

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA



**“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA NUEVA TERAPIA VÍA ORAL
(FORTIGEL 10 G – FUCOIDAN 100 MG) PARA LA DISMINUCIÓN DE LA
SINTOMATOLOGÍA DE LA GONARTROSIS GRADO II – III COMPARADA CON
ÁCIDO HIALURÓNICO INTRAARTICULAR Y PLASMA RICO EN PLAQUETAS
INTRAARTICULAR”**

Por:

M.C.P. Alejandro González Parás

**Como requisito parcial para obtener el grado de Especialidad Médica en
Ortopedia y Traumatología.**

Diciembre, 2019

“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA NUEVA TERAPIA VÍA ORAL
(FORTIGEL 10 G – FUCOIDAN 100 MG) PARA LA DISMINUCIÓN DE LA
SINTOMATOLOGÍA DE LA GONARTROSIS GRADO II – III COMPARADA CON
ÁCIDO HIALURÓNICO INTRAARTICULAR Y PLASMA RICO EN PLAQUETAS
INTRAARTICULAR”

Aprobación de la Tesis

_____ **Dr. med. Eduardo Álvarez Lozano**
Director de Tesis

_____ **Dr. med. Santiago de la Garza Castro**
Coordinador de Enseñanza

_____ **Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo**
Coordinador de Investigación

_____ **Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez**
Jefe de Servicio o Departamento

_____ **Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez**
Subdirector de Estudios de Posgrado

El presente trabajo se llevó a cabo en el Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), bajo la Dirección del Dr. med. Eduardo Álvarez Lozano.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quisiera comenzar por agradecer a Dios por darme la oportunidad de realizar y terminar la residencia de Ortopedia y Traumatología, por darme la capacidad, entrega y sabiduría para continuar con mi formación.

Gracias a las personas que siempre me han apoyado y han estado conmigo en cada etapa de mi vida. Mis padres, Dr. Ernesto González Guajardo y Dra. Myriam Paras de González, quienes son mi ejemplo a seguir y han estado a mi lado en todos estos años, me han ayudado a crecer como persona y tratar de ser mejor profesionalmente y personalmente. Me han dado la confianza y la educación para siempre dar lo mejor de mi y hacer lo correcto en todas las situaciones. También quisiera darle las gracias a mi hermano Daniel por ayudarme y estar conmigo cuando lo necesito, por ser un gran ejemplo en mi vida y siempre ser un gran amigo para mi.

Gracias a mi novia Verónica que conocí en el primer año de esta residencia y desde entonces ha sido un apoyo incondicional para mi, ha estado conmigo en cada decisión que he tomado y me ha aguantado todas las desveladas y problemas a los que me he enfrentado. Me has ayudado a querer ser mejor cada día, esforzarme en todo lo que me propongo e independientemente de la situación siempre tratar de disfrutar y ser feliz. Gracias por hacer los años mas difíciles de mi carrera los mejores y por hacerme mejor persona, te mereces lo mejor de mi, siempre.

Gracias a mi familia en general, mi abuelita que es gran parte de mi vida y que ha estado conmigo siempre, me ha enseñado ha esforzarme mucho por lograr mis objetivos y a consentirme cuando lo necesito, mis tíos y primos que han estado conmigo durante todo este proceso y estos años.

Gracias a mis maestros que me han enseñado tanto como residente y han influenciado tanto en ser mejor doctor y en especial mejor traumatólogo día con día, me han presionado para estudiar, para hacer mejor mi trabajo y hacer lo correcto con cada paciente. Quisiera agradecer al Dr. Peña por ser un gran maestro y siempre estar al pendiente de nosotros, ayudándonos a realizar nuestros objetivos y mejorando nuestra formación como médicos, siempre tratando de mejorar nuestra formación y ser los mejores en todos los ámbitos. También, al Dr. Álvarez por ayudarme a realizar mi tesis, guiándome a terminarla de la mejor manera y por tanto apoyo y confianza durante estos años de residencia.

Gracias a mis compañeros de la residencia, en especial a Pancho, Villa, Rodo y Zamu, quienes han vivido conmigo esta gran experiencia y me han apoyado en cada una de las situaciones que se nos presentaron. He aprendido de cada uno de ellos cosas distintas que me han ayudado a mejorar profesionalmente y he encontrado en cada uno de ellos una gran amistad.

Finalmente, a este hospital y a sus pacientes por darme la oportunidad de aprender al máximo durante todo este tiempo y brindarme tanto conocimiento y habilidades, por

ayudarme a ser una persona empática y presionarme a dar lo mejor de mi por el bienestar de las personas.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
ABREVIATURAS.....	10
CAPÍTULO I.....	12
1. RESUMEN.....	12
CAPÍTULO II.....	14
2. INTRODUCCIÓN.....	14
2.1. ANTECEDENTES.....	15
2.1.1. Osteoartrosis.....	15
2.1.1.1. Definición.....	15
2.1.1.2. Epidemiología.....	15
2.1.2. Fisiopatología de la Osteoartrosis.....	16
2.1.3. Diagnóstico de la Osteoartrosis.....	17
2.1.4. Tratamiento de la Osteoartrosis.....	20
2.1.5. Uso del Acido Hialurónico como tratamiento.....	22
2.1.6. Uso del Plasma Rico en Plaquetas como tratamiento.....	24
2.1.7. Uso de Colágeno Hidrolizado como tratamiento.....	27
2.1.8. Uso de Fucoidan como tratamiento.....	30
CAPÍTULO III.....	35
3. HIPÓTESIS.....	35
CAPÍTULO IV.....	36
4. OBJETIVOS.....	36

CAPÍTULO V.....	37
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
5.1. Pacientes y Diseño del Estudio.....	37
5.2. Análisis Estadístico.....	40
CAPÍTULO VI.....	41
6. RESULTADOS.....	41
6.1. Características de los Pacientes.....	41
6.2. Tablas de resultados.....	42
CAPÍTULO VII.....	45
7. DISCUSIÓN.....	45
CAPÍTULO VIII.....	46
8. CONCLUSIONES.....	46
CAPÍTULO IX.....	47
9. ANEXOS.....	47
9.1. Carta de Aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación.....	47
9.2. Carta de Consentimiento Informado.....	49
CAPÍTULO X.....	58
10. BIBLIOGRAFÍA.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Resultados en escala EVA.....	42
Figura 2. Resultados en escala WOMAC.....	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla de comparación demográfica.....	41
--	----

ABREVIATURAS

AH	Ácido hialurónico
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
COX-2	Ciclooxigenasa 2
EVA	Escala Visual Analógica
IL-1	Interleucina-1
IL-8	Interleucina-8
IV	Intravenoso
KL	Kellgren y Lawrence
KOSS	Knee Osteoarthritis Scoring System
MEC	Matriz extracelular
MMP	Metaloproteasas de matriz extracelular
MOAKS	MRI Osteoarthritis Knee Score
NaCl	Cloruro de sodio
OA	Osteoartrosis
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
PRP	Plasma rico en plaquetas
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral Alfa
TGF β	Factor de Crecimiento Transformante Beta

VO	Vía oral
WOMAC	The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index
WORMS	Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score

CAPÍTULO I

1. RESUMEN

Alejandro González Parás

Fecha de Graduación: Diciembre, 2019

Universidad Autónoma de Nuevo León

Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Título de la Tesis: “Evaluación de la eficacia de una nueva terapia vía oral (fortigel 10 g – fucoidan 100 mg) para la disminución de la sintomatología de la gonartrosis grado II – III comparada con ácido hialurónico intraarticular y plasma rico en plaquetas intraarticular”

Número de páginas:

Área de Estudio: Ciencias de la Salud.

Introducción. La osteoartrosis (OA) es una enfermedad progresiva y degenerativa y es considerada como la enfermedad musculoesquelética crónica más común en el mundo. Afecta, principalmente, a las articulaciones de carga, tales como la rodilla y la cadera, y son causa de dolor e incapacidad. Estudios demuestran que un tercio de la población mundial es afectada por la OA y seguirá aumentando su incidencia. En los últimos años se han buscado nuevas alternativas de tratamiento. **Objetivo:** El objetivo de este estudio fue determinar si la terapia oral de Fortigel 10 g – Fucoidan 100 mg es más eficaz en reducir la sintomatología comparado con ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas intraarticular. **Material y métodos:** Los pacientes que cumplieran con los criterios se distribuyeron en tres grupos de forma aleatoria. El grupo 1 se trató con 23 g/día (VO) de Fortigel 10 g – Fucoidan 100 mg durante 6 meses más una inyección intraarticular de 5 mL de NaCl al 0.9% (placebo). El grupo 2 se dio como tratamiento 23 g/día (VO) de clorofila (placebo) durante 6 meses más una inyección intraarticular de 3 mL de ácido hialurónico. El grupo 3 se trató con 23 g/día (VO) de clorofila (placebo) durante 6 meses

más una inyección intraarticular de 5 mL de plasma rico en plaquetas. Se evaluó la escala WOMAC y EVA al inicio, al mes y a los tres meses. **Discusión:** La osteoartrosis (OA) está considerada como la enfermedad musculoesquelética crónica más común en el mundo, es la forma de artritis más frecuente y el diagnóstico ortopédico más común en la práctica médica general. Actualmente se utilizan distintos tratamientos para la osteoartrosis de rodilla entre ellos el plasma rico en plaquetas el cual usa un alto concentrado de plaquetas (2-4 veces) en donde libera factores de crecimiento con propiedades condrogénicas y citosinas antiinflamatorias y el ácido hialurónico que regula las diferentes actividades celulares y restaurando las propiedades del líquido sinovial. El objetivo de realizar este estudio es evaluar la eficacia de la nueva terapia oral Fortigel / Fucoidan disminuyendo los síntomas de osteoartrosis y mejorando la funcionalidad en comparación al ácido hialurónico y PRP. **Resultados:** Se analizaron un total de 108 pacientes al inicio, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses con una media de edad e índice de masa corporal de 59.02 ± 10.7 años y 30.9 ± 5.3 , respectivamente. Se observó una mejora significativa en el dolor y la función articular en los tres grupos de tratamiento con respecto a los valores iniciales ($p \leq 0.05$). La comparación entre grupos no mostró una diferencia significativa en la disminución del dolor o la mejora funcional; sin embargo, tanto en la EVA como en la escala WOMAC total el grupo 1 tuvo los mejores resultados. **Conclusión:** El uso de Fortigel 10 g – Fucoidan 100 mg es superior en reducir la sintomatología de la gonartrosis grado II – III comparado con tratamientos más invasivos como la inyección intraarticular de ácido hialurónico o de plasma rico en plaquetas.

Dr. med. Eduardo Álvarez Lozano

Director de Tesis

CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) de rodilla es una enfermedad crónica y progresiva que afecta a más del 30% de las personas mayores de 60 años.^{1,2} Afecta, principalmente, a las articulaciones de carga, tales como la rodilla y la cadera, y son causa de dolor e incapacidad funcional.^{2,3} Estudios demuestran que un tercio de la población mundial es afectada por la OA y seguirá aumentando su incidencia. En los últimos años se han buscado nuevas alternativas de tratamiento.

Actualmente se utilizan distintos tratamientos conservadores para la osteoartrosis de rodilla entre ellos el plasma rico en plaquetas el cual usa un alto concentrado de plaquetas (2-4 veces) en donde libera factores de crecimiento con propiedades condrogénicas y citosinas antiinflamatorias y el ácido hialurónico que regula las diferentes actividades celulares y restaurando las propiedades del líquido sinovial.

Por otro lado, se encuentra un tratamiento vía oral compuesto por fucoidan que es un polisacárido sulfatado que proviene de algunos tipos de algas pardas el cual se ha comprobado que ayuda a disminuir los factores inflamatorios y el fortigel el cual es colágeno hidrolizado que contiene aminoácidos esenciales para la regulación y estabilidad del cartílago articular.

El objetivo de el estudio es determinar si la terapia oral de Fortigel 10 g – Fucoidan 100 mg es más eficaz en reducir la sintomatología de la gonartrosis grado II – III en la escala Kellgren – Lawrence comparado con ácido hialurónico intraarticular o plasma rico en plaquetas intraarticular.

2.1 ANTECEDENTES

2.1.1. Osteoartrosis

2.1.1.1. Definición

La osteoartrosis (OA) es considerada como la enfermedad crónica más común en el mundo, es la forma de artritis más frecuente y el diagnóstico más común en la práctica médica general.^{1,2} Muestra predilección por las articulaciones de carga como la rodilla y la cadera, y es causa de dolor e incapacidad funcional en los adultos.^{2,3} Su frecuencia va en aumento, en particular en naciones desarrolladas, lo cual se debe principalmente al envejecimiento poblacional y a la epidemia de sobrepeso y obesidad.

En general, la OA se clasifica como primaria o idiopática cuando no hay una causa discernible evidente y, secundaria, cuando se manifiesta un factor desencadenante. La OA idiopática, en particular, posee un componente genético significativo, y varios estudios de asociación genética han demostrado su relación con diferentes genes, como aquellos relacionados con la inflamación.

2.1.1.2. Epidemiología

En informes recientes se estima que en los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de la osteoartrosis clínica en rodilla y cadera se incrementará de 21 millones de adultos, de 25 años y mayores, en 1995, a 27 millones en tan sólo una década.² Actualmente, alrededor de un tercio de la población es afectada por la osteoartrosis. Esta incidencia de una enfermedad inflamatoria relacionada con la edad, caracterizada por dolor, pérdida de la estructura y función sinovial, está en franco aumento.

En México, estudios recientes han señalado la prevalencia general de la osteoartrosis en 10.5% (IC 95% 10.1 a 10.9), 11.7% en mujeres vs 8.71 en hombres. Además, resalta la importante variación en las diferentes regiones del país: en Chihuahua 20.5%; en Nuevo León 16.3%; en Ciudad de México 12.8%; en Yucatán 6.7% y en Sinaloa 2.5%.

El Sistema Único de Información de 2009 ubicó la OA como octava causa de consulta en Medicina Familiar del IMSS con 41,504 consultas en total; en tanto que, al analizar por edad, la OA ocupó el tercer lugar de atención en los pacientes mayores de 65 años de edad que asisten a la consulta externa de MF, y la séptima en la que acuden a consulta con un especialista (568,543 [3.3%] y 149,817 [4.2%] respectivamente) de acuerdo con el mismo SUI.¹⁴

Esto obliga a la reflexión, el análisis y a la generación de propuestas para prevenir y retardar su instalación, progresión y agravamiento, en particular para evitar sus consecuencias incapacitantes y limitar aquellas que condicionan un mayor deterioro en la calidad de vida.

2.1.2. Fisiopatología de la Osteoartrosis

Clásicamente la OA de rodilla ha sido considerada como una condición netamente mecánica, dándosele importancia capital a las sobrecargas articulares asociadas a alteraciones de eje (rodillas varas principalmente), a las lesiones traumáticas y a las inestabilidades multiligamentarias. Sin embargo, actualmente se reconoce a la OA como una enfermedad multifactorial donde diversas noxas son capaces de generar y perpetuar el daño sobre el cartílago articular, con la posterior respuesta de la membrana sinovial y del hueso subcondral. De esta forma, cuando se compromete la matriz extracelular condral (MEC) se genera una disminución en la capacidad de retención de agua perdiendo el tejido resistencia, resiliencia y elasticidad frente a la compresión, aumentando el daño del tejido circundante. Debido a la baja tasa de recambio celular y a la pobre capacidad reparativa el cartílago, no logra compensar el daño sufrido, generándose finalmente el fenómeno de la OA.^{4,8}

Independientemente de cuál sea la causa original del daño, los fibroblastos de la membrana sinovial responden secretando diversas citoquinas y factores inflamatorios

(IL-1, TNF- α , TGF- β , IL-8, entre otras). Estos factores inflamatorios se mantienen presentes en la articulación, independiente del tratamiento corrector de la causa originaria del daño condral (estabilizaciones ligamentarias, reducción de fracturas, corrección de ejes, etc.) pudiendo mantener la progresión del daño articular.^{4,5,8} La respuesta insuficiente del hueso subcondral reemplaza el cartílago hialino por fibrocartílago constituido principalmente por colágeno tipo I, lo que le confiere una inferior capacidad mecánica a la vez que se produce un proceso de hipertrofia del hueso subcondral, caracterizado por angiogénesis con penetración de los neovasos en la capa profunda del cartílago articular y apoptosis condral seguido por la mineralización de la MEC, lo que se aprecia clínicamente con la formación de osteofitos, geodas y disminución del espacio articular.

2.1.3. Diagnóstico de la Osteoartrosis

Radiografía Simple:

Debido a su fácil acceso, la radiografía simple se usa frecuentemente para definir la presencia y severidad de la enfermedad. Los principales hallazgos radiográficos son: disminución asimétrica del espacio articular, formación de hueso subcondral (osteofitos), esclerosis y quistes subcondrales (geodas).²⁰

El sistema de Kellgren y Lawrence (KL) estratifica a la enfermedad en una escala de I a IV, en ocasiones agregando el grado 0, de acuerdo con la afectación de la articulación desde el punto de vista radiográfico y es aplicable en diversas articulaciones. El grado 0 se define como la ausencia de características propias de la enfermedad, el grado I se cataloga como dudoso y se define con osteofitos mínimos de dudosa significancia. El grado II corresponde a la presencia de osteofitos definitivos con espacio articular normal.²¹ En el grado III hay disminución moderada del espacio articular: por último, el grado IV describe un espacio articular gravemente alterado con esclerosis del hueso subcondral. Se clasifica como osteoartritis desde un grado radiológico KL II.

A diferencia del sistema KL, basado en una suposición incorrecta de que los cambios radiográficos son lineales a lo largo y evolución de la enfermedad y que la relación entre estas características es constante, el atlas de clasificación de la OARSI gradúa la disminución del espacio articular y presencia de osteofitos en categorías separadas. La severidad de osteofitos se califica de 0 a 3, lo mismo que para la severidad de la disminución del espacio articular.²²

Resonancia magnética nuclear:

En años recientes se ha hecho un gran esfuerzo en explorar el papel de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) en el diagnóstico y clasificación de la osteoartritis.

La evaluación por este método de imagen no está limitada a la detección y determinación de la severidad del daño articular, también establece la afección en meniscos, detecta edema óseo y daño en tejidos blandos periarticulares (tendones, ligamentos, plato epifisario). Todo ello en conjunto permite una determinación más precisa del riesgo y pronóstico en los pacientes poseedores de dichas lesiones.²³

El uso de RMN ha identificado lesiones en pacientes desde grado radiológico KL 0 o I. Es capaz también de mostrar lesiones incidentales en personas asintomáticas.²⁵

Guermazi A y colaboradores, al utilizar RMN para evaluar la presencia de cambios estructurales en pacientes pertenecientes a la cohorte del Framingham Osteoarthritis Study, libres de cambios tibiofemorales por radiografía simple, evidencio que de 710 pacientes, la prevalencia de cualquier anomalía detectada por este método de estudio fue de 89%; la anomalía más común entre todos los participantes fue la presencia de osteofitos (74%), seguida de daño articular (69%) y lesiones de medula ósea (52%). La prevalencia de por lo menos un tipo de patología fue más alta en pacientes con dolor

dependiendo de la definición (90% a 97%), en comparación con rodillas sin dolor (86% a 88%).²⁶

La evaluación por RMN en pacientes con osteoartritis se ha reportado en por lo menos tres diferentes métodos: semicuantitativos, cuantitativos y de composición, -dentro de los semicuantitativos se incluyen los sistemas de calificación de osteoartritis de rodilla denominados: WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score), Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS) y MRI Osteoarthritis Knee Score (MOAKS).²⁷

KOSS y BLOKS tiene una alta confiabilidad y proponen un sistema de calificación más sofisticado, en comparación con el WORMS, además de incluir extrusión de meniscos y un sistema de puntuación más detallado en la categoría de cartílago.²⁹ El sistema MOAKS, por su parte, incluye el parámetro de sinovitis de la grasa de Hoffa, no incluido en los tres sistemas de clasificación previos.³¹

En cuanto a la manera de definir la enfermedad por resonancia magnética, se ha propuesto clasificar a los pacientes con osteoartrosis de rodilla agrupando características encontradas en dos grupos, A y B. Para la definición de osteoartritis tibio-femoral se requieren ambas características del grupo A, o en una del grupo A más dos del grupo B.

El grupo A incluye la formación definitiva de osteofitos y la pérdida total del espesor de cartílago. Previamente se debe haber excluido trauma en los últimos 6 meses y otra enfermedad articular inflamatoria por historia clínica, parámetros de laboratorio y radiografías. Las características del grupo B incluyen lesiones de medula subcondrales o quistes no asociados con meniscos o inserción de ligamentos, subluxación de meniscos, maceración o desgarros degenerativos (horizontales), pérdida parcial del grosor del cartílago y desgaste de hueso.³²

2.1.4. Tratamiento de la Osteoartrosis

Un adecuado enfoque terapéutico de la Osteoartrosis, requiere del entendimiento de su fisiopatología, en general el tratamiento tiene como objetivo el control del dolor evitando lo más posible los efectos adversos, así como mantener o mejorar los rangos de movilidad articular lo cual se ve reflejado en una mejoría de la función y la calidad de vida; es importante señalar que el tratamiento debe ser individualizado a cada paciente y adaptarse a las condiciones propias del mismo.

Los mejores tratamientos reportados por las principales guías clínicas para el manejo de la OA, recomiendan los tratamientos multimodales, es decir la combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico como la fisioterapia, la educación en higiene articular, la disminución de peso y como adyuvantes en los grados iniciales el uso de complementos o nutracéuticos; la utilización de una monoterapia farmacológica aislada en general se relaciona con beneficios limitados.³³

Tradicionalmente se han utilizado dos tipos de terapia farmacológica: a) antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y b) analgésicos.

ANALGESICOS COMUNES

El paracetamol se ha colocado como una parte esencial del tratamiento de la OA debido a su mayor margen de seguridad y efecto analgésico. Hay tendencia internacional de prescribirlo antes que a los AINE no selectivos o selectivos tipo COX-2 por vía oral. Al parecer el mecanismo de acción del paracetamol es la inhibición de la isoforma COX-3 que solo se encuentra en el Sistema Nervioso Central.³⁶ Si bien existen metaanálisis que han comprobado la eficacia del paracetamol aliviando el dolor relacionado con la OA, estos mismos trabajos han demostrado, su limitada efectividad en la mejoría funcional de la articulación, teniendo poco efecto sobre la rigidez articular.

Uno de los principales problemas con el paracetamol es que el paciente lo combine con la ingesta de alcohol o en combinación de otros productos que también contengan paracetamol debido a la posibilidad latente de hepatotoxicidad a través de sus metabolitos.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos son los medicamentos que más se prescriben en el tratamiento de la OA, debido a su mayor efecto analgésico y antiinflamatorio los antiinflamatorios no selectivos inhiben las isoformas de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX-1, COX-2).

Los antiinflamatorios no esteroideos no selectivos incluyen fármacos como el ibuprofeno, naproxeno, y diclofenaco, habitualmente a dosis bajas tienen un mayor efecto analgésico y a dosis altas el efecto antiinflamatorio es mayor, a pesar de lo anterior su efecto es solo sintomático sin tener efecto alguno en la evolución historia natural del padecimiento, su utilización deben ser monitoreada y controlada debido a que son medicamentos con los altos índices de efectos adversos principalmente a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas, gastritis); el sangrado gastrointestinal producido por los AINE no tiene buena respuesta al tratamiento con inhibidores H₂, inhibidores de la bomba de protones o antiácidos.^{86,88}

Los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la COX-2. La COX-2 es inducida por procesos inflamatorios y los fármacos específicos en su inhibición, han tomado gran popularidad en las últimas décadas debido a la reducción de los efectos adversos a nivel gastrointestinal al no inhibir la COX-1 que es una enzima constitutiva que interviene en la producción de prostaglandinas que participan en los procesos fisiológicos de protección del epitelio gástrico.³³

Si bien los inhibidores específicos de COX-2 (celecoxib, rofecoxib y valdecoxib) reducen en 50% el riesgo de complicaciones gastrointestinales, desafortunadamente, el hecho de

que la COX-2 también sea expresada en el tejido renal, trae consigo el peligro latente de tener efectos adversos sobre el tejido renal (nefritis intersticial, insuficiencia renal secundaria a inhibición de prostaglandinas), sobre todo en pacientes con factores de riesgo como aquellos con una insuficiencia renal ya instaurada o en desarrollo.

Los analgésicos - narcóticos son otra opción de tratamiento, especialmente en los pacientes en quienes los AINE no han sido eficaces. El dolor de los pacientes con OA es especialmente sensible a los narcóticos, algunos medicamentos como el propoxifeno y la codeína se han utilizado con éxito, especialmente en combinación con paracetamol.^{33,35} El tramadol tiene leve efecto supresor sobre el receptor opioide μ , e Inhibe la absorción de norepinefrina y serotonina.

Se utiliza solo o en combinación con paracetamol, sin embargo, en un cierto porcentaje de paciente se han reportado efectos secundarios que van desde náuseas alucinaciones, convulsiones y tendencia suicidadas.

2.1.5. Uso del Ácido Hialurónico en el Tratamiento de la Osteoartrosis

Es una terapia intraarticular que implica el restablecimiento de las propiedades biológicas usuales (viscosidad y elasticidad) del líquido sinovial, el cual es sintetizado por los sinoviocitos tipo B , y es un fluido no newtoniano cuya viscosidad varía con la tensión que se aplica y tiene la función de ayudar en la absorción de las sollicitaciones a compresión lubricar las superficies articulares disminuyendo el coeficiente de fricción en las mismas, estas funciones se ven alteradas en articulaciones afectadas por los cambios tisulares y estructurales ocasionados por la OA, la viscosuplementación se empezó a estudiar en los años sesentas.^{112,113}

El principio de la viscosuplementación es reemplazar el líquido sinovial dañado el cual, sufre una disminución de su viscoelasticidad debido principalmente a los cambios inflamatorios, lo que ocasiona un aumento de la sensibilidad de los receptores del dolor.

Teóricamente al suplementar la viscoelasticidad, mediante la inyección intraarticular de compuestos derivados del ácido hialurónico, se promueve la normalización de la fisiología articular y se consigue una reducción del dolor. El ácido hialurónico (AH) es una cadena de polisacáridos constituida por unidades repetidas de disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico, con un peso molecular de aproximadamente 5×10^6 Daltons.¹²⁷ Una rodilla sana contiene 2 mililitros de líquido sinovial, con una concentración de AH de 2.5 a 4.0 mg/ml.

Existen dos tipos de viscosuplementación: los hialuronatos y el hilano, los hialuronatos son hialuronato sódico, puede ser considerado como medicamento ya que se describe que su mecanismo de acción es principalmente es a través de un mecanismo farmacológico estimulando la síntesis endógena de AH, de ahí la prolongación en la duración de la acción además es degradado por enzimas, radicales libres y desgaste mecánico y los productos de hidrólisis se eliminan a través de los vasos linfáticos y son metabolizados por el hígado, por tanto, posee un comportamiento a nivel farmacocinético y farmacodinámico como un medicamento, y el hilano es considerado como un implante intraarticular ya que su mecanismo de acción es principalmente a través de un mecanismo físico, sin embargo, que el mecanismo de acción de estos productos, no está totalmente claro. Con tres orígenes principales: el primero obtenido por ingeniería tisular de origen bacteriano extraído de la membrana del estreptococo, tratado y purificado para uso humano.¹³² El peso molecular de este compuesto varía entre 1 - 2 millones de Daltons. El segundo de origen aviar, el hialuronato es extraído de la cresta de los gallos, se procesa, se purifica y mediante entrecruzamiento molecular se logra aumentar el peso molecular de 4 - 6 millones de Daltons, y por último, existen hialuronatos de origen sintético. El AH tiene un efecto mecánico por bloqueo de las terminaciones nerviosas aferentes de la membrana sinovial, las cuales están influenciadas por la viscoelasticidad de la matriz hialurónica lo cual hace que disminuya el dolor. Mediante la viscosuplementación se disminuye la producción de IL-1 y otros mediadores de la inflamación, asimismo disminuye la producción de metaloproteasas que degradan el cartílago articular, existen diversas presentaciones comerciales, para aplicar una dosis

semanal, 2 – 3ml por 3, 4 y 5 semanas de acuerdo a su peso molecular, y hay presentaciones de 6 ml para una sola aplicación.

En cuanto a los efectos adversos, aunque poseen buen perfil de seguridad y tolerancia, puede aparecer dolor, hinchazón y derrame en la zona de infiltración, artralgia pasajera, aunque también se han descrito algunos casos de artritis pseudogotosa por deposición de cristales de pirofosfato cálcico.^{132,133}

En cuanto a la efectividad terapéutica y utilización en la práctica clínica, son necesarios estudios controlados y a largo plazo que avalen la utilización del hialuronato o sus derivados y que demuestren que esta opción es costo-efectiva y además respondan eficazmente a las preguntas todavía no clarificadas, en cuanto a la viscosuplementación, ya que los estudios de que disponemos no son concluyentes.

2.1.6. Uso de Plasma Rico en Plaquetas en el Tratamiento de la Osteoartrosis

El uso de los productos ortobiológicos como alternativa terapéutica a muchas patologías del sistema musculoesquelético se ha acrecentado en los últimos años y la patología articular degenerativa a representado un amplio campo para intentar buscar el tan soñado hito en la regeneración tisular.^{124,125}

Dentro de esta búsqueda el uso de factores de crecimiento autólogos como tratamiento para la patología del cartílago articular ha brindado un campo muy fértil para la comercialización. Algunos de estos factores de crecimiento se pueden obtener de las plaquetas circulantes en sangre periférica.

De esta idea surge el PRP, el cual es una preparación que concentra un número de plaquetas mayor que los valores normales en sangre, las plaquetas son células enucleadas tradicionalmente caracterizadas como actores principales del proceso de hemostasia, el cual está mediado por la liberación de proteínas durante su activación.

Estas células contienen distintas estructuras intracelulares tales como glucógeno, lisosomas y gránulos (densos y alfa), por mencionar solo algunas.

El PRP se puede obtener y preparar a partir de sangre venosa periférica de un individuo, mediante uno o dos pasos de centrifugación posteriores y con el uso de material o equipo de laboratorio básico. Sus primeras aplicaciones fueron en odontología en cirugías maxilofaciales e implantes dentales.

En Ortopedia una de sus primeras aplicaciones fue en la cirugía de columna específicamente en aquellos procedimientos que requerían de una fusión, utilizándose en combinación con los auto o aloinjertos óseos para fomentar o “acelerar la integración del injerto y por consiguiente la fusión espinal. Actualmente está descrito su uso en la patología tendinosa, y ligamentaria, degenerativa, inflamatoria, cirugía de injertos y trasplantes óseos, patología condral y en otras áreas de la medicina y cirugía como la aplicación en cirugía plástica y cosmetología.^{126,127}

Son tantos y tan variados los usos que los detractores adjudican esta gran variedad de aplicaciones clínicas y bondades terapéuticas, más a un beneficio comercial que al verdadero efecto en su capacidad “regenerativa”. El hecho de que las plaquetas secreten factores de crecimiento y metabolitos activos lleva a pensar que su uso puede tener una influencia positiva en situaciones clínicas que requieren una rápida cicatrización y regeneración tisular.

Los promotores de esta técnica sostienen que los factores de crecimiento estimulan la síntesis de proteoglicanos, agrecanos y colágeno tipo II por parte de los condrocitos, inducen la proliferación de sinoviocitos y disminuyen los efectos catabólicos de citocinas como la interleucina-1 (IL-1) y de las metaloproteasas de matriz extracelular (MMP), además de que el hecho de ser un preparado autólogo exime de efectos perjudiciales en los tejidos articulares del paciente.^{132,133} Dentro de los temas que presentan controversia en torno al PRP, resalta la falta de consenso en cuanto a la composición exacta. Otra de las inconsistencias frecuentes con respecto a la composición del PRP es las diferentes

técnicas disponibles para su preparación. Estas se pueden clasificar como técnicas cerradas, en las que se utilizan dispositivos comerciales desechables, donde la muestra se trata dentro de un solo recipiente, y las técnicas abiertas, en donde la preparación del PRP se realiza de forma manual en más de un recipiente, lo que implica la transferencia de la muestra de un recipiente a otro. En ambos casos la preparación incluye uno o más pasos de centrifugación.

Las diferentes presentaciones comerciales, pueden hacer variar significativamente en la cantidad de plaquetas, leucocitos y eritrocitos.

A pesar de las diversas técnicas disponibles, todas tienen varias características en común. La sangre del paciente se colecta en tubos con anticoagulante y es inmediatamente centrifugada. Esta centrifugación inicial separa a los glóbulos rojos del plasma, el plasma separado puede contener diversas concentraciones de plaquetas con o sin glóbulos blancos. Las plaquetas contenidas en este plasma pueden ser activadas posteriormente usando trombina, cloruro de calcio, gluconato de calcio, congelación y descongelación, y esto es posteriormente aplicado en el área de la lesión como una infiltración cuando aún está líquido.¹³⁵ Este tipo de tratamiento se puede llevar a cabo de una forma mínimamente invasiva y ambulatoria, proporcionando una preparación activada directamente en el lugar del daño con una liberación inmediata de los factores de crecimiento.

Además, se reporta que el PRP estimula la migración y diferenciación de células progenitoras subcondrales de humano, así como su capacidad para inducir la producción de proteoglicanos y colágeno tipo II en la matriz extracelular formada.

2.1.7. Colágeno hidrolizado en el tratamiento de la Osteoartritis

Este suplemento nutricional ha sido investigado para el tratamiento de pacientes con OA y otros tipos de dolor en las articulaciones. En estudios experimentales con cartílago bovino y cultivos celulares se ha demostrado que ($p < 0,01$) la administración de péptidos de colágeno hidrolizado aumenta síntesis del colágeno tipo II por parte de los condrocitos.

Adam (15) evaluó los efectos del colágeno hidrolizado de grado farmacéutico en OA en 81 pacientes con OA de cadera o rodilla, los cuales fueron inicialmente incluidos en un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo entre Gelita-Sol (Deutsche Gelatine-Fabriken Stoess AG [DGF Stoess] D-69402 Eberbach, Alemania) gelatina colagénica, gelatina más glicina más $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, y albúmina de huevo. Sin embargo, los parámetros físicos de ambos productos son idénticos. La gelatina usada en los otros grupos del estudio no se hidrolizó. Veintinueve pacientes no terminaron su tratamiento, por consiguiente, los datos reportados representaron resultados de 52 participantes. De los 52 pacientes con artrosis degenerativa, 31 tenían afección solo en cadera, 11 tenían solo en rodilla, y 10 tenían la participación tanto de cadera como en rodilla. La afectación bilateral de cadera fue observada en 31 pacientes; y la afección bilateral de la rodilla en cuatro. El promedio de evolución de la enfermedad en más de la mitad de los pacientes era de más de 5 años; los síntomas habían estado presente durante menos de 2 años en sólo el 10% pacientes del estudio.¹³⁶

Los pacientes fueron tratados diariamente con 10 g de cada producto por vía oral en forma de tabletas (0,5 g cada comprimido) para cuatro períodos de tratamiento de 60 días en una secuencia aleatoria, con un período de lavado de 2 meses entre cada tratamiento. El dolor se evaluó mediante un ensayo de tres etapas, con una escala cualitativa que midió 13 aspectos del dolor. 52 pacientes completaron los cuatro tratamientos 24 mujeres y 28 hombres (media edad, 56 años).^{97,135} Durante el estudio, a los pacientes se les permitió continuar con el uso de analgésicos o agentes

antiinflamatorios, con los que trataban su sintomatología antes del estudio, pero manteniendo una dosis estable durante toda su participación. Las tres preparaciones de colágeno fueron significativamente superiores a la albúmina de huevo en la reducción del dolor desde la línea de base; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los otros tres regímenes de tratamiento. Reacciones secundarias incluidas principalmente "una pesadez incómoda en el estómago."

Al final del ciclo de prueba con cualquiera de las preparaciones que contienen colágeno, el consumo de analgésicos se redujo significativamente en comparación con el consumo antes del tratamiento, lo que contrasta con el grupo en el que se utilizó la albúmina de huevo. No se observaron cambios radiológicos durante el periodo de estudio. Las pruebas de laboratorio no indicaron cambios en la tasa de sedimentación de eritrocitos, estudios de función hepática o títulos de anticuerpos a los tres tipos de colágeno.¹⁴¹ Los autores sugirieron que el colágeno tiene un efecto analgésico directo, o que la administración de colágeno proporciona una fuente de aminoácidos que actúa mejorando la estructura de la matriz.

Aunque este estudio describe un efecto del colágeno sobre el dolor de la OA, factores como variación del grado de progresión de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio, la inclusión de caderas y rodillas como articulaciones de estudio, el uso de una escala de medición de resultados no muy utilizada, y una significativa tasa de abandono representan advertencias en la interpretación los resultados de la investigación.¹⁸

La consistencia de los resultados en los tres grupos en los que se utilizó colágeno, como comparado con el placebo de la albúmina del huevo, sin embargo, apoya un efecto terapéutico del colágeno hidrolizado en el tratamiento del dolor de OA.¹⁴⁰ En otro estudio se administró 10 g diarios de Gelita-Sol D, a más de 100 pacientes por duraciones variando de 1 a 6 meses. Los sujetos que recibieron Gelita-Sol D tenía niveles plasmáticos significativamente más altos de hidroxiprolina, un componente principal del colágeno, que los del grupo placebo. Aunque estos estudios fueron ensayos abiertos, y

esto provee limitado nivel de evidencia científica, si muestran el alto grado de uso seguridad con la utilización de una dosis de 10 g diarios de colágeno hidrolizado de grado farmacéutico. En resumen, la evidencia sugiere que la ingesta de 10 g de colágeno hidrolizado de grado farmacéutico diario reduce el dolor en los pacientes con OA de la rodilla o cadera. Se postula que este efecto beneficioso se logra incrementando la síntesis de colágeno en la articulación y el cartílago.¹²⁰ Así mismo la Ingestión de 10 g de colágeno hidrolizado de grado farmacéutico, diariamente aumentó la concentración de sangre de hidroxiprolina. Los efectos adversos significativos observados con el uso a largo plazo de colágeno hidrolizado de grado farmacéutico son nulos. En consecuencia, si se pudiera demostrar que colágeno hidrolizado de grado farmacéutico, tiene un efecto eficaz significativo sobre el dolor de OA, esto aunado a su perfil de seguridad lo haría una opción terapéutica mas que viable en el tratamiento de la OA.

Sobre la base de los estudios realizados hasta la fecha, y la sugerencia anecdótica de que la ingesta de colágeno hidrolizado se ha asociado con el alivio del dolor y el aumento de la función en pacientes con OA.

Un papel del colágeno hidrolizado de grado farmacéutico como agente modificador en el tratamiento de la OA se ha sugerido, basado en mecanismos de acción del colágeno como estimulante tisular. Existe un estudio reciente que fue diseñado para evaluar si el metabolismo de la prolina como componente de colágeno hidrolizado de grado farmacéutico difería del metabolismo de la prolina libre con respecto a la localización del cartílago, que proporciona información adicional que apoya una acción favorable del colágeno en la matriz del cartílago.^{140,141}

El objetivo de este estudio experimental fue evaluar la absorción de colágeno hidrolizado de grado farmacéutico, así como, posibles diferencias en la distribución de la absorción de sus componentes por los tejidos.

Los modelos experimentales fueron ratones machos (C57 / BL, Harlan Winkelmann, Paderborn, Alemania) con un peso corporal de 21-25 g, se dividieron en 2 grupos de

estudio, en el grupo 1 se administraron 10 mg de hidrolizado de gelatina marcado con ^{14}C / g de peso corporal (580 Bq / g de peso corporal) a través de una sonda alimentación gástrica. En el grupo de control se administró prolina marcada con ^{14}C (580 Bq / g de peso corporal) junto con colágeno hidrolizado no marcado (10 mg / g de peso corporal), la radioactividad plasmática y tisular se midió a las 192 horas, se encontró que la distribución en los diversos tejidos, del colágeno marcado, fue similar a la de la prolina marcada, con la excepción del cartílago, donde se observó una acumulación pronunciada y más duradera del colágeno hidrolizado. En el cartílago, la radioactividad medida fue más de dos veces mayor después de la administración del colágeno hidrolizado en comparación con el grupo de control. La absorción del colágeno hidrolizado en su forma molecular alta, con péptidos de 2.5-15 kD, se detectó tras el paso intestinal.^{48,49,157} Estos resultados demuestran la absorción intestinal y la acumulación del colágeno hidrolizado en el cartílago articular y sugieren el mayor índice de captación por el cartílago sugiere que el colágeno hidrolizado de grado farmacéutico puede jugar un papel positivo en el metabolismo del cartílago y que su administración vía oral además puede ofrecer un beneficio clínico potencial en los pacientes con OA.

2.1.8. Fucoidan en el tratamiento de la Osteoartrosis

Los fucoidanos son una clase de polisacáridos compuestos de una cadena central de fucosa, específicamente una fucopiranososa y sulfato natural, los cuales se encuentran en algas marinas pardas (equinodermos) representan más del 40% de las el peso seco de las paredes celulares de las algas.

Su composición varía con las especies, la estación, el clima y el método de extracción utilizado para aislarlos. Tienen un amplio espectro de actividad en los sistemas biológicos. Fucoidan fue aislado y nombrado por Kylin en 1913 Es un polisacárido mucilaginoso sulfatado intracelular cargado negativamente altamente higroscópico soluble en agua y, cuya principal función del fucoidano es la formación de una red de gel

para proteger las estructuras flotantes de las algas de la sequedad ya que estas se encuentran expuestas al aire, mientras que la parte de "raíz" y gran parte del tallo se sumergen en el agua de mar, fucoidan sólo puede encontrarse en algas marrones, no en algas rojas o verdes.¹⁵¹

Actualmente, los fucoidanes están disponibles para su uso en cosméticos, alimentos funcionales, suplementos dietéticos y para su inclusión en los suplementos alimenticios para mascotas, ganado y acuicultura. Hasta la fecha el fucoidan aún no se ha desarrollado como un producto terapéutico regulado. Hay una serie de razones para ello. En primer lugar, fucoidan es un término genérico para una clase de moléculas, y la investigación abarca una gran variedad de algas y equinodermos como fuente de origen del fucoidan, además existen de varios métodos de extracción.^{152,153} Para llegar a ser un producto regulado, la fuente de origen del fucoidan debe ser definida y su técnica de extracción y proceso una sola y reproducible. Esto puede lograrse, pero requiere recursos considerables y la certeza sobre la disponibilidad de la fuente de materia prima a largo plazo. Que la cosecha y cultivo sea de un solo tipo de algas marinas y que este proceso sea sostenible, limpio y regulado. Otro limitante son los costos ya que, los generados por la obtención y proceso de la materia prima donde se extrae el fucoidan son elevados y de bajo rendimiento.

Sin embargo, la investigación sobre el uso de fucoidan específicamente el extraído de *Fucus vesiculosus*, recientemente, ha ganado interés debido a sus actividades biológicas y potenciales aplicaciones médicas. *Fucus vesiculosus* (Linnaeus, 1753) es una especie de algas del hemisferio norte que se encuentra en las zonas intertidal, comúnmente conocido como "bladderwrack".¹⁵⁵ Es una de las algas marinas que se ha utilizado históricamente como una medicina herbaria para tratar una variedad de quejas, incluyendo articulaciones doloridas, obesidad y fatiga.

La distribución de *F. vesiculosus* se encuentra principalmente en las costas de América del Norte y los países del Atlántico Norte en el Océano Atlántico Norte. Las temperaturas más frías parecen ser necesarias para la colonización de las costas por estas algas.

Según el Instituto Nacional de Investigaciones y Desarrollo Pesqueros de Corea, el hábitat de estas algas no se encuentra en la costa de países asiáticos como Corea y Japón.

Fucoidan como un componente aislado se utiliza como un ingrediente en los nutraceuticos, particularmente en Asia, en el mundo occidental es cada vez más el interés por explorar sus aplicaciones en beneficio de la salud, existen varios artículos de revisión excelentes sobre el propiedades, estructura y función del fucoidan con respecto a los compuestos farmacéuticos, así mismo existen varios estudios recientes indican un papel de fucoidan en el tratamiento de los síntomas de la osteoartritis. Los modelos animales de artritis inducida por colágeno mostraron que el fucoidan administrado por vía oral inhibían con éxito el dolor.¹⁵²

Uno de los componentes fisiopatológicos de gran importancia en la etiología del dolor y la inflamación en la osteoartrosis es el asociado con el bloqueo selectivo de la migración y acumulación de los neutrófilos a la articulación ya la liberación de mediadores inflamatorios.

Esto está relacionado con su acción sobre las moléculas de adhesión que se encuentran en las plaquetas (P-selectinas), y leucocitos (L-selectinas), lo cual en teoría evita el paso de células inflamatorias en espacios tisulares, atenuando la inflamación, Carvalho et al demostraron el efecto fucoidan para inhibir la infiltración de neutrófilos y reducir los niveles de citoquinas pro-inflamatorias.

En un pequeño estudio clínico humano los síntomas de la osteoartritis fueron inhibidos por 12 semanas de administración oral de extractos de algas ricas en fucoidan en un 52%. No hubo reducción en el TNF alfa como marcador de inflamación, pero un estudio acompañante en voluntarios sanos mostró una disminución de Interleucina- 6, un marcador de inflamación crónica.

Varios modelos animales de daño articular han demostrado alivio de dolor e inflamación

después de la inyección de fucoidan. En un el modelo de artritis en inducida por la inyección de Zymosan® (un carbohidrato usado para inducir inflamación estéril de manera experimental), en rodilla de ratas, la administración de un preparado de fucoidan (*F. Vesiculosus*) redujo significativamente la migración celular. El fucoidan se administró en dosis de 15, 30, 50 mg / kg intraperitoneal, 1 hora después de la inducción de la inflamación articular. La dosis de 30 mg / kg también mejoró la pérdida de glucosaminoglicanos causada por Zymosan®.

En otro estudio la administración fucoidan (20 mg / kg I.V.), administrado 20 minutos antes de una inyección de Zymosan® en la articulación tibio-astragalina de los ratones causó una disminución del infiltrado inflamatorio en los tejidos sinoviales e intraarticulares. Además de la inhibición de los neutrófilos migración hacia la articulación, hubo una reducción del leucotrieno B4 y prostaglandina E2. La reducción de los mediadores de la inflamación se asoció con una reducción del dolor en la articulación. Un video microscopio intravital se utilizó para observar la interacción leucocitaria con las células endoteliales de los vasos sanguíneos de la membrana sinovial, de en un modelo de ratón al que previamente se le produjo una artritis inducida por Zymosan®. Las células predominantes relacionadas con el proceso inflamatorio inducido en el tobillo fueron los granulocitos y no los linfocitos. La inyección de fucoidano (10 mg / kg) redujo las interacciones entre leucocitos y células endoteliales y el número de células disminuyó en aproximadamente el 60%.¹⁵⁵

Un pequeño estudio clínico exploró el uso de una preparación de fucoidan en sujetos con osteoartritis. En este estudio, 12 sujetos fueron asignados al azar para recibir 100 mg o 1000 mg cápsulas (75 mg o 750 mg fucoidan), por vía oral, durante 12 semanas. La sustancia de ensayo contenía fucoidan de *F. vesiculosus* (85% p / p), *Macrocystis pyrifera* (10% p / p) y *Laminaria japonica* (5% p / p). El punto final del estudio fue la puntuación media de la prueba de artritis integral, que consta de cuatro subescalas para el dolor, la rigidez, la dificultad con la actividad física y la gravedad general de los síntomas. Después del tratamiento, hubo una mejoría dosis-respuesta en los sujetos: la dosis más baja redujo la puntuación promedio en un 18%, mientras que la dosis mayor mejoró la

puntuación en un 52%. La preparación de fucoidan se tomó de forma segura sin ningún evento adverso atribuido al producto de ensayo.¹⁵⁵

En conclusión: en el potencial de aplicación del fucoidan, como agente biológico, que ralentice o disminuya la progresión del proceso degenerativo de las articulaciones sinoviales, Parece razonable a partir de los datos disponibles resultado de las investigaciones realizadas hasta la fecha, el papel del fucoidan como un adyuvante en el tratamiento de la osteoartritis, merezca más atención e investigación al respecto, lo anterior por el potencial efecto para amortiguar la cascada inflamatoria y las vías degenerativas. En conclusión, fucoidan de algas pardas parece ser otro producto del mar que puede ser de uso potencial dentro de la industria de suplementos dietéticos. El uso prolongado dentro de los países asiáticos y el perfil de seguridad documentado ofrecen cierta seguridad en cuanto a seguridad. Aunque hay datos limitados de los ensayos clínicos de poder sustancial, parece que los datos publicados indican que el fucoidan puede ser una opción muy prometedora y biosegura dentro de la nueva terapéutica para la osteoartritis.

CAPÍTULO III 3. HIPÓTESIS

El tratamiento oral de una dosis diaria, un compuesto en gel de Fortigel y Fucoïdan en un período de 6 meses, logrará revertir la sintomatología de rodillas artrósicas grado II-III estadificadas usando el sistema de Kellgren y Lawrence, siendo superior en efecto que la infiltración intraarticular de ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la eficacia de la nueva terapia oral Fortigel / Fucoidan para disminuir los síntomas de osteoartrosis grado II - III de la rodilla estadificadas usando el sistema de Kellgren y Lawrence, comparándola contra la infiltración intraarticular de ácido hialurónico e infiltración intraarticular de plasma rico en plaquetas.

Objetivos específicos:

- Evaluar una nueva propuesta de tratamiento oral para la osteoartrosis que actúa a nivel del proceso bioquímico de la cascada inflamatoria
- Prevenir y retardar la progresión y agravamiento de la osteoartrosis de rodilla
- Evitar las consecuencias incapacitantes y limitar aquellas que condicionan un mayor deterioro en la calidad de vida

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño

a) Diseño Metodológico:

Estudio analítico, longitudinal, experimental, prospectivo y aleatorizado

b) Material:

Número de pacientes: 108

108 pacientes con osteoartritis de rodilla unilateral grado II – III en la escala Kellgren – Lawrence; el protocolo se administrará durante un período de 24 semanas.

- Grupo 1: 36 pacientes con terapia diaria vía oral de Fortigel / Fucoïdan por 6 meses y una inyección intraarticular de 5 cc de solución fisiológica
- Grupo 2: 36 pacientes con terapia de una infiltración durante todo el protocolo de ácido hialurónico intraarticular y 23 g vía oral de fructosa de maíz
- Grupo 3: 36 pacientes con terapia de una infiltración durante todo el protocolo de plasma rico en plaquetas intraarticular y 23 g vía oral de fructosa de maíz

Los pacientes serán asignados mediante aleatorización por elección de un sobre cerrado y sellado que dirá en qué grupo de tratamiento quedará. Los pacientes tendrán un periodo de lavado de ocho semanas.

c) Criterios de inclusión

- Aceptar el consentimiento informado
- Diagnóstico de osteoartritis de rodilla de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Radiología
- Ambos géneros
- Edad de 45 a 80 años
- Presencia de síntomas compatibles con osteoartritis de rodilla por al menos un año

- Osteoartritis de la rodilla sintomática grado II y III de la escala Kellgren y Lawrence

d) Criterios de exclusión

- Mujeres embarazadas o lactando
- Cirugías de rodilla previas
- Inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico o PRP 9 meses previos
- Inyecciones intraarticulares de corticoesteroides 3 meses previos
- Comorbilidades asociadas a OA como: artritis reumatoide, gota, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, colesterol elevado que requiera intervención médica, insuficiencia renal, asma o hipertensión arterial en mal control o que requiera intervención médica
- Cáncer en los últimos 5 años
- Pacientes que se encuentren tomando en los últimos tres meses glucosamina o condroitina
- Fumadores (20 paquetes/año)
- Consumidores fuertes de alcohol (50 g alcohol a la semana)

e) Criterios de eliminación:

- No acudir a la valoración médica

f) Lugar de referencia:

Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

g) Tipo de tratamiento:

Farmacológico

h) Criterios de éxito:

Disminución de la sintomatología y mejoría en las escalas funcionales y de calidad de vida al término del tratamiento, el cual deberá ser superior a los tratamientos intraarticulares actualmente disponibles.

Similitud de la sintomatología y las escalas funcionales y de calidad de vida al término del tratamiento, ya que el tratamiento que se está investigando (Fortigel / Fucoidan) es menos invasivo que la inyección intraarticular de ácido hialurónico o PRP.

I) Criterios de fracaso:

Prevalencia, progresión y agravamiento de la sintomatología, deterioro en las escalas funcionales y de calidad de vida al término del tratamiento con resultados inferiores a los que se obtendrán con los tratamientos intraarticulares actualmente disponibles.

La eficacia se medirá utilizando:

- Escala Visual Análoga (VAS)
- Índice de Artritis de Western Ontario y McMaster Universities (WOMAC)

Línea de base, 1 mes, 3 meses, 6 meses:

Durante los exámenes físicos, la intensidad de estos parámetros involucrados en el cuadro clínico, como dolor en reposo, dolor en el movimiento, limitaciones y actividad inflamatoria, se clasificó en una escala de 1 (sin dolor, limitación de actividad) a 10 (dolor severo, limitación de la actividad)

Para evaluar la movilidad, dolor y rigidez articular, se utilizó la escala de WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index).

Estas encuestas – realizado en la línea de base, durante el tratamiento (entre 4 y 6 semanas), en 12 semanas y a las 24 semanas- proporcionaron una base de comparación.

5.2. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas por medio de frecuencias y porcentajes, y en el caso de las variables continuas, se realizó pruebas de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos, los cuales se reportaron, según corresponda, como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.

Para el análisis bivariado, se compararon los datos por medio de pruebas de ANOVA de un factor o Kruskal-Wallis. En el caso de las comparaciones de variables categóricas, se compararán por medio de tablas cruzadas y pruebas de chi cuadrada y test exacto de Fisher. Para comparaciones en el tiempo, se utilizó la prueba de Friedman.

Se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa. Los datos se recopilaron y procesaron en el paquete MS Excel 2017, y se analizaron por medio del paquete IBM SPSS versión 25.

CAPÍTULO VI 6. RESULTADOS

6.1. Características de los pacientes

Se aleatorizó a 108 pacientes de 59.1 ± 9.2 años (76.4% mujeres) que cumplieron los criterios de selección. Se asignaron a 36 pacientes al grupo de ACT, 36 al de AH y 36 al de PRP. La tabla 1 describe las características basales de los pacientes en cada grupo. No encontramos diferencias basales con respecto a la distribución de género en cada grupo, así como la edad, somatometría, grado de osteoartrosis por medio de la escala radiológica de Kellgren-Lawrence, localización de la rodilla afectada, grado de capacidad funcional por WOMAC ni grado de dolor (VAS) ($P > 0.05$).

Variable	ACT	AH	PRP	P
Género				0.466
Femenino	26 (71.4%)	30 (83.3%)	26 (74.3%)	
Masculino	10 (28.6%)	6 (16.7%)	10 (25.7%)	
Edad	57.3 ± 8.0	59.8 ± 9.6	60.4 ± 9.7	0.341
Peso	80.7 ± 14.9	82 ± 14.8	78.1 ± 15.7	0.555
Talla	1.63 ± 0.07	1.60 ± 0.07	1.60 ± 0.1	0.252
IMC	30.2 ± 5.0	32.3 ± 5.7	30.2 ± 5.3	0.181
Escala K-L				0.129
2	19 (54.3%)	11 (30.6%)	16 (42.9%)	
3	17 (45.7%)	25 (69.4%)	20 (57.1%)	
Localización				0.424
Derecha	15 (40%)	12 (33.3%)	17 (48.6%)	
Izquierda	21 (60%)	24 (66.7%)	19 (51.4%)	
WOMAC basal	37.5 (21.7-50.5)	29.5 (21.5-50.2)	34.5 (23.5-51.2)	0.735
VAS basal	7 (5-8)	8 (6-9)	7 (6-9)	0.341

Tabla 1. Características basales de los pacientes en cada grupo asignado.

6.2 Tablas de resultados

Realizamos una comparación del puntaje de WOMAC a nivel basal, 4, 12 y 24 semanas en cada grupo de pacientes (tabla 2), y encontramos una franca disminución en el puntaje, asociado a mejor capacidad funcional, en todos los grupos ($P < 0.001$) (figura 1).

WOMAC	Baseline	4 semanas	12 semanas	24 semanas	P
ACT	37.5 (21.7-50.5)	21 (11-27)	16 (7-21)	8 (5-16)	<0.001
AH	29.5 (21.5-50.2)	20 (13.2-31)	20 (12.5-26.5)	19.5 (10-23.7)	<0.001
PRP	34.5 (23.5-51.2)	20 (12-30)	16 (10.5-20.5)	13 (8-19)	<0.001

Tabla 2. Disminución del puntaje de WOMAC en el seguimiento a 24 semanas.

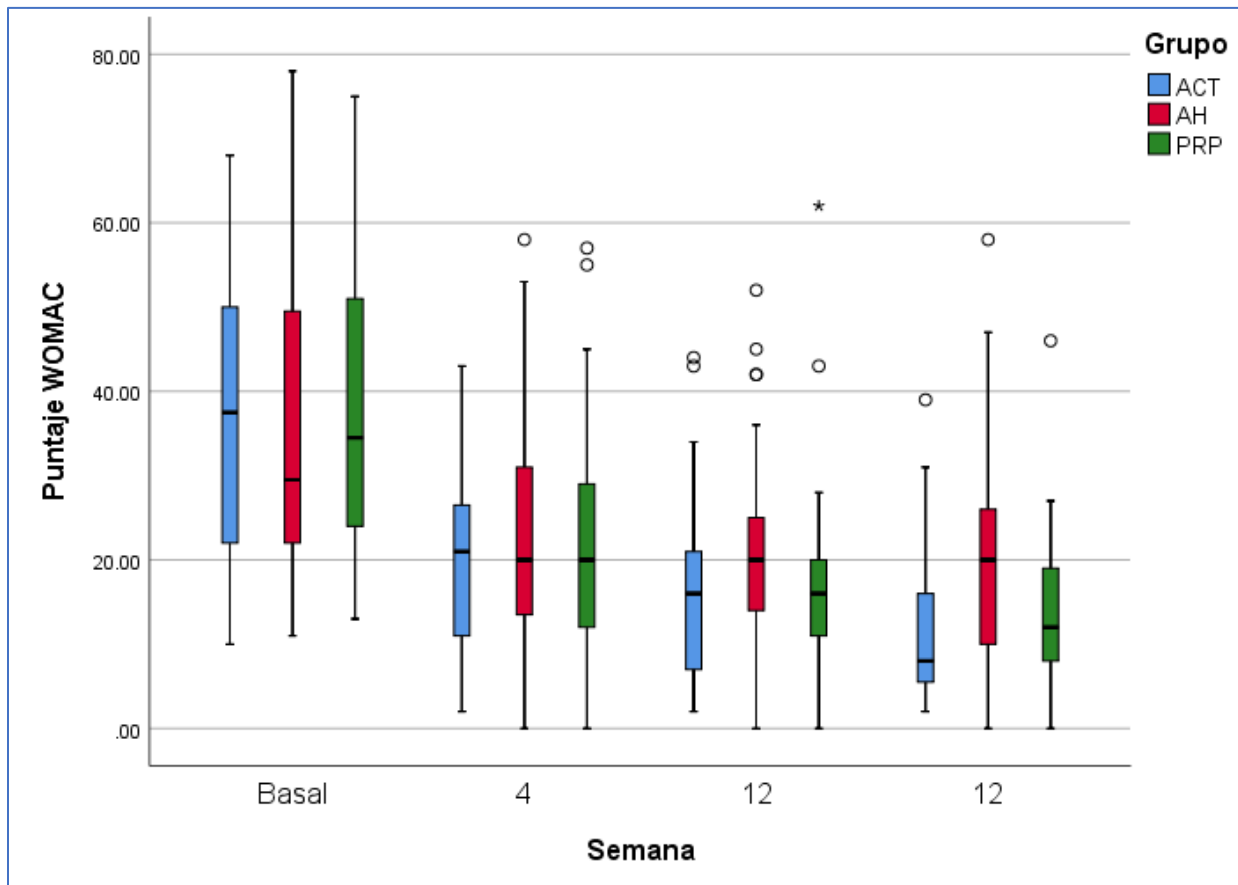


Figura 1. Disminución del puntaje de WOMAC en el seguimiento a 24 semanas.

Además, comparamos el grado de dolor reportado en los pacientes en cada evaluación (tabla 3), y encontramos una disminución significativa de dolor en todos los grupos ($P < 0.001$) (figura 2).

VAS	Baseline	4 semanas	12 semanas	24 semanas	P
ACT	7 (5-8)	5 (4-7)	4 (2-6)	3 (2-5)	<0.001
AH	8 (6-9)	5 (4-7.7)	5 (3.5-8)	5 (4-7)	<0.001
PRP	7 (6-9)	5 (4-7)	5 (3-6)	5 (3-6)	<0.001

Tabla 3. Disminución del grado de dolor por VAS en el seguimiento a 24 semanas.

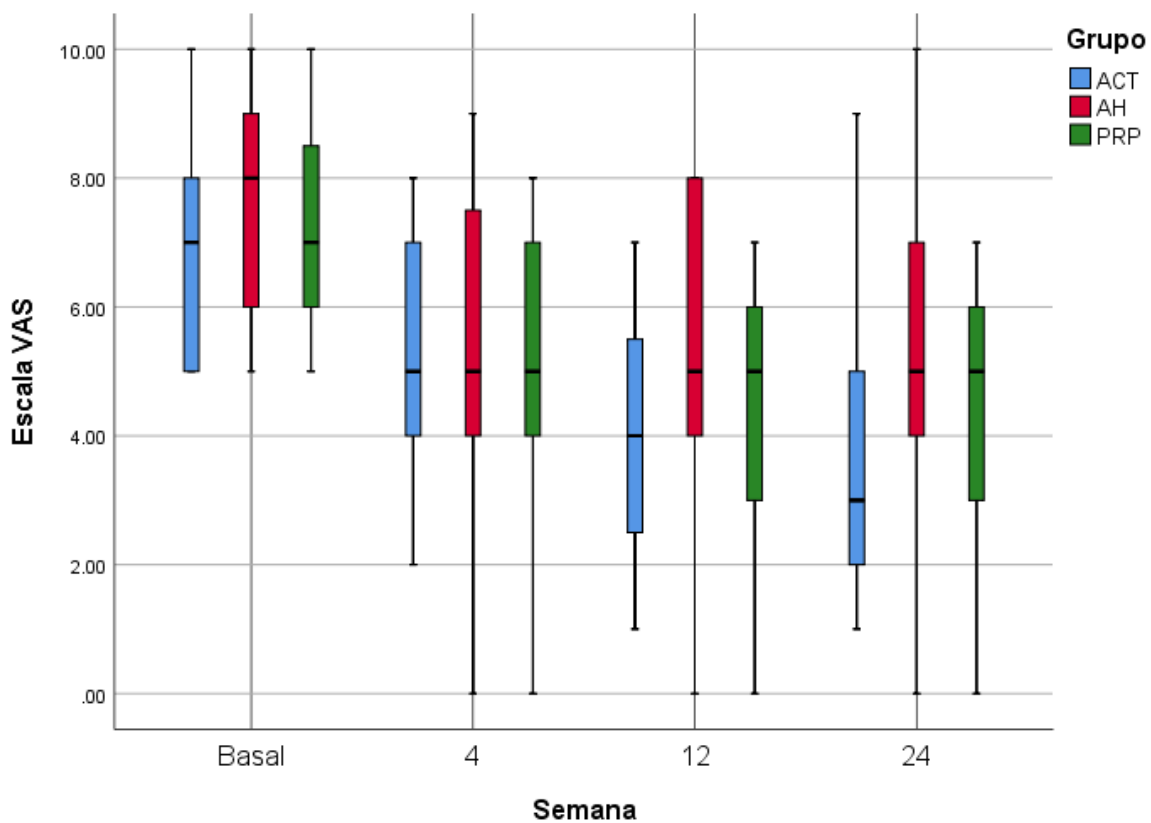


Figura 2. Disminución del grado de dolor por VAS en el seguimiento a 24 semanas.

Posteriormente, realizamos un análisis para comparar el grado de disminución del puntaje de WOMAC y de VAS a las 4, 12 y 24 semanas con respecto a la evaluación basal (tabla 4). No encontramos diferencias significativas en el grado de mejoría en la capacidad funcional por WOMAC ni el nivel de dolor por VAS ($P > 0.05$).

Disminución de:	ACT	AH	PRP	P
WOMAC a 4 semanas	12 (8-26.2)	7 (1.2-19.5)	12 (6-26.7)	0.09
WOMAC a 12 semanas	19 (8-31)	15 (5-30)	19 (12.5-35.5)	0.473
WOMAC a 24 semanas	27 (17-48)	18 (4-30.7)	23 (16-42)	0.117
VAS a 4 semanas	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.763
VAS a 12 semanas	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	0.937
VAS a 24 semanas	4 (3-6)	3 (1-4)	3 (1-5)	0.201

Tabla 4. Comparación de la disminución del puntaje de WOMAC y grado de dolor por VAS en diferentes puntos del seguimiento con respecto al basal.

CAPÍTULO VII 7. DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado, la osteoartrosis es la causa mas común de artritis en nuestra sociedad y existen distintos tratamientos los cuales se pueden utilizar antes de la posibilidad de realizar un procedimiento quirúrgico. El ácido hialurónico es un glucosaminoglicano no sulfatado que se encuentra principalmente en la matriz extracelular de tejidos conectivos y brinda propiedades viscoelásticas en las articulaciones sinoviales y el plasma rico en plaquetas es un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel plasmático basal el cual contiene factores de crecimiento, efectos antiinflamatorios y moléculas de adhesión celular. Por otro lado, se encuentra esta terapia vía oral compuesto por Fortigel que es un colágeno hidrolizado que contiene aminoácidos esenciales para la reconstrucción del cartílago y Fucoidan un polisacárido compuesto por fucosa y sulfato que tienen acción sobre IL-1, FNT, prostaglandinas, entre otros factores.

En este estudio se evalúa la diferente eficacia de cada uno de estos tratamientos y se analizaron un total de 108 pacientes al inicio, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses con una media de edad e índice de masa corporal de 59.02 ± 10.7 años y 30.9 ± 5.3 , respectivamente. Se observó una mejora significativa en el dolor y la función articular en los tres grupos de tratamiento con respecto a los valores iniciales ($p \leq 0.05$). La comparación entre grupos no mostró una diferencia significativa en la disminución del dolor o la mejora funcional; sin embargo, tanto en la EVA como en la escala WOMAC total el grupo 1 tuvo los mejores resultados.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIONES

El uso de el tratamiento vía oral Fortigel 10 g – Fucoidan 100 mg es superior en reducir la sintomatología de la gonartrosis grado II – III comparado con tratamientos más invasivos como la inyección intraarticular de ácido hialurónico o de plasma rico en plaquetas.

CAPÍTULO IX 9. ANEXOS

9.1. Carta de Aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación



DR. MED. EDUARDO ALVAREZ LOZANO
Investigador principal
Servicio de Ortopedia y Traumatología
Presente.-

Estimado Dr. Álvarez:

Le informo que nuestro Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", ha **evaluado y aprobado** el protocolo de investigación titulado: "Evaluación de la Eficacia de una nueva terapia oral Fortigel (10 G, Fucoidan 100 MG) para la disminución de la sintomatología de la Gonartrosis grado II –III comparada con ácido Hialurónico intra articular o plasma rico en plaquetas intra articular" participando además el Dr. Alejandro González Parás, Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo, Dra. Yadira Alejandra Tamez Mata, Dr. C. Mario Alberto Simental Mendia, Dr. med. José Félix Vilchez Cavazos y el Est. Ramón Quintanilla Loredo como Co-investigadores, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OR17-00016**.

- Protocolo en extenso, versión 2.0 de fecha 18 de Octubre del 2017.
- Formato de Consentimiento Informado 2.0 de fecha 18 de Octubre del 2017.

Cada vez que el Protocolo, Formato de Consentimiento Informado o Manual del Investigador sufran modificaciones, éstas deberán someterse nuevamente para solicitar su autorización.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,-
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León 23 de Octubre del 2017



DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL
Presidenta de Comité de Ética en Investigación

COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



September 13, 2014



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. MED. EDUARDO ALVAREZ LOZANO

Investigador principal
Servicio de Ortopedia y Traumatología
Presente.-

Estimado Dr. Álvarez:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso P117-00273 con fecha del 01 de Septiembre del 2017, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

"Evaluación de la Eficacia de una nueva terapia oral Fortigel (10 G, Fucoidan 100 MG) para la disminución de la sintomatología de la Gonartrosis grado II –III comparada con ácido Hialurónico intra articular o plasma rico en plaquetas intra articular" registrado en esta Subdirección con la clave OR17-00016.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, versión 2.0 de fecha 18 de Octubre del 2017.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-

"Aurea Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León 23 de Noviembre del 2017

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
EDICIÓN DE INVESTIGACIÓN

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Miras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



September 15, 2014

9.2. Carta de Consentimiento Informado

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE UNA NUEVA TERAPIA ORAL A BASE DE PÉPTIDO DE COLÁGENO HIDROLIZADO MÁS FUCOIDAN PARA LA DISMINUCIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA DE LA GONARTROSIS GRADO II - III COMPARADA CON ÁCIDO HIALURÓNICO INTRA ARTICULAR O PLASMA RICO EN PLAQUETAS INTRA ARTICULAR
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. Eduardo Álvarez Lozano
Servicio / Departamento	Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Teléfono de Contacto	8111847837
Persona de Contacto	Dr. Alejandro González Parás
Versión de Documento	2.0
Fecha de Documento	11 de noviembre del 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Este estudio tiene como propósito evaluar la eficacia de un nuevo medicamento que se toma vía oral compuesto de Colágeno hidrolizado / Fucoïdan para notar la disminución de los síntomas de la artritis de rodilla grado II – III de una escala llamada Kellgren – Lawrence, en comparación con la inyección de ácido hialurónico en la articulación de la rodilla o plasma rico en plaquetas en la articulación de la rodilla

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

[Type here]

[Type here]

La duración total del estudio será de un año. La evaluación de cada uno de los participantes será sólo de 6 meses, y habrá en total 108 participantes, divididos en tres grupos. El grupo 1 usará Fortigel / Fucoidan y se tomará por 6 meses por vía oral una vez al día. El grupo 2 se le inyectará en la rodilla ácido hialurónico. El grupo 3 se le inyectará en la rodilla PRP (plasma rico en plaquetas).

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios para participar y de quienes no lo cumplen son los siguiente

Criterios para si participar:

- Aceptar el consentimiento informado
- Diagnóstico de osteoartritis de rodilla de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Radiología con criterios clínicos
- Ambos géneros
- Edad de 40 a 90 años
- Presencia de síntomas compatibles con osteoartritis de rodilla por al menos un año
- Puntuación de dolor de la rodilla afectada de 30 a 90 mm (WOMAC)
- Se evaluará el componente de dolor al “caminar sobre una superficie plana” y/o “escaleras ascendentes y/o descendentes” en la primera consulta y en el seguimiento de base
- Osteoartritis de la rodilla unilateral sintomática grado II y III de la escala Kellgren y Lawrence

Criterios para no participar:

- Mujeres embarazadas o lactando
- Padecer artritis reumatoide o artritis de cualquier otro tipo
- Cirugías de rodilla previas
- Inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico o PRP 9 meses previos
- Artroscopías de rodilla un año previo
- Inyecciones intraarticulares de corticosteroides 9 meses previos

- Dolor articular a consecuencia de daño nervioso o muscular, caídas o traumatismos
- Comorbilidades asociadas a OA como: gota, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, colesterol elevado que requiera intervención médica, insuficiencia renal, asma o hipertensión arterial que requiera intervención médica mal controladas
- Cáncer en los últimos 5 años
- Tomar productos herbolarios o suplementos para reducir la inflamación articular
- Pacientes en la fase aguda de una lesión articular inflamatoria o traumática
- Pacientes que se encuentren tomando en los últimos seis meses glucosamina o condroitina
- Fumadores (20 paquetes/año)
- Consumidores fuertes de alcohol (50g por semana)

Criterios para eliminar pacientes del estudio:

- No venir a todas sus consultas con el doctor

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

El tratamiento de este estudio son 3, dependiendo del grupo en el que usted se encuentre.

- El grupo 1 tomará Fortigel / Fucoidan por 6 meses.
- El grupo 2 se le inyectará en la rodilla ácido hialuronico.
- El grupo 3 se le inyectará en la rodilla PRP (plasma rico en plaquetas).

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si Usted sí quiere participar, será asignado por suerte a uno de los tres grupos de tratamiento. La asignación se hará poniendo tres sobres sobre la mesa con las tres opciones de tratamiento. Usted elegirá un sobre y el que agarre, será el tratamiento que usted llevará. El grupo 1 tomará por vía oral Fortigel / Fucoidan por 6 meses. Al grupo 2 y 3 se le realizarán inyecciones en la rodilla. Para hacer esto, primero usted se recuesta en la camilla del consultorio, dejando libre de ropa la rodilla para poder que usted la flexione (inicia estando acostado, luego pone la planta de su pie a que toque la cama y lo desliza acercándolo a su cuerpo, como haciendo un triángulo y su rodilla es el pico del triángulo) luego una enfermero o un estudiante de medicina le va a limpiar la rodilla con una solución especial para destruir bacterias, después el doctor le va a inyectar anestesia en la rodilla con una aguja chiquita, y luego le va a

poner el tratamiento (si está usted en el grupo 2, le va a poner ácido hialurónico; si está en el grupo 3, le va a poner PRP). Luego le pondrá un curita, haciendo presión ligera sobre su piel para que no salga tanta sangre después del piquete. El doctor le va a pedir que mueva su rodilla para adelante y para atrás, esto hará que el medicamento se reparta por igual en toda su rodilla. Luego podrá pararse sin problemas.

Si usted pertenece al grupo 3 es importante que usted sepa que para tener el PRP se tiene que sacar sangre de su vena. Para tener PRP se hace lo siguiente: se le pide que tome asiento, una enfermera le va a poner una liga en el brazo, luego le va a pedir que abra y cierre la mano (esto hace que la vena se salte y pueda ver el lugar de donde va a sacar la sangre) le va a poner la aguja para sacar un total de 10 tubos de tapa celeste de 4.5ml, para que sea un estimado de sangre de un caballito de tequila (esto es la cantidad que se necesita para poder tener una inyección de PRP para la rodilla) luego le va a quitar la liga del brazo y le va a sacar la aguja de la vena y le va a poner un algodón con alcohol en el lugar del piquete y le va a pedir que doble el codo (para que deje de salir sangre). Usted va a pasar a la sala de pacientes, mientras que se llevan la sangre a procesar (se tarda alrededor de una hora y media). Ya que esté listo el PRP se le puede ya poner en la rodilla que a usted le duele.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted decide si participar, lo que se le pedirá es venir a sus citas de valoración con el doctor, él le dirá cuales son las instrucciones para que usted realice y también le contestará todas las dudas que usted tenga en todo el tiempo del estudio.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Las molestias más comunes que hay cuando se inyecta un medicamento en la rodilla es que se hinche y que duela un poco. Existe el riesgo de que haya una infección después de inyectar algo en la rodilla. Por eso es muy importante tomar los cuidados necesarios antes de inyectar medicamento o PRP. Si usted ve que la rodilla se le está hinchando demasiado y que se está poniendo roja, venga a consultar rápidamente porque eso puede ser una infección y hay que darle tratamiento con antibióticos o hacer un lavado a la rodilla.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Disminuir el dolor en sus actividades diarias y mejorar la calidad de vida del paciente, haciendo una mejoría en la movilidad de la rodilla con desgaste. Queremos ver la diferencia entre el uso de los diferentes tratamientos y cual disminuye y más rápido el dolor.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Si usted no quiere tomar Fortigel por 6 meses, ni se quiere poner inyección en la rodilla, usted puede tomar Paracetamol o cualquier otro analgésico o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo que le funcione mejor.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le dará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se tomarán muestras para almacenarlas en su participación en el estudio, pero sí se tomarán muestras para los pacientes que estén en el grupo 3 que el tratamiento es inyección intraarticular de plasma rico en plaquetas, en el que será necesario obtener muestras de sangre para la obtención del plasma rico en plaquetas, pero no se almacenarán. Se tomarán muestras para hacer estudios de sangre, pero tampoco se almacenarán.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio,

y no es el resultado de una condición preexistente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio.
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de

nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo con la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. José Gerardo Garza Leal**, presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación con sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 66460

Teléfonos: (81) 83294000 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre, orina, tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.

Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

CAPÍTULO X 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 1 -19
2. Johnson V, hunter D. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 5 – 15
3. Atención del paciente con OA de cadera y rodilla en el primer nivel. México: Secretaría de Salud; 27 de marzo de 2014
4. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. *Acta Med Port* 2015; 28: 99 – 106
5. Loza E, Lopez-Gomez JM, Abasolo L, *et al.* Economic burden of knee and hip osteoarthritis in Spains. *Arthritis Rheu* 2009; 61: 158 – 65
6. Espinosa Morales R, Arce Salinas CA, Cajigas Melgoza JC, *et al.* Reunión multidisciplinaria de expertos en diagnóstico y tratamiento de pacientes con osteoarthritis. Actualización basada en evidencias. *Med Int Mex* 2013; 29: 67 – 92
7. Lane NE, Brandt K, Hawker G, *et al.* OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2011; 19: 478 – 82
8. Altman R, Asch E, Bloch D, *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039 – 49
9. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, *et al.* The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthr Cartil* 2011; 19: 1270 – 85

10. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, *et al.* Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2507 – 13
11. Zhang W, Doherty M, Peat G, *et al.* EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 483 – 9
12. Altman R, Asch E, Bloch D, *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039 – 49
13. Osteoarthritis de rodilla (Knee osteoarthritis). OrthoInfo. AAOS. Disponible en: <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=A00607>. Consultado: 27/08/2016
14. American Academy of Orthopedic Surgeons. Treatment of Osteoarthritis of the knee. Evidence based guideline. 2nd edition. 2013.
15. Luyten F, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 401-6
16. Bijlsma WJ, Berenbaum F, Lafeber F. Osteoarthritis: and update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115 – 26
17. Kellgren JG, Lawrence JS, editors. The epidemiology of chronic rheumatism, atlas of standard radiographs. Oxford: Blackwell Scientific; 1963.

18. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthr Cartil* 2007; 15: A1 – A56
19. Demehri S, Hafezi-Nejad N, Carrino JA. Conventional and novel imaging modalities in osteoarthritis: current state of the evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 295 – 303
20. Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year in review 2014: imaging. *Osteoarthr Cartil* 2014; 22: 2003 – 12
21. Englund M, Guermazi A, Gale D, *et al.* Incidental meniscal findings of knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med* 2008; 359: 1108 – 15
22. Guermazi A, Jingbo N, Daichi H, *et al.* Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ* 2012; 345: 1 – 13
23. Guermazi A, Roemer FW, Haugen IK, *et al.* MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 236 – 51
24. Roemer FW, Hunter DJ, Winterstein A, *et al.* Hip Osteoarthritis MRI Scoring System (HOAMS): reliability and associations with radiographic and clinical findings. *Osteoarthr Cartil* 2011; 19: 946 – 62
25. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, *et al.* The reliability of a new scoring system of knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 206 – 11
26. Kornaat PR, Ceulemans RY, Kroon HM, *et al.* MRI assessment of knee osteoarthritis. Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)—inter-observer and intra-observer

reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skelet radiol* 2005; 34: 96 – 102

27. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, *et al.* Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthr Cartil* 2011; 19: 990 – 1002

28. Hunter DJ, Arden N, Conaghan PG, *et al.* Definition of osteoarthritis on MRI: results of a Delphi exercise. *Osteoarthr Cartil* 2011; 19: 936 – 9

29. Conaghan P, Kloppenburg M, Schett G, Bijlsma J. Osteoarthritis research priorities: a report from a EULAR ad hoc expert committee. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1442-5

30. Murray CJ, Vos T, Lozano R, *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 380: 2197 – 223

31. Vos T, Flaxman AD; Naghavi M, Lozano R, *et al.* Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163 – 96

32. Cross M, Smith E, Hoy D, *et al.* The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1323 – 30

33. Sharma L. Osteoarthritis year in review 2015: clinical. *Osteoarthr Cartil* 2016; 24: 36 – 48

34. Waarsing J, Bierma-Zentra S, Weinans H. Distinct subtypes of knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology* 2015; 54: 1650 – 8

35. Iijima H, Fukutani N, Aoyama T, *et al.* Clinical Phenotype Classifications Based on Static Varus Alignment and Varus Thrust in Japanese Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 69: 2354 – 62
36. Low PS, Kularatne Sa. Folate-targeted therapeutic and imaging agents for cancer. *Curr Opin Chem Biol* 2009; 13: 256 – 62
37. Kraus VB, McDaniel G, Huebner JL, *et al.* Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2013; 21 Suppl: S42
38. Daghestani H, Pieper C, Kraus V. Soluble macrophage biomarkers indicate inflammatory phenotypes in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 956 – 65
39. Kraus VB, McDaniel G, Worrel TW, *et al.* Association of bone scintigraphic abnormalities with knee malalignment and pain. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1673 – 9
40. Ramonda R ME, Perissinotto E, Sartori L, *et al.* Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro. V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 4
41. Neame RI, Carr AJ, Muir K, Doherty M. UK community prevalence of knee chondrocalcinosis: evidence that correlation with osteoarthritis is through a shared association with osteophyte. *Ann Rheum Dis* 2003 Jun; 62: 513 – 8
42. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthr Cartil* 2010; 18: 601 – 4
43. Bay Jensen AC, Byrjalsen I, Musa K, *et al.* Identification of an inflammatory phenotype with higher likelihood of progression in OA: Analysis of WOMAC pain Sub questions,

C3M and UCTX II from two phase 3 randomized clinical trials with treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2015; 23: 544 – 9

44. van der Esch M, Knoop J, van der Leeden M, Roorda LD, Lems WF, Knol DL, *et al.* Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthr Cartil* 2015; 23: 544 – 9

45. Karsdal MA, Bihlet A, Byrjalsen I, *et al.* OA phenotypes rather than disease stage, drive structural progression identification of structural progress ors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA. *Osteoarthr Cartil* 2015; 23: 550 – 8

46. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, *et al.* Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 459 – 67

47. Chang A, Hayes K, Dunlop D, *et al.* Thrust during ambulation and the progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3897 – 903

48. Lo GH, Harvey WF, McAlindon TE. Associations of varus thrust and alignment with pain in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2252 – 9

49. Hirotsuka I, Naoto F, Tomoki A, Takahiko F, Daisuke U, *et al.* Clinical phenotype classifications based on static varus alignment and varus thrust in Japanese patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 2354 – 62

50. Evangelou E, Chapman K, Meulenbelt I, Karassa F, Loughlin J, Carr A, *et al.* Large-scale analysis of association between GDF5 and FRZB variants and osteoarthritis of the hip, knee and hand. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1710 – 21

51. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, *et al.* Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cartil* 2015; 23: 1233 – 41
52. Desmond-Hellmann S, Sawyers C, Cox D, Fraser-Liggett C, Galli S, Goldstein D, *et al.* *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New taxonomy of Disease.* Washington, DC: National Academy of Sciences; 2011
53. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, *et al.* Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthr Cartil* 2015; 23: 1233 – 41
54. Helman CG. Disease versus illness in general practice. *J R Coll Gen Pract* 1981; 31: 548 – 52
55. Ling SM, Patel DD, Garner P, Zhan M, Vaduganathan M, Muller D, *et al.* Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2009; 2017: 43 – 8
56. Golightly Y, Marshall S, Kraus V, Renner J, Villaveces A, Casteel C, *et al.* Serum cartilage oligomeric matrix protein, hyaluronan, high-sensitivity C-reactive protein and keratin sulfate as predictors of incident radiographic knee osteoarthritis: differences by chronic knee symptoms. *Osteoarthr Cartil* 2010; 18: S62 – 3
57. Ritter SY, Subbaiah R, Bebek G, Crish J, Scanzello CE, Krastins B, *et al.* Proteomic analysis of synovial fluid from the osteoarthritic knee: comparison with transcriptome analyses of joint tissues. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 981 – 92

58. Fernandez-Puente P, Mateos J, Fernandez-Costa C, Oreiro N, Fernandez-Lopez C, Ruiz-Romero C, *et al.* Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers. *J Proteome Res* 2011; 10: 5095 – 101
59. Leena Sharma, Joan S. Chmiel, Orit Almagor, Dorothy Dunlop, Ali Guermazi, *et al.* Significance of Preradiographic Magnetic Resonance Imaging Lesions in Persons at Increased Risk of Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2014; 66: 1811 – 9
60. Eckstein F, Charles HC, Buck RJ, Kraus VB, Remmers AE, Hudelmaier M, *et al.* Accuracy and Precision of Quantitative Assessment of Cartilage Morphology by Magnetic Resonance Imaging at 3.0T. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3132 – 6
61. Merle-Vincent F, Vignon E, Brandt K, Piperno M, Coury-Lucas F, Conrozier T, *et al.* Superiority of the Lyon schuss view over the standing anteroposterior view for detecting joint space narrowing, especially in the lateral tibiofemoral compartment, in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 747 – 53
62. Hesper T, Hosalkar HS, Bittersohl D, Welsch GH, Krauspe R, *et al.* T2* mapping for articular cartilage assessment: principles, current applications, and future prospects. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 1429 – 45
63. Zhan-Chun L, Li-Yang D, Lei-Sheng J, Shijing Q. Difference in Subchondral Cancellous Bone Between Postmenopausal Women With Hip Osteoarthritis and Osteoporotic Fracture Implication for Fatigue Microdamage, Bone Microarchitecture, and Biomechanical Properties. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3955 – 62
64. Gunn-II I, Oh-Jin K, Chang-Hee K. The Relationship between Osteoarthritis of the Knee and Bone Mineral Density of Proximal Femur: A Cross – Sectional Study from a Korean Population in Women. *Clin Orthop Surg* 2014; 6: 420 – 5

65. Block JA, Shakoor N. The biomechanics of osteoarthritis: implications for therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 15 – 22
66. Sutter EG, Widmyer MR, Utturkar GM, Spritzer CE, Garret Jr WE, Degrate LE. In vivo measurement of localized tibiofemoral cartilage strains in response to dynamic activity. *Am J Sports Med* 2015; 43: 370 – 6
67. Suri P, Morgenroth DC, Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PM R* 2012; 4: S10 – 19
68. Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013; 39: 1 -19
69. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, *et al.* Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 535 – 9
70. Holt HL, Katz JN, Reichmann WM, *et al.* Forecasting the burden of advanced knee osteoarthritis over a 10-year period in a cohort of 60 – 64 year-old US adults. *Osteoarthr Cartil* 2011; 19: 44 – 50
71. Allen KD, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis: state of evidence. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 276 – 83
72. Peña-Ayala A, Fernández-López JC. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clin* 2007; 3 Supl 3: S6 – 12
73. Dagenais S, Garbedian S, Wai EK. Systematic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 623 – 37

74. Hochberg MC¹. Mortality in osteoarthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51): S120-4.
75. Arredondo A, de Icaza D. Costo de la Diabetes Mellitus en Latinoamérica: evidencias del caso mexicano. *Value Health*; 2011, 14 s85-88.
76. Zhang W, Jones A, Doherty M: does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis of the knee. *N. Engl J Med*. 325:87-91,1991
77. Raffa RB, Friederichs E, Reimann W, et al.: Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an “atypical” opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*. 260:275-285 1992)
78. Silverfield Jc, Kamin M, Wu SC, et al.: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther*.24:282-297 2002
79. Aschenbrenner, D S. MS.: New Warning for Tramadol, *American Journal of Nursing* .(110) 9: 28, 2010
80. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. CD0029462001
81. Meininger CJ, Kelly KA, Li H, Haynes TE, Wu G. Glucosamine inhibit inducible nitric oxide synthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;279:234–239
82. Scotto d'abusco A, Cicione C, Calamia V et al.: Glucosamine and its N-acetyl-phenylalanine derivative prevent TNF- α -induced transcriptional activation in human chondrocytes. *Clinical and Experimental Rheumatology*. (25) 6: 847-852, 2007

83. Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. (4)11:290-8, 2003
84. Rubio-Terres C, Moller Parera I, Campeny ET, Verges Milano J. Pharmacoeconomic análisis of artrosis treatment with chondroitin sulfate in comparison to NSAIDs. *Atencion farmaceutica* 2004;6(1):15-27
85. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthrosis. *Journal of Rheumatology* 2000; 27(1): 205-211.
86. Spencer CM, Wilde MI. Diacerein. *Drugs* 1997; 53(1):98-106
87. Boittin M, Redini F, Loyau G, et al. Effect of diacerein (ART 50) on matrix synthesis and collagenase secretion by cultured rabbit joint chondrocytes. *Revue du Rhumatisme* 1993;60:68S-76S
88. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, Willoughby DA. Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:19-23.
89. Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1998;25:753-62.
90. Pelletier JP, Mineau F, Fernandes JC, Duval N, Martel-Pelletier J. Diacerhein and rhein reduce the interleukin 1beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Journal of Rheumatology* 1998;25:2417-24.

91. Berdah L, Bono I, Bodinier MC, et al. Effects du metabolite actif de la diacerheine sur la production d'IL1B par les monocytes humains en culture. *Revue du Rhumatisme* 1993;15;60(10):678
92. Cruz TF, Tang J, Pujol J-P Mechanisms involved in diacerhein inhibition of collagenase expression. *Revue du Praticien* 1996;(S 6):S15-9.
93. Del Rosso M, Fibbi G, Magnelli L, et al. Modulation of urokinase receptors on human synovial cells and osteoarthritic chondrocytes by diacetylrhein. *Internal Journal of Tissue Reactions* 1990;12 (2):91-100
94. La Villa G, Marra F, Laffi G, et al. Effects of rhein on renal arachidonic acid metabolism and renal function in patients with congestive heart failure. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1989;37:1-5)
95. Petrillo M, Montrone F, Ardizzone S, et al. Endoscopic evaluation of diacetylrhein-induced gastric mucosal lesions. *Current Therapeutic Research* 1991;;49:10-5.
96. Uchino K, Yamamura Y, et al. Determination of rhein and its conjugates in urine by HPLC. *J Chromatogr* 1986;380:462-7.
97. Acosta A, Rodriguez de la Serna A. Diacereína. Nuevo enfoque terapéutico en osteoartrosis. *Dolor* 2004; 19:221-6.
98. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B., Vignon E, Lequesne M. EHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure -modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 2001;44(11):2539-47

99. Fidelix, TSA. Soares, BGDO. Trevisani, VF M. Diacerein for osteoarthritis. [Systematic Review] Cochrane Musculoskeletal Group Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2006
100. Balazs E, Delinger J., Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*, 20(Supl (1993), pp. 39):3-9
101. Shin K, Kim J, Moon W et al. The Efficacy of Diacerein in Hand Osteoarthritis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Clinical Therapeutics* 35(4), 431-439, 2013.
102. Hyaluronan: biological role and function in articular joints. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15:9-16.
103. Eficacia del ácido hialurónico en la artritis de rodilla. *Farmacoterapia* 1999;XVI:164-5.
104. Hialuronato en inyección para la osteoartritis de rodilla. *Med Letter* 1998;20:83-4.
105. Hyaluronan or Hylans for Knee osteoarthritis? *Drug Ther Bull* 1999;37:71-2
106. Divine JG, Zazulak B, Newett TE. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res.* (455) 113-22, 2007
107. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 33(5):946-50, 2006.

108. Wadell DD, Bert Jm. The Use of Hyaluronan After Arthroscopic Surgery of the Knee. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, (26), 1 : 105-111, 2010
109. Eficacia del ácido hialurónico en la artritis de rodilla. *Farmacoterapia* 1999;XVI:164-5.
110. Viscosupplementation for osteoarthritis: current status, unresolved issues, and future directions. Editorial. *J Rheumatol* 1998;25:2056-7.
111. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodiumhyaluronate): How significant is it? *J Rheumatol* 1994;21:297-300
112. Hialuronato en inyección para la osteoartritis de rodilla. *Med Letter* 1998;20:83-4.
113. Spencer F, Becker R. Platelets: Structure, Function, and Their Fundamental Contribution to Hemostasis and Pathologic Thrombosis. In: Becker R, editor. *Textbook of Coronary Thrombosis and Thrombolysis*: Springer US; 1997. p. 31-49.
114. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2259-72.,
115. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-8.
116. Qureshi AH, Chaoji V, Maignel D, Faridi MH, Barth CJ, Salem SM, et al. Proteomic and phospho-proteomic profile of human platelets in basal, resting state: insights into integrin signaling. *PLoS One.* 2009;4(10):e7627. PMID: 2762604.

117. Senzel L, Gnatenko DV, Bahou WF. The platelet proteome. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(5):329-33. PMID: 2883290
118. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA. Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2259-72.
119. Sanchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009;39(5):345-54.,
120. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and Formulations of Platelet-Rich Plasma. *Operative Techniques in Orthopaedics.* 2012;22(1):33-42.
121. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999;14(4):529-35.
122. Lozada JL, Caplanis N, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I--Background and processing techniques. *J Oral Implantol.* 2001;27(1):38-42.
123. Beca TH, G. Morante, S. Bascones, A. Plasma rico en plaquetas: Una revisión bibliográfica. *Avances en Periodoncia.* 2007;19(1):39-52.
124. Mishra A, Tummala P, King A, Lee B, Kraus M, Tse V, et al. Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009;15(3):431-5. PMID: 2819709.
125. Kruger JP, Hondke S, Endres M, Pruss A, Siclari A, Kaps C. Human platelet-rich plasma stimulates migration and chondrogenic differentiation of human subchondral progenitor cells. *J Orthop Res.* 2012;30(6):845-52.

126. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):910-3.
127. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18(4):472-9.
128. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatments for Cartilage Pathology: From Early Degeneration to Osteoarthritis. *Arthroscopy-the Journal of Arthroscopic and Related Surgery*. 2011;27(11):1490-501
129. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of Platelet-Rich Plasma in Patients with Primary and Secondary Knee Osteoarthritis A Pilot Study. *Am J Phys Med Rehab*. 2010;89(12):961-9.
130. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19(4):528-35.
131. Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 2000;30:87-99
132. Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *J Am Med Assoc* 2001;286:188-95

133. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. Clin Cornerstone 2001;3:50-60
134. Brief AA, Maurer SG, Di Cesare PE. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis. J Am Acad Orthop Surg 2001;9:71-8
135. Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. Semin Arthritis Rheum 2000;30:87-99
136. The nutritional therapy of St. Hildegard: recipes, cures and diet. 3rd ed. ISBN 3-7626-0383-9. Freiburg, Germany, Verlag Hermann Bauer KG.
137. Roland W. Moskowitz Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 30, No 2 (October), 2000: pp 87-99 87)
138. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. Cell Tissue Res 2003;311:393-
139. Beuker F, Eck T, Rosenfeld J. Biomedical and clinical examinations on the effects of gelatine on degenerative damages of the motoric system. 1996;17:12.
140. DGF Stoess. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and tolerability of pharmaceutical collagen hydrolysate in patients with osteoarthritis of the knee. Data on file.
141. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986;29:1039-49.

142. Oesser S, Adam M, Babel E, Sifert J. Oral administration of ¹⁴C-labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999; 129: 1891 – 95
143. Percival, E. and McDowell, R.H. 1967. Chemistry and enzymology of marine algal polysaccharides. *Academic Press, London and NEW YORK*, 6-28 & 73-96 & 157-174.
144. Silberfeld T, Rousseau F, de Reviers B. An updated classification of brown algae (Ochrophyta, Phaeophyceae) *Cryptogamie Algol.* 2014;35(2):117-156
145. Fitton JH, Irhimeh MR, Teas J. Marine algae and polysaccharides with therapeutic applications. In: Barrow C, Shahidi F, editors. *Marine Nutraceuticals and Functional Foods*. Boca Raton, FL: CRC Press, Taylor and Francis Group; 2008: 345-366
146. Berteau O, Mulloy B (2003) Sulfated fucans, fresh perspectives: structures, functions, and biological properties of sulfated fucans and an overview of enzymes active toward this class of polysaccharide. *Glycobiology* 13: 29R-40R.
147. Fitton JH (2011) Therapies from Fucoidan: Multifunctional Marine Polymers. *Mar Drugs* 9: 1731-1760.
148. Pomin VH, Mourao PA (2008) Structure, biology, evolution, and medical importance of sulfated fucans and galactans. *Glycobiology* 18: 1016-1027.
149. Park SB, Chun KR, Kim JK, Suk K, Jung YM, Lee WH. The differential effect of high and low molecular weight fucoidans on the severity of collagen-induced arthritis in mice. *Phytother Res.* 2010;24(9):1384- 1391. doi: 10.1002/ptr.3140

150. Cunha TM, Verri WA, Jr Schivo IR, Napimoga MH, Parada CA, Poole S, et al. *Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. J Leukoc Biol.* 2008;83(4):824–832.doi: 10.1189/jlb.0907654.
151. Carvalho, A.C.; Sousa, R.B.; Franco, A.X.; Costa, J.V.; Neves, L.M.; Ribeiro, R.A.; Sutton, R.; Criddle, D.N.; Soares, P.M.; de Souza, M.H. Protective effects of fucoidan, a p- and l-selectin inhibitor, in murine acute pancreatitis. *Pancreas* 2014, 43, 82–87.
152. Myers SP, O'Connor J, Fitton JH, Brooks L, Rolfe M, Connellan P, et al. *A combined phase I and II open label study on the effects of seaweedextract nutrient complex on osteoarthritis. Biologics.* 2010;4:33-44
153. Myers SP, O'Connor J, Fitton JH, Brooks L, Rolfe M, Connellan P, et al. A combined Phase I and II open-label study on the immunomodulatory effects of seaweed extract nutrient complex. *Biologics.* 2011;5:45–60
154. Cardoso ML, Xavier CA, Bezerra MB, Paiva AO, Carvalho MF, et al. (2010) Assessment of zymosan-induced leukocyte influx in a rat model using sulfated polysaccharides. *Planta Med* 76: 113-119
155. Guerrero AT, Verri WA Jr, Cunha TM, Silva TA, Schivo IR, et al. (2008) *Involvement of LTB4 in zymosan-induced joint nociception in mice: participation of neutrophils and PGE2. J Leukoc Biol* 83: 122-130.
156. Gál I, Bajnok E, Szántó S, Sarraj B, Glant TT, et al. (2005) Visualization and in situ analysis of leukocyte trafficking into the ankle joint in a systemic murine model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 3269-3278.
157. Myers SP, O'Connor J, Fitton JH, Brooks L, Rolfe M, et al. (2010) *A combined*

phase I and II open label study on the effects of a seaweed extract nutrient complex on osteoarthritis. Biologics 4: 33-44.

TESIS_DR._ALEJANDRO_GONZALEZ_PARAS.pdf

INFORME DE ORIGINALIDAD

36%

INDICE DE SIMILITUD

33%

FUENTES DE
INTERNET

15%

PUBLICACIONES

11%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	revista.sedolor.es Fuente de Internet	2%
2	Submitted to Universidade Aberta Trabajo del estudiante	2%
3	appswl.elsevier.es Fuente de Internet	2%
4	www.omicsonline.org Fuente de Internet	1%
5	www.medigraphic.com Fuente de Internet	1%
6	lup.lub.lu.se Fuente de Internet	1%
7	sybiosisonlinepublishing.com Fuente de Internet	1%
8	www.facmed.unam.mx Fuente de Internet	1%
9	alance.com.br Fuente de Internet	1%



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina, UANL.
Presente.-

Por medio de la presente me permito enviarle un cordial saludo, así mismo hacer de su conocimiento que el Dr. Alejandro González Parás, ex residente de esta Especialidad realizó su tesis de manera satisfactoria bajo la dirección del Dr. med. Carlos Alberto Acosta Olivo, Coordinador de Investigación del Servicio.

Así mismo se hace constar que obtuvo el 36% de similitud en la "Plataforma Turnitin".

Sin otro particular por el momento, quedo a sus distinguidas órdenes.

Atentamente
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L., a 20 de abril del 2021

Dr. med. Santiago de la Garza Castro
Coordinador de Posgrado del Servicio

SERVICIO DE ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

Av. Francisco I. Madero Pte.s/n. y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L. Mexico Apartado Postal 1-4469 Tels.: 8347-6698 y 8333-5456
E-mail: serviciotraumatologiahu@gmail.com