diagrama de flujo del estudio.
N número de pacientes, OA
osteoartritis, PRP plasma rico
en plaquetas, HA ácido
hialurónico y péptido



El Grupo 2 recibió inyecciones de ácido hialurónico. Biometrics® es una solución que contiene hialuronato de mucopolisacárido macromolecular lineal que consiste en unidades de disacárido de ácido glucurónico y N-acetil glucosamina en solución salina amortiguada por fosfato, que está disponible en una jeringa precargada. El peso molecular del producto está entre 1.700.000 y 2.100.000 kDa.

El Grupo 3 recibió la inyección PRP. I-Stem® se utilizó como kit PRP. Se utilizaron agujas de calibre 21 para evitar la ruptura de eritrocitos. Para la preparación PRP, 2.2 cc anticoagulante + 17 cc de sangre se toma para las mujeres, y 2.2 cc anticoagulante + 16 cc de sangre se toma para los hombres. Se abre un orificio de aire con una aguja de 90 mm (movido a la izquierda y a la derecha). La sangre se inyecta en el kit con una aguja de 90 mm de largo. A continuación, la solución se centrifuga a 3000 RPM en centrífugas de ángulo fijo y 3400 RPM en centrífugas de rotor oscilante durante 6-7 minutos colocándola frente al kit de equilibrio. Después de la centrifugación, el kit se retira sin agitar. Usando un inyector de 2-3 cc, la capa de capa buffy inmediatamente por encima de los eritrocitos se toma primero usando la técnica del tornado con la punta de una aguja de 50 mm, y luego se toma de 2-3 cc con el inyector de plasma. De esta manera, se obtiene 2-3 ml prp que contiene la capa buffy.

Se registraron parámetros clínicos. El resultado principal del estudio fue la gravedad del dolor medida por las puntuaciones de reposo y movimiento de la escala analógica visual (VAS). El dolor de rodilla fue evaluado con el VAS horizontal de 10 cm (en una escala de 0-10, donde 0 = sin dolor y 10 = máximo dolor). Las medidas secundarias de resultados fueron Western Ontario y McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC) [22], Lequesne Index [23], y el Cuestionario de Evaluación de la Salud (HAQ) [24]. El WOMAC consta de tres componentes: dolor, rigidez y función física. Las puntuaciones WOMAC se registraron en una escala Likert de 0 a 4 (0 = sin dolor/restricción, 1 = dolor/restricción leve, 2 = dolor/restricción moderado, 3 = dolor/restricción intenso, 4 = dolor/restricción muy intenso). El Lequesne Index es una medida que consta de 3 partes: dolor / incomodidad, actividades de vida diaria, y la máxima distancia a pie. HAQ se utiliza para evaluar las actividades de la vida diaria que consisten en 20 artículos en ocho partes. Cada elemento se anota del 0 al 3 (0: Lo hago sin ninguna dificultad; 1: Lo hago con cierta dificultad; 2: Lo hago muy poco; 3: No puedo hacerlo).

Todas las mediciones fueron realizadas por médicos a ciegas al inicio, al final de la primera semana después de la inyección, seguimiento de primer y tercer mes a todos los grupos.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. El comité de ética de Kanuni Sultan Suleyman EAH, la Universidad de Ciencias de la Salud de Turquía y la autoridad sanitaria aprobaron el protocolo de estudio.

Análisis estadístico

El programa de software SPSS versión 10.0 se utilizó para los análisis estadísticos. Los valores promedio, desviación estándar, mediana más baja, más alta, frecuencia y relación se utilizaron para las estadísticas descriptivas de los datos. Las distribuciones de las variables se midieron con la prueba Kolmogorov Smirnov. Las pruebas Kruskal-Wallis y Mann-Whitney U se utilizaron para analizar datos cuantitativos independientes. La prueba Wilcoxon se utilizó para el análisis de los datos cuantitativos dependientes. La prueba de Ji-cuadrado se utilizó para analizar datos cualitativos independientes, y la prueba de Fischer se utilizó cuando no se cumplieron las condiciones de prueba de Ji-cuadrado. En todos los análisis, se aceptó un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

La edad media fue de $55,8 \pm 8,9$ años. Cuarenta y cuatro eran mujeres. Las características clínicas se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables de los grupos excepto la edad ($p > 0,05$). La edad media en el grupo de péptidos fue significativamente mayor

($p < 0,05$) que la del grupo PRP.

No hay calor, deformidad articular, déficit neurológico en el examen de referencia en todos los grupos, y las pruebas de LCA y Apley fueron negativas en todos los pacientes al inicio.

Las puntuaciones de descanso VAS se mejoraron significativamente tanto 1 semana como un mes después del tratamiento en todos los grupos ($p < 0,05$). Las puntuaciones de descanso VAS mejoraron significativamente en los grupos excepto en el grupo HA, en el tercer mes. Las puntuaciones de descanso VAS en el grupo de péptidos mostraron una mejora estadísticamente significativa en comparación con las de los otros grupos a 3 meses de control ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Las puntuaciones de dolor WOMAC mejoraron significativamente en los grupos después del tratamiento en todas las visitas de control ($p < 0,05$). La puntuación de dolor WOMAC fue significativamente menor en el grupo de péptidos en comparación con los grupos HA y PRP a 3 meses de control ($p < 0,05$) (Tabla 2). No hubo diferencias significativas entre los grupos en rigidez WOMAC, función física WOMAC y puntuación total WOMAC en la línea de base o en las mediciones de seguimiento ($p > 0,05$) (Tabla 2).

Las puntuaciones de la función de dolor de rodilla Lequesne mejoraron significativamente en todos los grupos ($p < 0,05$). No hubo ninguna diferencia significativa en términos de las puntuaciones de la función de dolor de rodilla lequesne entre los grupos ($p > 0,05$) (Tabla 3).

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas

	Péptido Medida $\pm$ SD/ n -%	Ácido hialurónico Medida $\pm$ SD/ n -% Med	PRP Media $\pm$ SD/ n -% Med	P
Edad (años)	$59,7 \pm 6,8$	$55,1 \pm 10,3$	$52,7 \pm 8,3$	0.013*
Género	14 77.8%	14 77.8%	16 88.9%	0.612
Mujer	4 22.2%	4 22.2%	2 11.1%	
Masculino				
IMC (kg/m ²)	$31,5 \pm 4,6$	$31,0 \pm 4,9$	$28,3 \pm 4,4$	0.052
Educación	15 83.3%	13 72.2%	7 38.9%	0.118
Escuela primaria	3 16.7%	2 11.1%	10 55.5%	
Escuela secundaria	0 0.0%	3 16.7%	1 5.6%	
Universidad				
Trabajo	4 22.2%	4 22.2%	2 11.1%	0.062
Retirado	14 77.8%	11 61.1%	11 61.1%	
Ama de casa	0 0.0%	3 16.7%	5 27.8%	
Otros				
Kelgren Lawrence	6 33.3%	5 27.8%	5 27.8%	0.987
II	7 38.9%	7 38.9%	8 44.4%	
III	5 27.8%	6 33.3%	5 27.8%	
IV				
ROM	$103,9 \pm 11,7$	$113,4 \pm 11,9$	$108,3 \pm 15,6$	0.085
Circum.cm de rodilla	$42,2 \pm 3,1$	$42,7 \pm 6,0$	$44,5 \pm 4,5$	0.291
Rodilla 10 cm	$47,9 \pm 4,5$	$45,6 \pm 7,2$	$47,6 \pm 6,7$	0.483
Crepitación	14 77.8%	15 83.3%	12 66.7%	0.492
Prueba de esfuerzo de Varus	4 22.2%	2 11.1%	6 33.3%	0.276
Prueba de estrés de Valgus	14 77.8%	12 66.7%	13 72.2%	0.758
Prueba de Mc Murray	2 11.1%	0 0.0%	1 5.6%	0.06

Tabla 2
Puntuaciones VAS dolor reposo y VAS dolor movimiento y evaluaciones Western Ontario y McMaster Universidades Arthritis Index (WOMAC)

	Péptido Medida $\pm$ SD Med	Ácido hialurónico Media $\pm$ SD Med	PRP Media $\pm$ SD Med	P (K)
VAS dolor reposo				
Inicio	26.7 $\pm$ 29.7	25.0 $\pm$ 25.7	41.1 $\pm$ 22.2	0.141
1 semana	5.0 $\pm$ 12.5p < 0.004*	11.8 $\pm$ 16.3	16.1 $\pm$ 21.2	0.199
B-1 semana (W)		p < 0.007*	p < 0.001*	
1 mes	3.9 $\pm$ 9.8	13.3 $\pm$ 16.4	15.0 $\pm$ 19.5	0.094
B-1 mes (W)	p < 0.005*	p < 0.04*	p < 0.001*	
3 meses	6.1 $\pm$ 10.9	15.6 $\pm$ 16.5	22.2 $\pm$ 18.6	0.018**
B-3 meses (W)	p < 0.011*	p < 0.105	p < 0.001*	
Dolor movimiento VAS				
Inicio (B)	81.1 $\pm$ 11.8	79.4 $\pm$ 8.0	82.2 $\pm$ 14.0	0.328
1 semana	53.9 $\pm$ 20.3	52.4 $\pm$ 24.1	58.3 $\pm$ 20.4	0.703
B-1 semana (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
1 mes	47.8 $\pm$ 16.6	40.0 $\pm$ 17.5	53.9 $\pm$ 18.8	0.052
B-1 mes (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
3 meses	46.1 $\pm$ 20.3	44.4 $\pm$ 20.9	53.3 $\pm$ 20.6	0.372
B-3 meses (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
Dolor WOMAC				
Inicio (B)	8.8 $\pm$ 4.7	9.3 $\pm$ 3.0	12.4 $\pm$ 5.2	0.052
1 semana	2.8 $\pm$ 1.9	3.1 $\pm$ 1.8	5.5 $\pm$ 5.8	0.551
B-1 semana (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
1 mes	2.9 $\pm$ 2.8	4.4 $\pm$ 3.3	5.3 $\pm$ 5.3	0.194
B-1 mes (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
3 meses	2.8 $\pm$ 1.4	4.9 $\pm$ 2.3	5.3 $\pm$ 4.0	0.013**
B-3 meses (W)	p < 0.001*	p < 0.002*	p < 0.001*	
Rigidez WOMAC				
Inicio (B)	3.4 $\pm$ 1.6	3.4 $\pm$ 1.1	4.5 $\pm$ 2.3	0.234
1 semana	1.7 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 2.3	0.360
B-1 semana (W)	p < 0.005*	p < 0.001*	p < 0.001*	
1 mes	0.8 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 1.4	1.7 $\pm$ 2.2	0.052
B-1 mes (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
3 meses	1.0 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.9	1.7 $\pm$ 1.9	0.053
B-3 meses (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
Función WOMAC				
Inicio	33.3 $\pm$ 14.5	30.1 $\pm$ 10.9	41.7 $\pm$ 18.6	0.054
1 semana	16.4 $\pm$ 8.3	13.2 $\pm$ 8.2	20.6 $\pm$ 18.4	0.574
B-1 semana (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
1 mes	9.9 $\pm$ 7.2	15.0 $\pm$ 10.5	15.9 $\pm$ 17.4	0.313
B-1 mes (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
3 meses	13.4 $\pm$ 9.0	15.7 $\pm$ 10.2	16.9 $\pm$ 14.5	0.832
B-3 meses (W)	p < 0.001*	p < 0.003*	p < 0.001*	
WOMAC Total				
Inicio (B)	47.6 $\pm$ 20.1	44.7 $\pm$ 15.0	61.0 $\pm$ 26.6	0.080
1 semana	21.8 $\pm$ 10.9	18.2 $\pm$ 10.7	29.0 $\pm$ 27.6	0.722
B-1 semana (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
1 mes	14.2 $\pm$ 10.4	22.3 $\pm$ 15.1	24.0 $\pm$ 25.7	0.203
B-1 mes (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	
3 mes	17.9 $\pm$ 11.4	23.2 $\pm$ 13.9	24.8 $\pm$ 21.1	0.555
B-3 meses (W)	p < 0.001*	p < 0.001*	p < 0.001*	

Prueba de Kruskal-Wallis (W) Wilcoxon

*Diferencia significativa (p < 0,05) en comparación con la evaluación previa a la inyección del mismo grupo;

**diferencia significativa (p < 0,05) en comparación con la evaluación previa a la inyección entre grupos

Las puntuaciones HAQ mostraron una mejora significativa en todos los grupos en las visitas de control ($p < 0.05$). No se encontró ninguna diferencia significativa en los grupos en las visitas de control en términos de las puntuaciones haq ($p > 0.05$) (Tabla 4).

No hubo efectos secundarios ni bajas en los grupos de tratamiento.

Discusión

En este estudio, una dosis única de inyección intraarticular de PRP, HA o péptido proporcionó resultados satisfactorios en términos de dolor y función en la OA de rodilla. Los parámetros de seguimiento se mejoraron a la primera semana después del tratamiento en todos los grupos. Las funciones de dolor y rodilla medida por VAS, WOMAC, HAQ y Lequesne Index mejoraron significativamente después del tratamiento. Este beneficio se mantuvo hasta los primeros 3 meses. La única excepción fue que las puntuaciones de descanso VAS en los 3 meses no se redujeron significativamente en el grupo AH. La gravedad del dolor medida por las puntuaciones de reposo VAS y WOMAC mostró una mejor resultado en el control de 3 meses, en el grupo de péptidos ($p < 0.05$).

Hay estudios previos que comparan PRP, HA o tratamientos combinados en la literatura [1, 4, 15–17, 25]; sin embargo, según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que compara la eficacia de los productos PRP, HA y péptidos. Lana et al. concluyeron que la mejora en el valor VAS era mejor en el grupo PRP que la de los grupos de HA en los días 30, 90 y 180 después del tratamiento [4]. Sin embargo, tanto la HA como el PRP fueron útiles en el alivio del dolor en nuestro estudio; PRP se encontró más eficaz en el alivio del dolor que la HA en ese estudio anterior. En el estudio de Lana et al., el HMW HA fue utilizado y PRP fue obtenido por un método similar al nuestro. El resultado discrepante puede estar relacionado con las diferencias en la etapa del OA y la frecuencia o el número de aplicaciones PRP. En el estudio de Lana et al., PRP se administró a intervalos de 1 o 2 semanas. En nuestro estudio, los tres grupos recibieron una sola

inyección para minimizar la variación en la interpretación de los resultados. Debido a que no hay estandarización con respecto a los kits, así como el número y la calidad de las plaquetas obtenidas utilizadas en estudios relacionados con PRP en la literatura, no es posible describir la eficacia de PRP en términos de datos estándar. Una sola dosis de PRP puede ser tan eficaz como la dosis doble [26].

Se cree que tanto las inyecciones intraarticulares de PRP como las inyecciones de HA son eficaces para el dolor y la calidad de vida en OA [9, 27–29]. En nuestro estudio, el estado de bienestar de los pacientes mejoró después de PRP a partir de la primera semana hasta el tercer mes después de la inyección. Sampson et al. informaron de una mejora significativa en el dolor y la calidad de vida que continuó un año después de la inyección de PRP en 14 pacientes con OA [30]. Sánchez et al. sugirieron que las buenas tasas de estado de salud medida por la gravedad del dolor y las puntuaciones de WOMAC se incrementaron durante 5 semanas después del PRP en un estudio de cohorte observacional [27]. Limitamos la duración de seguimiento en 3 meses en nuestro estudio debido al pequeño número de pacientes y para limitar las posibles tasas de deserción debido a las razones tales como problemas de transporte para algunos de nuestros pacientes mayores. Kon et al. informó que el PRP intraarticular fue más eficaz que las inyecciones de HA de bajo peso molecular y alto peso molecular en términos de dolor, calidad de vida y satisfacción del paciente a los 2 y 6 meses después del tratamiento en 150 pacientes con OA de rodilla [15]. Filardo et al. reportaron mejoras significativas después de las inyecciones de PRP y HA a lo largo de 12 meses después del tratamiento en OA, en un estudio en el que las inyecciones de PRP y HA se administraron una vez a la semana durante un total de tres sesiones. Además, no se informó de ninguna diferencia significativa en términos de la calidad de vida entre los grupos [28].

Se cree que la inyección de péptidos intraarticulares inhibe la degeneración del cartílago en un modelo experimental de OA de rodilla del ratón [29]. Además, péptidos podrían estimular la diferenciación, así como la proliferación de

Tabla 3

Índice Lequesne de función del dolor puntuaciones de grupos

	Péptido Medida $\pm$ SD Med	Ácido hialurónico Medida $\pm$ SD Med	PRP Media $\pm$ SD Med	P (K)
Índice Lequesne de función del dolor de rodilla				
Inicio (B)	9.0 $\pm$ 2.8	8.9 $\pm$ 2.6	11.7 $\pm$ 3.5	0.053
1 semana	4.7 $\pm$ 2.4	4.7 $\pm$ 3.4	5.9 $\pm$ 5.6	0.949
B-1 semana (W)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	
1 mes	4.3 $\pm$ 3.0	4.9 $\pm$ 3.1	5.6 $\pm$ 5.4	0.703
B-1 mes (W)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	
3 meses	4.9 $\pm$ 2.6	5.6 $\pm$ 3.2	5.8 $\pm$ 5.4	0.794
B-3 meses (W)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	

Prueba de K Kruskal-Wallis (W) Wilcoxon

*Diferencia significativa ($p < 0,05$) en comparación con la evaluación previa a la inyección del mismo grupo

Tabla 4
Índice Lequesne de función del dolor puntuaciones de grupos

	Péptido Medida $\pm$ SD Med	Ácido hialurónico Media $\pm$ SD Med	PRP Media $\pm$ SD Med	P (K)
Puntuaciones totales de HAQ				
Inicio (B) $12,5 \pm 8,3$		$12,3 \pm 5,7$	$18,9 \pm 9,8$	0.073
1 semana	$6,7 \pm 5,0$	$5,1 \pm 3,8$	$8,7 \pm 8,4$	0.498
Semana B (W)	$p < 0.004^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	
1 mes	$6,7 \pm 7,1$	$4,9 \pm 3,2$	$8,2 \pm 8,3$	0.602
Mes B (W)	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	$p < 0.001^*$	
3 meses	$5,3 \pm 4,3$	$6,4 \pm 7,2$	$6,8 \pm 8,6$	0.993
B-3 meses (W)	$p < 0.001^*$	$p < 0.031^*$	$p < 0.001^*$	

K-Kruskal Wallis (W) Test Wilcoxon

*Diferencia significativa ($p < 0,05$) en comparación con la evaluación previa a la inyección del mismo grupo

condrocitos [18, 29].

En nuestro estudio, todos los grupos mostraron un bienestar similar en términos de dolor por movimiento VAS, HAQ, Lequesne y WOMAC puntuaciones excepto puntuación de dolor, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La inyección de péptido proporcionó mejores resultados en términos de dolor en reposo y puntuación de dolor WOMAC en el control de 3 meses. Los péptidos pueden ayudar a un mejor control del dolor, debido a los diferentes mecanismos de acción en la articulación de la rodilla. Sin embargo, no podemos realmente declarar estos efectos debido al número limitado de pacientes y al período de seguimiento relativamente corto en este estudio. Tal vez, nuestro estudio proporciona una base para futuros estudios que comparen HA, tratamiento PRP, y péptidos.

En este estudio, algunos de los pacientes tenían OA de rodilla leve a moderada, pero algunos de ellos tenían OA grave radiológicamente. Además, los pacientes con osteoartritis avanzada que no querían procedimientos quirúrgicos fueron incluidos en este estudio; sin embargo, sabemos que las inyecciones intraarticulares son más exitosas en pacientes con OA de rodilla leve a moderada.

Hay algunas limitaciones de este estudio. La primera es la ausencia de un grupo placebo. Otras limitaciones son el pequeño tamaño de la muestra de los grupos, la falta de estudios ciegos y la falta de imágenes debido a la duración de seguimiento relativamente corta y los exámenes bioquímicos de morfología del cartílago. Futuros estudios y la comparación de las características clínicas e histopatológicas de los tres grupos de inyección pueden ayudar a aclarar nuestros hallazgos.

En conclusión, se encontró que las inyecciones intraarticulares de HA, PRP y péptidos eran útiles para aliviar el dolor y mejorar funcionalmente en este estudio. La inyección de péptidos podría ser una alternativa en los pacientes con OA de rodilla.

Reconocimientos

Este estudio fue apoyado por Intraline Co.

Cumplimiento de las normas éticas

El comité ético de Kanuni Sultan Suleyman EAH, Universidad de Ciencias de la Salud de Turquía aprobó el estudio (ID: KAEK/2018.4.6) y se obtuvo el consentimiento por escrito de todos los participantes antes de la inscripción.

Referencias

1. Saturveithan C, Premganes G, Fakhrizaki S, Mahathir M, Karuna K, Rauf K, William H, Akmal H, Sivapathasundaram N, Jaspreet K. Ácido hialurónico intraarticular (HA) e inyección de plasma rico en plaquetas (PRP) frente a la inyección de ácido hialurónico (HA) solo en pacientes con osteoartritis de rodilla (OA) de grado III y IV: un estudio retrospectivo sobre resultado funcional. *Malays Orthop J* 10(2):35–40
 2. Altman R, Asch E, Bloch D. Desarrollo de criterios para la clasificación y notificación de la osteoartritis. Clasificación de la osteoartritis de la rodilla. Comité de Criterios Diagnósticos y Terapéuticos de la Asociación Americana de Reumatismo. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(8):1039–1049
 3. Zhang W, Doherty W, Peat G, et al. (2010) Recomendaciones EULAR basadas en evidencia para el diagnóstico de osteoartritis de rodilla. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(3):483–489
 4. Lana JF, Weglein A, Sampson SE, et al. (2016) Ensayo controlado aleatorio comparando ácido hialurónico, plasma rico en plaquetas y la combinación de ambos en el tratamiento de la osteoartritis leve y moderada de la rodilla. *J Stem Cells Regen Med* 12(2):69–78
 5. Rutjes AWS, Juni P, da Costa BR, et al. (2012) Viscosuplementación para OA de la rodilla: revisión sistemática y metaanálisis. *Ann Intern Med*. 157:180–191
- Bellamy NC, Campbell J, Robinson V, et al. (2006) Viscosuplementación para el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla. *Cochrane Database Syst Rev* 2:5321
7. Xie X, Zhang C, Tuan RS (2014) Biología del plasma rico en plaquetas y su aplicación clínica en la reparación del cartílago. *Arthritis Res Ther* 16(1):204

8. Cugat R, Cusco X, Seijas R, et al. (2015) Mejora biológica de la reparación del cartilago: el papel del plasma rico en plaquetas y otros factores de crecimiento comercialmente disponibles. *Arthroscopy* 31(4):477–483
9. Yoga R, Mukaram M (2009) Ramachandran. Hialuronato para el tratamiento de la osteoartritis de la rodilla: una revisión retrospectiva de 45 pacientes. *Mal J Orthop* 3:4–7
10. Johal H, Devji T, Schemitsch EH, Bhandari M (2016) Viscosuplementación en osteoartritis de rodilla: evidencia revisada. *JBJS Rev* 4(4):e11–e111
11. Altman RD, Bedi A, Karlsson J, Sancheti P, Schemitsch E (2006) Diferencias de producto en ácidos hialurónicos intraarticulares para la osteoartritis de la rodilla. *Am J Sports Med* 44(8):2158–2165
12. Anitua E, Sánchez M, Nurden AT y al. (2007) Plaqueta – factores de crecimiento liberados mejoran la secreción de ácido hialurónico e inducen la producción de factor de crecimiento de hepatocitos por fibroblastos sinoviales de pacientes artríticos. *Reumatology (Oxford)* 46(12):1769–1772
13. Wu CC, Chen WH, Zao B, Lai PL, Lin TC, Lo HY, Shieh YH, Wu CH, Deng WP (2011) Potencialidades regenerativas del plasma rico en plaquetas mejorado por colágeno en la recuperación de la condrogénesis inhibida por citoquinas proinflamatorias. *J Biomater* 32:5847–5854
- Boswell SG, Cole BJ, Sundman EA, Karas V, Fortier LA (2012) Plasma rico en plaquetas: un entorno de factores bioactivos. *Arthroscopy* 28:429–439
14. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011) Inyección intraarticular plasmática rica en plaquetas frente a viscosuplementación de ácido hialurónico como tratamientos para la patología del cartilago: desde la degeneración temprana hasta la osteoartritis. *Arthroscopy* 27(11):1490–1501
15. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A (2012) Tratamiento de la osteoartritis articular de rodilla con plasma autólogo rico en plaquetas en comparación con ácido hialurónico. *Am J Phys Med Rehabil* 91(5):411–417
16. Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A et al (2015) Inyecciones de rodilla intraarticular plasmática ricas en plaquetas no muestran superioridad frente a viscosuplementación: un ensayo controlado aleatorio. *Am J Sports Med* 43(7):1575–1582
17. Akgül Y, Fügen O (2004) Avances recientes hacia el diseño racional de las drogas péptidos. *Ankara Ecz Fak Derg J Fac Pharm* 33(3):157–181
18. Agarwal P, Rupenthal ID (2013) Implantes inyectables para la liberación sostenida de proteínas y péptidos. *Drug Discov Today* 18(7–8):337–349
19. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG (2010) Explicación y elaboración de CONSORT 2010: directrices actualizadas para la presentación de un grupo paralelo de ensayos aleatorios. *BMJ* 340:c869
20. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Evaluación radiológica de la osteoartritis. *Ann Rheum Dis* 16(4):494–502
21. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW (1988) Estudio de validación de WOMAC: un instrumento de estado de salud para medir los resultados relevantes del paciente clínicamente importantes para la terapia farmacológica antirreumática en pacientes con osteoartritis de la cadera y la rodilla. *J Rheumatol* 15:1833–1840
22. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P (1987) Índices de gravedad para la osteoartritis de la cadera y la rodilla. Validación: valor en comparación con otras pruebas de evaluación. *Scand J Rheumatol Suppl* 65:85–89
23. Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H (1980) Medición del resultado del paciente en artritis. *Arthritis Rheum* 23(2):137–145
24. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al (2012) Comparación entre ácido hialurónico y plasma rico en plaquetas, infiltración intraarticular en el tratamiento de la gonartrosis. *Am J Sports Med* 40:2822–2827
25. Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A (2013) El tratamiento con plasma rico en plaquetas es más eficaz que el placebo para la osteoartritis de rodilla: un ensayo prospectivo, doble ciego y aleatorizado. *Am J Sports Med* 41(2):356–364
26. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I (2008) Inyección intraarticular de una preparación autóloga rica en factores de crecimiento para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: un estudio de cohorte retrospectiva. *Clin Exp Rheumatol* 26(5):910–913
27. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Giannini S, Marcacci M (2011) Inyecciones plasmáticas de rodilla intraarticulares ricas en plaquetas para el tratamiento de lesiones de cartilago degenerativas y osteoartritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19(4):528–535
28. Haque Bhuyan MZ, Tamura Y, Sone E, Yoshinari Y, Maeda C, et al (2017) La inyección intraarticular de péptidos de unión RANKL inhibe la degeneración del cartilago en un modelo murino de osteoartritis. *J Pharmacol Sci* 134(2):124–130
29. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B (2010) Inyección de plasma rico en plaquetas en pacientes con osteoartritis primaria y secundaria de rodilla: un estudio piloto. *Am J Phys Med Rehabil* 89(12):961–969.

Nota del editor Springer Nature se mantiene neutral con respecto a las reclamaciones jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

ARTHRODESMOL[®]

Intra - articular Filler

MMC Biotech

Soto de la Moraleja, Plaza de la Fuente, Edificio 1, Portal 2, Piso 1, Oficina 5ºA, 28109, Alcobendas, Madrid, Spain
info@mmcbiotech.eu