

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“EFECTO DE LA MEMBRANA AMNIÓTICA HUMANA COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA LA OSTEOARTROSIS DE RODILLA”

Por

DR. ROBERTO SALAZAR RIVERA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA**

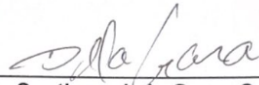
OCTUBRE, 2023

“EFECTO DE LA MEMBRANA AMNIÓTICA HUMANA COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA LA OSTEOARTROSIS DE RODILLA”

Aprobación de la tesis:



Dr.C. Jorge Lara Arias
Director de la 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 del Servicio



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

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mis padres y hermanos que han estado a lo largo de este largo proceso, que me han ayudado, han estado pendiente para que no me rindiera y me han apoyado en este largo viaje.

A mi prometida, Paola, que me ha apoyado de manera incondicional, me ha motivado a ser una mejor persona, un mejor profesional y me ha ayudado a crecer en muchos aspectos.

A mi asesor el Dr. Jorge Lara, quien me ha tenido toda la paciencia del mundo, por todas las correcciones que tuvimos que hacer para que se lograra este trabajo, por siempre estar disponible para resolver todas mis dudas.

A mis profesores del servicio quienes han sido parte de este proceso en estos 4 años y han impactado en mi desarrollo profesional.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	10
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	14
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	15
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	22
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	24
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	26

Capítulo IX

9. ANEXOS	28
-----------------	----

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	30
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	34
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1.Tabla de variables.....	21
2. Tabla de demografía.	23
3. Tabla de EVA.....	23
4. Tabla de WOMAC.....	23

INDICE DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

MA: Membrana Amniótica

EVA: Escala Visual Análoga

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

OA: Osteoarthritis

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos

K&L: Kellgreen-Lawrence

CAPITULO I

RESUMEN

La osteoartrosis (OA) de rodilla es una patología degenerativa que afecta a una creciente proporción de la población. A pesar de las diversas estrategias terapéuticas disponibles, no existe una solución definitiva para reparar el cartílago afectado, lo que resalta la necesidad de explorar tratamientos innovadores.

El presente trabajo tuvo como objetivo ponderar la seguridad así como la eficacia de la infiltración intraarticular de membrana amniótica humana (MA) liofilizada y pulverizada en pacientes con diferentes grados de osteoartrosis de rodilla, utilizando las escalas EVA y WOMAC para el seguimiento.

Se realizó un estudio con 30 pacientes diagnosticados con OA de rodilla, grados 2 y 3 según la escala de Kellgren-Lawrence. Los pacientes recibieron una única infiltración de MA en la rodilla afectada y se les hizo seguimiento durante un período de 6 meses, evaluando los cambios en las escalas EVA y WOMAC al primer, tercer y sexto mes post-aplicación.

Se encontró una disminución significativa en los niveles de dolor y mejora en la función de la rodilla, con reducciones en las medianas de las escalas EVA y WOMAC. Específicamente, la mediana del EVA disminuyó de 8 a 5, y la del WOMAC de 63 a 28. Todos los cambios fueron estadísticamente significativos ($p < 0.001$). Además, no se registraron efectos adversos relacionados con la intervención.

Los resultados de este estudio preliminar sugieren que la infiltración de membrana amniótica se podría considerar como una opción de tratamiento segura y eficaz para pacientes con osteoartrosis de rodilla. Sin embargo, son necesarios ensayos clínicos adicionales con un diseño metodológico que incluya un grupo control y una muestra más grande para validar estos resultados y para poder realizar comparaciones más robustas.

Palabras clave

Osteoartrosis de rodilla, membrana amniótica, infiltración intraarticular.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) es una patología multifactorial, degenerativa y discapacitante que afecta los tejidos blandos, así como los huesos de las articulaciones implicadas, causando dolor y disminución de la función como resultado del desequilibrio entre las tasas de síntesis y degradación de la matriz extracelular del cartílago articular. La osteoartrosis representa la forma forma más comun de artritis y afecta a un alto porcentnaje de la población. ¹⁻³

Según cifras del NHS en Inglaterra, la osteoartrosis genera un costo al sistema de salud de 5 billones de Euros anuales, cifra que esta proyectada a aumentar conformar aumenta la esperanza de vida.²⁸

En la OA hay un aumento en la sintesis de mediadores proinflamatorios como lo son: la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral. La interleucina 1 favorece la produccion de factores catabólicos como el óxido nítrico, prostaglandinas y metalopreasas que degradan el cartilago.³⁰

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la inyección de esteroides intraarticulares se indican comúnmente como tratamiento de primera elección para la OA. El objetivo del tratamiento es aliviar el dolor y mejorar la función. Sin embargo, no siempre son eficaces y puede haber pacientes que ya no son candidatos a continuar estos medicamentos como tratamiento o dejan de tener la respues esperada. Aunque el ácido hialurónico ya se considera como tratamiento de OA de rodilla en pacientes en los que no se ha tenido éxito con el tratamiento no farmacológico y con analgésicos simples, no siempre se consigue el efecto deseado a largo plazo. ⁴

La membrana amniótica (MA) es la membrana fetal más interior, generalmente desechada después del nacimiento como parte de la placenta. La propia membrana y las células madre aisladas de la misma han mostrado un gran potencial para la medicina regenerativa, debido a la gran cantidad de factores de crecimiento que contiene. También se ha demostrado que la MA reduce el dolor, regula el proceso de inflamación y mejora la cicatrización de la herida, así como la epitelización.⁵⁻⁸ Por estas características, la MA puede tratar el componente biológico de la OA, disminuyendo la cantidad de mediadores proinflamatorios en la articulación.

Este tejido ha demostrado poseer una inmunogenicidad baja o nula⁽⁹⁻¹⁰⁾ además de actuar como una barrera física, o bien como apósito. En los ensayos clínicos, se ha evaluado la MA para el tratamiento de la piel quemada⁽¹¹⁾, como andamio en la reconstrucción de la superficie ocular⁽¹²⁾, en cirugía de cabeza y cuello⁽¹³⁾, entre otras aplicaciones. La MA acelular ha sido evaluada en defectos del cartílago articular, de tendones⁽¹⁴⁾ y también en para reparación de lesiones de nervio periférico⁽¹⁵⁾.

Morfológicamente, la MA es una membrana delgada altamente flexible compuesta de una monocapa de células epiteliales alineadas en una membrana basal donde el estroma subyacente contiene células mesenquimales⁽¹⁶⁾. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse en varios linajes como adipogénico, osteogénico, condrogénico, hepático, neurogénico y cardiomiogénico⁽¹⁷⁻²²⁾. Las células amnióticas actúan como propiedades inmunomoduladoras, lo que se demostró en estudios *In Vitro*⁽²³⁾ e incluso se han aplicado en ensayos clínicos sin signos de rechazo inmunológico⁽¹⁰⁾. Estudios recientes informan de la capacidad osteogénica de esta membrana y que pueden ser utilizados como estimuladores en la reparación de lesiones musculoesqueléticas⁽²³⁾.

En la actualidad hay estudios donde ya se evalúa el efecto de la MA en pacientes con diagnóstico de OA de rodilla y se evalúa la respuesta que tienen mediante escalas funcionales, y se demostró la eficacia y seguridad del producto. ²⁸

Estudios directos del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario de la UANL, demostraron la eficacia de la MA para reparar lesiones del cartílago en un modelo de OA química en un modelo animal, esto se logró mediante infiltraciones intraarticulares de MA liofilizada y pulverizada. ⁽²⁵⁾.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que actualmente no existe un tratamiento eficaz que pueda restaurar el daño al cartílago articular durante el proceso de osteoartritis, el presente estudio propone la utilización de la membrana amniótica humana como tratamiento alternativo con base a los hallazgos encontrados en la literatura.

CAPITULO III

HIPÓTESIS

La membrana amniótica infiltrada de manera intraarticular ayuda a disminuir el dolor en pacientes con el diagnostico osteoartrosis de rodilla.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

-Evaluar el efecto de la infiltración intraarticular de la membrana amniótica humana en pacientes con osteoartrosis de rodilla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Establecer un protocolo terapéutico para el uso de la membrana amniótica humana.
- Establecer el protocolo para la selección de los pacientes sujetos de estudio y aplicación de la membrana amniótica humana.
- Evaluar con las escalas WOMAC y escala EVA al mes, tres meses y seis meses post aplicación.

CAPITULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio prospectivo y longitudinal

El presente cuenta con la aprobación del Comité de Ética y el Comité de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León con registro **OR22-00007**.

Población:

Pacientes que acudieron a la consulta del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario “José Eleuterio González”. Pacientes con diagnóstico clínico y radiográfico, Kellgreen-Lawrence grados 2, 3 y 4.

Cálculo de la muestra:

Se utilizó una fórmula para comparación de medias la cual cuenta con una confianza del 95% y una potencia del 80% esperando encontrar un cambio mínimo de 15 puntos en el puntaje del WOMAC (lo cual es considerado como un cambio mínimo clínicamente relevante) se requiere una muestra de 30 participantes con mediciones basales y finales.

$$n = \frac{K(\sigma_1^2 + \sigma_2^2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

valor K	7.9
sigma 1	24
sigma 2	24
valor μ_1	70
valor μ_2	55

Tamaño de la muestra:

30 pacientes

Nota: Asesoramiento para cálculo de tamaño de muestra realizado por departamento de estadística de la Facultad de Medicina del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Lugar de reclutamiento:

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

Periodo:

01 de abril de 2022 a 01 de enero de 2023

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayoría de edad (18 años cumplidos).
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo de tipo infiltración con anestésico o esteroide o ingesta por cualquier vía de los mismos, al menos 1 mes previo a nuestra intervención como estudio.
- Pacientes con osteoartrosis grados II, III y IV en la clasificación de Kellgreen & Lawrence para osteoartrosis de rodilla.
- Genero indistinto.
-

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Que tengan algún tipo de prótesis u ortesis.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedades o padecimientos reumáticos asociados (artritis reumatoide, artritis psoriasica, artritis juvenil idiopática)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Petición expresa del paciente de no continuar en el estudio.
- No cumplir con el protocolo en su totalidad.

Material y métodos

Se hará una evaluación prospectiva y longitudinal en pacientes que hayan acudido voluntariamente a la consulta 15 del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Universitario "José E. González" con dolor en rodilla. Se seleccionarán pacientes con diagnóstico de OA de grado II, III y IV en la escala de Kellgren-Lawrence y que cumplan con los requisitos de los criterios de inclusión del protocolo. Se les invitará a participar mediante la firma de un consentimiento informado escrito, en donde se explicará el estudio, sus ventajas, riesgos relativos y los resultados esperados al término del estudio.

Se monitorearán a lo largo de la duración del estudio a los pacientes ingresados al mismo, a su vez, los mismos cuentan con un número de contacto disponible en su totalidad para reportar efectos adversos de la aplicación del procesado de MA en rodilla.

Se les dará seguimiento a los pacientes en fechas establecidas al mes, tres y seis meses, iniciando en la fecha de aplicación del concentrado de MA, y será evaluada la mejoría clínica en cada una de estas visitas mediante las escalas para valoración del dolor de EVA y WOMAC.

No es necesario un grupo control, al compararse el mismo grupo de pacientes de una manera longitudinal, en relación con su evolución clínica para el dolor de rodilla. Es importante señalar que el presente estudio, se basa en el protocolo de procesamiento, el cual fue aprobado por el Comité de Bioética del Hospital Universitario Dr. José E. González con el número: **CP19-00006**, trabajo de tesis de la Dra. Ana Karen Medina Lira del Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva.

Procesamiento de Liofilización y Pulverización de la Membrana Amniótica

I. Recolección de la Placenta:

1. Las placentas serán obtenidas exclusivamente de donantes sanas programadas para cesárea en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

2. Antes de la recolección, se debe obtener el consentimiento informado firmado de la donante.
3. Tras la extracción, sumergir la placenta en una solución de yodo povidona al 1% para garantizar su transporte aséptico al Banco de Hueso y Tejidos.

II. Preparación de la Membrana Amniótica:

1. Utilizar guantes estériles y trabajar en una campana de flujo laminar.
2. Con la ayuda de unas tijeras esterilizadas, separar cuidadosamente la placenta del botón placentario.
3. Realizar lavados con solución de cloruro de sodio al 15% para descelularizar la membrana. El volumen de solución puede variar según el tamaño de la membrana.
4. Localizar y separar suavemente la unión amnio-coriónica.
5. Descartar la solución y añadir hidróxido de sodio (0.01 N). Agitar delicadamente hasta que la membrana adquiera un tono marrón.
6. Realizar entre 3 y 4 lavados con agua estéril para eliminar cualquier residuo.
7. Neutralizar la reacción con ácido ascórbico (1N), monitoreando el pH hasta alcanzar una condición neutra (pH 7).
8. Incubar la membrana en agua oxigenada, agitando suavemente hasta que se torne de color blanco.
9. Descartar la solución y sumergir la membrana en alcohol al 96% para iniciar el proceso de deshidratación.
10. Dejar secar la membrana en un lugar libre de contaminantes durante 24 horas.

III. Pulverización y Liofilización:

1. Una vez seca, pulverizar la membrana utilizando el molino Retsch MM 400, específicamente diseñado para materiales biológicos y con capacidad de homogenización rápida.
2. Pasar el material pulverizado por un tamiz para asegurar la homogeneidad del tamaño de partícula.
3. Liofilizar el producto durante 48 horas, asegurando que se mantenga a una temperatura constante y bajo vacío.

IV. Esterilización:

1. Irradiar la membrana liofilizada con rayos gamma a una dosis de 25 KGy para asegurar su esterilidad.
2. Almacenar en un envase hermético hasta su uso.

Notas:

- Es crucial asegurarse que el equipo esté completamente esterilizado y que el proceso se realice en un ambiente aséptico para evitar contaminaciones.
- El personal debe estar capacitado y seguir las buenas prácticas de laboratorio y manufactura.
- Asegurarse de que el molino Retsch MM 400 esté en condiciones óptimas antes de su uso, siguiendo las indicaciones del fabricante para el procesamiento de materiales biológicos.

Descripción de las variables:

1. **Edad:** Variable cuantitativa discreta la cual determina el número de años de vida del observador.
2. **Sexo:** Variable cualitativa nominal dicotómica entre “masculino” o “femenino”
3. **Grado en clasificación Kellgreen & Lawrence:** Variable cualitativa nominal politómica que se refiere a la clasificación radiológica de cada osteoartrosis de cada paciente en el estudio.
4. **Resultado de cuestionario EVA:** Variable cualitativa nominal politómica que se refiere a la categorización del resultado obtenido del cuestionario en relación al dolor del paciente clasificándose de la siguiente manera: 0 al 10, siendo 0 el dolor nulo y siendo 10 el dolor más alto percibido por el paciente.

5. **Resultado de cuestionario WOMAC:** Variable cualitativa nominal politómica que se refiere a la categorización del resultado obtenido del cuestionario, clasificándose de la siguiente manera: 0-98, siendo a mayor el puntaje peor el estado de dolor del paciente, y viceversa.

6. **Tiempo de evolución:** Variable cuantitativa discreta la cual se refiere a la cantidad de años que tiene el paciente con la evolución de su padecimiento doloroso.

Variables	Tipos
Edad	Cuantitativa
Sexo	Cualitativa
Clasificación K&L	Cualitativa
Resultado cuestionario EVA	Cuantitativa
Resultado cuestionario WOMAC	Cuantitativa
Tiempo de evolución	Cuantitativa

Table 1- Tabla de variables

CAPITULO VI

RESULTADOS

Se estudiaron los datos demográficos de 30 pacientes con el objetivo de comprender la distribución. Se utilizarán tablas para presentar los resultados. En la tabla 1 se identificó que un 83.33% de los sujetos son mujeres y 16.66% son hombres, correspondiendo a 25 y 5 respectivamente. La edad de los sujetos mínima es de 40 y la máxima es de 82. 14 de ellos con edad menor o igual a 60 años (46.66%) y 16 con una edad mayor a 60 años (53.33%). Se realizó una infiltración en la rodilla izquierda en 19 sujetos (63.33%) y en la derecha en 11 del total de los sujetos (36.66%). 12 de ellos poseen osteoartrosis grado 2 (40%) y 18 con osteoartrosis grado 3 (60%). Se detectó la presencia de comorbilidades en 18(60%) de ellos y 14 sin comorbilidades (40%). Del total, un 77.77% presentan Hipertensión arterial, un 13.33% Diabetes y el restante 13.33% otras comorbilidades variadas.

	n = 30
[Sexo]; n(%)	
Mujer	25(83.33)
Hombre	5(16.66)
[Edad]; n(%)	
Igual o menor a 60 años	14(46.66)
Mayor a 60 años	16(53.33)
[Rodilla infiltrada]; n(%)	
Derecha	11(36.66)
Izquierda	19(63.33)
[Grado de osteoartrosis]; n(%)	
2	12(40)
3	18(60)
[Presencia de	

comorbilidades]; n(%)	
Si	18(60)
No	12(40)
[Comorbilidades]; n(%)	
Hipertensión arterial	14(77.77)
Diabetes	4(13.33)
Otros	4(13.33)

Tabla 2- Tabla de demografía de pacientes

	EVA pre	EVA 1er mes	EVA 3er mes	EVA 6to mes
[Mediana]; (rango)	8(3-10)	5(1-10)	5(1-10)	5(1-9)

Tabla 3- EVA

En cuanto al EVA, se identificó una mediana de 8 previo a la intervención en los participantes del estudio. Al primer, tercer y sexto mes la mediana fue de 5. Se demostró un cambio estadísticamente significativo entre el EVA previo a la intervención y el EVA posterior a la intervención. (p: <0.001)

	WOMAC pre	WOMAC 1er mes	WOMAC 3er mes	WOMAC 6to mes
[Mediana]; (rango)	63(32-92)	41(12-80)	35(5-76)	28(4-81)

Tabla 4- WOMAC

Respecto al WOMAC se identificó una mediana de 63 con un rango de 32 a 92 previo a la intervención. Al primer mes la mediana disminuyó a 41 con un rango de 12 a 80. (p: <0.001) Al tercer mes se evidenció una mediana de 35 con un rango de 5 a 76. (p: <0.001) Al sexto mes la mediana fue de 28 con un rango de 4 a 81. (p: <0.001) Los cambios demostrados en la escala WOMAC fueron estadísticamente significativos.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

El estudio de Mead OG, de 2020, se utilizó la aplicación de un concentrado de membrana amniótica y cordón umbilical de 100 mg, en una población de 42 pacientes con OA de rodilla, confirmada de manera radiográfica, se utilizó la escala de KL para clasificar los pacientes, los cuales eran entre grado 3 y 4, y se les realizó seguimiento al mes, 3 meses, a los 6 meses y a los 12 meses, se utilizó la escala Global Perceived Improvement para demostrar la mejoría y se llegó a la conclusión que el concentrado era una solución segura y efectiva para pacientes con OA de moderada a severa para poder alargar el tratamiento con un RTR. Reportaron una reacción adversa, en un paciente que presentó aumento de volumen de la rodilla, el cual cedió después de las 6 semanas²⁶.

Marino-Martinez et al utilizó un modelo en conejos con osteoartrosis bilateral inducida químicamente, en la cual se aplicó un concentrado de MA en una sola rodilla, sus resultados demostraron reducción del daño articular a las 3 y 6 semanas por aplicación en comparación con las rodillas control²⁵.

Vines et al realizó un estudio de viabilidad prospectivo abierto, en el cual 6 pacientes con OA de rodilla, grado 3 y 4 en el escala de Kellgren&Lawrence se les administró una única inyección intraarticular en la rodilla. Dichos pacientes tuvieron un seguimiento por 12 meses, no se observaron reacciones a la aplicación²⁷.

Castellanos et al realizó un estudio en el que incluyó un total de 20 pacientes los cuales contaban con una edad mayor a 18 años, con el diagnóstico de OA de rodilla

los cuales contaban con un puntaje mayor a 40 puntos en la escala de WOMAC. Los pacientes recibieron una infiltración guiada por ultrasonido en la rodilla de concentrado de 50mg de membrana amniotica/ cordon umbilical, a los pacientes se les realizo un seguimiento a las 6, 12 y 24 semanas post inyeccion. A los pacientes que no mostraron una reduccion mayor al 30% del dolor se les aplicó otra dosis a las 6 semanas. 11 pacientes recibieron una segunda dosis, lo cual se pudo correlacionar con un indice de masa corporal mayor a 30kg/m², No se presentaron reacciones adversas a la aplicación del producto²⁸.

Similar a lo que reportar la literatura nuestro estudio, utilizo la escala de WOMAC para valorar la funcionalidad de los pacientes con OA de rodilla y la escala K&L para clasificar el grado de OA de los pacientes, nuestro estudio se aplico el concentrado de MA en una solo dosis y se le realizo el seguimiento hasta los 6 meses a los pacientes. Asi como la literatura, otro hallazgo clave es la no presencia de reacciones adversas a la aplicación del producto de MA, lo que puede corroborar su seguridad para tratar a los pacientes que presentan OA de rodilla. Los resultados que obtuvimos son comparables con estudios similares, en este estudio encontramos estadisticamente significativo la disminucion en las escalas EVA y WOMAC (p:<0.001).

Dentro de las limitantes que encontramos en nuestro estudio, consideramos que el tamaño de nuestra muestra podiera ser mayor, y en un futuro poder hacer una mejor correlacion con las comorbilidades de los pacientes y la respuestas de los pacientes a la aplicación del producto.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

La osteoartrosis de rodilla es una patología degenerativa que se ha tomado mayor relevancia para la salud pública. Esta condición no sólo deteriora el bienestar físico de los pacientes, sino que también compromete significativamente su calidad de vida. Aunque existen múltiples estrategias de tratamiento para la OA de rodilla, nuestros hallazgos sugieren que la infiltración intraarticular de membrana amniótica se presenta como una alternativa segura y eficaz. En nuestro estudio, observamos reducciones estadísticamente significativas en los niveles de dolor y mejora en la función de la rodilla, medidos a través de las escalas EVA y WOMAC, en los pacientes que recibieron el tratamiento con MA.

Es importante destacar que nuestros resultados están alineados con investigaciones previas que también han indicado la seguridad y eficacia de la MA en la atenuación de los síntomas de la OA de rodilla. Además, un hallazgo relevante de nuestro trabajo es la ausencia de reacciones adversas en los pacientes, lo que fortalece la evidencia sobre la seguridad de este enfoque terapéutico.

No obstante, una limitante que encontramos en nuestro estudio incluye el tamaño de muestra, que, si bien proporciona datos preliminares prometedores, requiere ser ampliado en futuras investigaciones para fortalecer la validez de nuestros resultados. Asimismo, la falta de un grupo control impide hacer comparaciones más robustas que podrían confirmar la eficacia del tratamiento.

En resumen, nuestros resultados iniciales son alentadores. Sin embargo creemos que es preciso llevar a cabo más ensayos clínicos con diseños y muestras más grandes para confirmar estos hallazgos y superar las limitaciones actuales.

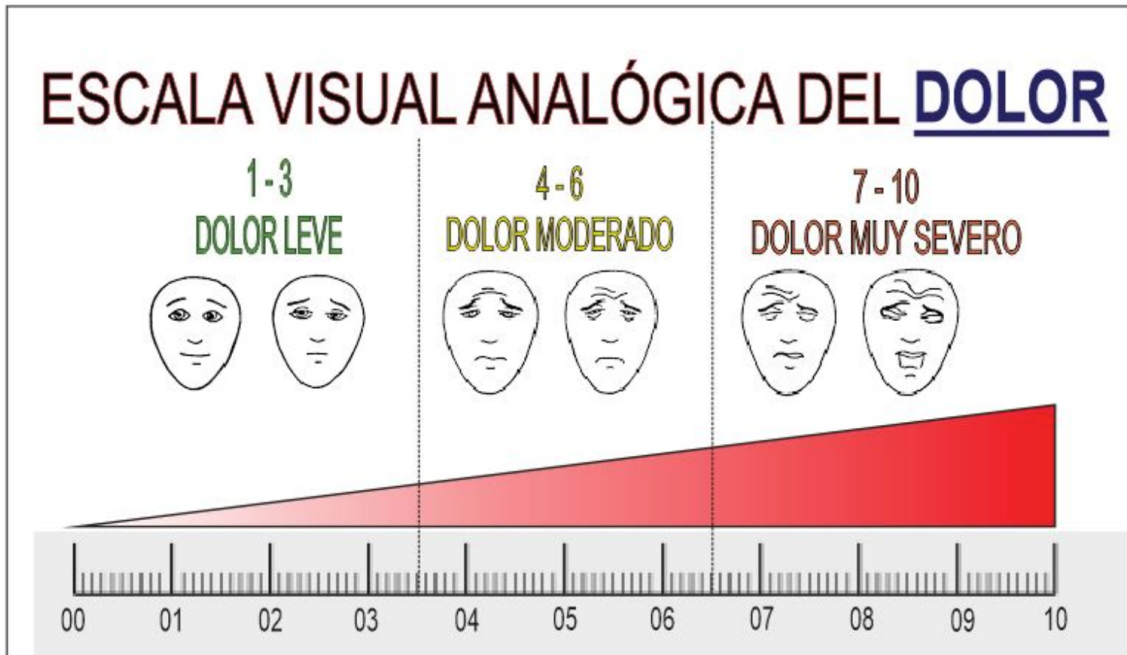
CAPITULO IX

ANEXOS

Anexo 1- WOMAC

CUESTIONARIO WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

Ítem	¿Cuánto dolor tiene...	Ninguno	Peso	Bastante	Mucho	Muchísimo
W-1	...al andar por un terreno llano?	0	1	2	3	4
W-2	...al subir o bajar escaleras...	0	1	2	3	4
W-3	...por la noche en la cama?	0	1	2	3	4
W-4	...al estar sentado o tumbado?	0	1	2	3	4
W-5	...al estar de pie?	0	1	2	3	4
Ítem	¿Cuánta rigidez nota.....	Ninguno	Peso	Bastante	Mucho	Muchísimo
W-6	...después de despertarse por la mañana?	0	1	2	3	4
W-7	...durante el resto del día después de estar sentado, tumbado o descansando?	0	1	2	3	4
Ítem	¿Qué grado de dificultad tiene al...	Ninguno	Peso	Bastante	Mucho	Muchísimo
W-8	...bajar escaleras?	0	1	2	3	4
W-9	...subir escaleras?	0	1	2	3	4
W-10	...levantarse después de estar sentado?	0	1	2	3	4
W-11	...estar de pie?	0	1	2	3	4
W-12	...agacharse para coger algo del suelo?	0	1	2	3	4
W-13	...andar por un terreno llano?	0	1	2	3	4
W-14	...entrar y salir de un coche?	0	1	2	3	4
W-15	...ir de compras?	0	1	2	3	4
W-16	...ponerse las medias o los calcetines?	0	1	2	3	4
W-17	...levantarse de la cama?	0	1	2	3	4
W-18	...quitarse las medias a los calcetines?	0	1	2	3	4
W-19	...estar tumbado en la cama?	0	1	2	3	4
W-20	...entrar y salida de la ducha/bañera?	0	1	2	3	4
W-21	...estar sentado?	0	1	2	3	4
W-22	...Sentarse y levantarse del retrete?	0	1	2	3	4
W-23	...hacer tareas domesticas pesadas?	0	1	2	3	4
W-24	...hacer tareas domesticas ligeras?	0	1	2	3	4



CAPITULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133(8): 635-46.
2. Blanco F, Hernández A, Trigueros J, Gimeno A, Ferrández L, Benito M. *Guía de práctica clínica en artrosis de rodilla*. Madrid: You&Us, S.A; 2003.
3. Ajadi RA, Otesile EB, Kasali OB. Short-Term Changes In Lipid Profile Following Experimental Osteoarthritis In Dogs. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 2012; 15(3): 166-171.
4. Anitua E, Sanchez M, Nurden AT. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(12): 1769-1772.
5. Gajiwala K, Gajiwala AL. Evaluation of lyophilised, gamma-irradiated amnion as a biological dressing. *Cell Tissue Bank* 2004; 5(2):73-80.
6. Gruss JS, Jirsch DW. Human amniotic membrane: a versatile wound dressing. *Can Med Assoc J* 1978; 118(10): 1237-46.
7. Subrahmanyam M. Amniotic membrane as a cover for microskin grafts. *Br J Plast Surg* 1995; 48(7): 477-8.

8. Ward DJ, Bennett JP, Burgos H, Fabre J. The healing of chronic venous leg ulcers with prepared human amnion. *Br J Plast Surg* 1989; 42(4): 463-7.
9. Adinolfi M, Akle CA, McColl I, Fensom AH, Tansley L, Connolly P. Expression of HLA antigens, beta 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. *Nature* 1982; 295(5847): 325-7.
10. Akle CA, Adinolfi M, Welsh KI, Leibowitz S, McColl I. Immunogenicity of human amniotic epithelial cells after transplantation into volunteers. *Lancet* 1981; 2(8254): 1003-5.
11. Faulk WP, Matthews R, Stevens PJ, Bennett JP, Burgos H, Hsi BL. Human amnion as an adjunct in wound healing. *Lancet* 1980; 1(8179): 1156-8.
12. Kim JC, Tseng SC. Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas. *Cornea* 1995; 14(5): 473-84.
13. Zohar Y, Talmi YP, Finkelstein Y, Shvili Y, Sadov R, Laurian N. Use of human amniotic membrane in otolaryngologic practice. *Laryngoscope* 1987; 97(8 Pt 1): 978-80.
14. Rennekampff HO, Dohrmann P, Förty R, Fändrich F. Evaluation of amniotic membrane as adhesion prophylaxis in a novel surgical gastroschisis model. *J Invest Surg* 1994; 7(3): 187-93.
15. He Q, Li Q, Chen B, Wang Z. Repair of flexor tendon defects of rabbit with tissue engineering method. *Chin J Traumatol* 2002; 5(4): 200-8.
16. Mligiliche N, Endo K, Okamoto K, Fujimoto E, Ide C. Extracellular matrix of human amnion manufactured into tubes as conduits for peripheral

nerveregeneration. *J Biomed Mater Res* 2002; 63(5): 591-600.

17. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, Bilic G, Buhring HJ, Evangelista M. Concise review: isolation and characterization of cells from human termplacenta: outcome of the first international workshop on placenta derivedstem cells. *Stem Cells* 2008; 26(2): 300-11.

18. Miki T, Lehmann T, Cai H, Stolz DB, Strom SC. Stem cell characteristics of amniotic epithelial cells. *Stem Cells* 2005; 23(10): 1549-59.

19. Portmann Lanz CB, Schoeberlein A, Huber A, Sager R, Malek A, Holzgreve W. Placental mesenchymal stem cells as potential autologous graft for pre- and perinatal neuroregeneration. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(3): 664-73.

20. Sakuragawa N, Kakinuma K, Kikuchi A, Okano H, Uchida S, Kamo I. Human amnion mesenchyme cells express phenotypes of neuroglial progenitor cells. *J Neurosci Res* 2004; 78(2): 208-14.

21. Wolbank S, Peterbauer A, Fahrner M, Hennerbichler S, van Griensven M, Stadler G. Dose-dependent immunomodulatory effect of human stemcells from amniotic membrane: a comparison with human mesenchymal stemcells from adipose tissue. *Tissue Eng* 2007; 13(6): 1173-83.

22. Zhao P, Ise H, Hongo M, Ota M, Konishi I, Nikaido T. Human amnioticmesenchymal cells have some characteristics of cardiomyocytes. *Transplantation* 2005; 79(5): 528-35.

23. Stadler G, Hennerbichler S, Lindenmair A, Peterbauer A, Hofer K, vanGriensven M. Phenotypic shift of human amniotic epithelial cells inculture is associated with reduced osteogenic differentiation in vitro. *Cyto-therapy* 2008; 10(7): 743-52.

24. Lindenmair A, Wolbank S, Stadler G, Meini A, Peterbauer-Scherb A, Eibl J. Osteogenic differentiation of intact human amniotic membrane. *Biomaterials*. 2010; 31(33): 8659-65.
25. Marino-Martínez, I. A., Martínez-Castro, A. G., Peña-Martínez, V. M., Acosta-Olivo, C. A., Vílchez-Cavazos, F., Guzmán-López, A., Pérez Rodríguez, E., Romero-Díaz, V. J., Ortega-Blanco, J. A., Lara-Arias, J."Human amniotic membrane intra-articular injection prevents cartilage damage in an osteoarthritis model". *Experimental and Therapeutic Medicine* 17.1 (2019): 11-16.
26. Mead OG, Mead LP. Intra-Articular Injection of Amniotic Membrane and Umbilical Cord Particulate for the Management of Moderate to Severe Knee Osteoarthritis. *Orthop Res Rev*. 2020 Oct 19;12:161-170. doi: 10.2147/ORR.S272980. PMID: 33116955; PMCID: PMC7585522.
27. Vines JB, Aliprantis AO, Gomoll AH, Farr J. Cryopreserved Amniotic Suspension for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2016 Aug;29(6):443-50. doi: 10.1055/s-0035-1569481. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26683979.
28. Ramon Castellanos, Sean Tighe, Injectable Amniotic Membrane/Umbilical Cord Particulate for Knee Osteoarthritis: A Prospective, Single-Center Pilot Study, *Pain Medicine*, Volume 20, Issue 11, November 2019, Pages 2283–2291.
29. BJA: British Journal of Anaesthesia, Volume 116, Issue 2, February 2016, Pages 159–162,
30. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease. Potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum*, 44 (2001), pp. 1237-47

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Roberto Salzar Rivera

Candidato para el
Grado de Especialista en
Ortopedia y Traumatología

**Tesis: “EFECTO DE LA MEMBRANA AMNIÓTICA
HUMANA COMO TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA
LA OSTEOARTROSIS DE RODILLA”**

Campo de Estudio: Ortopedia y
Traumatología

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 12 de febrero de
1994, hijo del Dr Jesús Rodolfo Salazar Salinas y la Sra. Ida Rivera
Henderson

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado
obtenido Médico Cirujano Partero de la generación en el 2018. Servicio
Social en Departamento de Genética Medica en 2019. Especialidad en
Ortopedia y Traumatología desde el 2020