



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Estudio prospectivo para valorar la eficacia y seguridad del  
implante de fracción estromal vascular de la grasa con un  
mínimo de 20 millones de ADSC como tratamiento de la  
gonartrosis III-IV

Autor:

Juan Pedro Lapuente Fernández

Director:

Dr. D. Dr. Francisco Esparza Ros

Murcia, Mayo de 2020





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO  
Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Estudio prospectivo para valorar la eficacia y seguridad del  
implante de fracción estromal vascular de la grasa con un  
mínimo de 20 millones de ADSC como tratamiento de la  
gonartrosis III-IV

Autor:

Juan Pedro Lapuente Fernández

Director:

Dr. Francisco Esparza Ros

Murcia, Mayo de 2020



# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco Esparza Ros como Director de la Tesis Doctoral titulada “ Estudio prospectivo para valorar la eficacia y seguridad del implante de fracción estromal vascular de la grasa con un mínimo de 20 millones de ADSC como tratamiento de la gonartrosis III-IV” realizada por D. Juan Pedro Lapuente Fernández en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 2 de mayo de 2020



## RESUMEN

### Introducción

El tratamiento de la gonartrosis mediante infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular (SVF), con el objetivo de frenar su evolución, se viene utilizando desde hace varios años demostrando su eficacia y seguridad. En la presente Tesis Doctoral se propone, a nuestro juicio por primera vez, una hipótesis del modo de acción que implica sinergias estructurales y moleculares entre la SVF y la grasa de Hoffa cuya consecuencia es la reeducación del tejido adiposo intra-articular, al que consideramos el último responsable del efecto clínico observado a medio y largo plazo gracias a mecanismos inmuno-reguladores.

### Objetivos

En esta tesis se plantea demostrar la eficacia y seguridad desde el punto de vista clínico del tratamiento de la gonartrosis de grado III-IV, mediante infiltración intra-articular de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa. Se analizarán comparativamente los resultados obtenidos en las rodillas tratadas con infiltración intra-articular de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa, respecto a los obtenidos en las rodillas contralaterales tratadas con 60mg de ácido hialurónico (AH) de 2'5 millones de daltons de peso molecular, todo ello realizando una valoración de tres escalas que evalúan la función y el dolor articular (Índice de Lequesne, cuestionario WOMAC y escala VAS), valorando la evolución del cartílago articular mediante ecografía y evaluando el perfil citoquínico del líquido sinovial de los pacientes tratados.

### Metodología

Se han incluido 100 casos de gonartrosis bilateral de grados III y IV, que han sido clasificados por grupos de edad y grados de afectación y divididos en dos grupos homogéneos; Inicialmente los primeros 50 casos fueron tratados, en una

única rodilla seleccionada al azar, mediante infiltración de SVF y las rodillas contralaterales fueron tratadas con AH. Los siguientes 50 casos fueron tratados bilateralmente con el medicamento sujeto a ensayo. Todos los grupos fueron evaluados al inicio, y a los 3, 6, y 12 meses de haber realizado el tratamiento, mediante la medición del balance articular (BA), índice de Lequesne, cuestionario de WOMAC y escala VAS. Además se realizó una evaluación ecográfica del estado articular y el estudio del perfil citoquínico del líquido sinovial, al inicio y a los 12 meses de haber realizado el tratamiento.

## **Resultados**

La infiltración intra-articular de SVF produce una reducción del dolor y una mejora de la función articular en la gonartrosis de grado III-IV, estadísticamente significativa. Dicho tratamiento comparado con el tratamiento realizado de AH, también consigue una reducción del dolor y una mejora de la función articular mayor, con una diferencia estadísticamente significativa. El perfil citoquínico del líquido sinovial tiende a convertirse en más anabólico y anti-inflamatorio en los casos tratados con SVF, con una diferencia estadísticamente significativa respecto a las rodillas tratadas con AH.

## **Conclusiones**

Tras el trabajo realizado, podemos concluir que el tratamiento de la gonartrosis de grado III y IV mediante la infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular procedente del tejido graso autólogo es eficaz y seguro, consiguiendo disminuir la sintomatología dolorosa de la gonartrosis moderada y severa, mejorando la funcionalidad articular, y por lo tanto, la calidad de vida de los pacientes tratados.

**Palabras clave:** Gonartrosis, Fracción estromal vascular (SVF), ácido hialurónico (AH)

## **ABSTRACT**

### **Introduction**

The treatment of osteoarthritis knee by intra-articular infiltration of the vascular stromal fraction (SVF), with the aim of slowing its evolution, has been used for several years, demonstrating its efficacy and safety. In this Doctoral Thesis we propose, in our opinion for first time, a hypothesis of the mode of action that involves structural and molecular synergies between SVF and Hoffa fat whose consequence is the re-education of intra-articular adipose tissue, which we consider the last responsible for the clinical effect observed in the medium and long term thanks to immuno-regulatory mechanisms.

### **Objectives**

This thesis aims to demonstrate the efficacy and safety from the clinical point of view of treatment of grade III-IV osteoarthritis knee, by intra-articular infiltration of SVF with a minimum content of 20 million adult mesenchymal stem cells from fat. The results obtained in the knees treated with intra-articular infiltration of SVF with a minimum content of 20 million adult mesenchymal stem cells from fat will be analyzed comparatively, compared to those obtained in the contralateral knees treated with 60mg of hyaluronic acid (HA). of 2.5 million daltons of molecular weight, all this by evaluating three scales that evaluate joint pain and function (Lequesne index, WOMAC questionnaire and VAS scale), evaluating the evolution of articular cartilage by means of ultrasound and evaluating the Cytokine profile of the synovial fluid of the treated patients.

### **Methodology**

100 cases of bilateral III and IV osteoarthritis knee have been included, which have been classified by age groups and degrees of involvement and divided into two homogeneous groups; Initially, the first 50 cases were treated, in a single randomly selected knee, by SVF infiltration and the contralateral knees were

treated with HA. The following 50 cases were treated bilaterally with the drug under test.. All groups were evaluated at baseline, and at 3, 6, and 12 months after treatment, by measuring the joint balance (JB), Lequesne index, WOMAC questionnaire and VAS scale. In addition, an ultrasound evaluation of the articular state and the study of the cytokine profile of synovial fluid were performed, at the beginning and 12 months after the treatment.

## **Results**

Intra-articular SVF infiltration produces a reduction in pain and an improvement in joint function in statistically significant grade III-IV osteoarthritis knee. Said treatment, compared to the treatment of HA, also achieves a reduction in pain and an improvement in greater joint function, with a statistically significant difference. The cytokine profile of synovial fluid tends to become more anabolic and anti-inflammatory in cases treated with SVF, with a statistically significant difference from knees treated with HA.

## **Conclusions**

After the research, we can conclude that the treatment of gonarthrosis of grade III and IV by intra-articular infiltration of the vascular stromal fraction from the autologous fatty tissue is effective and safe, managing to reduce the painful symptoms of moderate and severe osteoarthritis knee, improving joint functionality, and therefore, the quality of life of treated patients.

**Keywords:** Osteoarthritis knee, stromal vascular fraction (SVF), hyaluronic acid (HA).



## AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar aquí mi más sincero agradecimiento a todos y cada uno de los profesores que han formado parte del Máster de Traumatología del Deporte, porque han conseguido despertar en mi un interés inusitado por la medicina y la traumatología del deporte, gracias a la profesionalidad y el cariño con el que nos han dado las clases, haciendo una mención muy especial a mi Director de Tesis, el Dr. Francisco Esparza, y a mi tutora, la Dra. Maria Josefa Yañez, por toda la ayuda que me han prestado en la realización de este trabajo, y en general, a toda la comisión de doctorado de la UCAM por todo el apoyo y consejos que me han ido dando durante estos años de duro trabajo.

Quisiera expresar también mi más profundo agradecimiento a Paula Deportes, Jara Sanz, Pablo Fernández, que tanto me han ayudado en la elaboración de este trabajo, haciendo posible la correcta realización de las citometrías de flujo y test ELISA contenidos en esta Tesis Doctoral. Tampoco quiero olvidarme de Juan Carlos De Gregorio, de Carmen Moreno y de Maria Cayuela, farmacéuticos de formación y quienes me han aconsejado y apoyado en todos los aspectos normativos de la realización de este estudio, por lo que sin su ayuda hubiese sido imposible finalizar este trabajo.

Por supuesto, quiero dedicar esta Tesis Doctoral a mi esposa, Susana, a mi madre Olga, y a mis hijos, Daniel y Belén, deseándoles a ellos dos que disfruten muy pronto realizando sus propias Tesis Doctorales, tanto como yo he disfrutado haciendo la mía.

Por último, expresar mi agradecimiento a la UCAM, que me ha permitido revivir mis tiempos universitarios y conocer una Universidad diferente, con unas grandes instalaciones, con valores basados en el humanismo cristiano y un dinamismo que yo no había conocido en otra universidad.



"La simplicidad es la mayor sofisticación". Leonardo Da  
Vinci (1452-1519).



## ÍNDICE GENERAL

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR	
RESUMEN	
ABSTRACT	
AGRADECIMIENTOS	
ÍNDICE GENERAL	
SIGLAS Y ABREVIATURAS .....	19
ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ANEXOS .....	21
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>33</b>
1.1. Antecedentes.....	35
1.2. Anatomía de la rodilla.....	36
1.3. Histología del cartílago .....	44
1.3.1. La matriz extracelular del cartílago.....	44
1.3.2. Condrocitos .....	45
1.3.3. Fisiología y nutrición .....	46
1.3.4. Estudio microscópico del cartílago.....	46
1.4. Fisiopatología de la artrosis .....	47
1.4.1. Fase inicial .....	47
1.4.2. Hiperactividad catabólica .....	48
1.4.3. Apoptosis de los condrocitos.....	49
1.5. Factores de riesgo de gonartrosis.....	49
1.5.1. Factores de riesgo que no pueden modificarse.....	49
1.5.2. Factores de riesgo modificables .....	50
1.6. Epidemiología e impacto socioeconómico.....	51
1.7. Cuadro clínico y diagnóstico .....	52
1.7.1. Valoración clínica y diagnóstica.....	52
1.7.2. Diagnóstico complementario por imagen .....	55
1.7.2.1. Radiografía .....	55
1.7.2.2. Resonancia magnética nuclear .....	57

1.8. Tratamiento de la gonartrosis.....	57
1.8.1. Objetivo: mejorar la calidad de vida y reducir los costes de salud pública .....	57
1.8.2. Normas higiénico-dietéticas .....	58
1.8.3. Tratamiento farmacológico .....	59
1.8.3.1. Tratamiento con analgésicos orales .....	59
1.8.3.2. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) .....	60
1.8.3.3. Condroprotectores orales.....	61
1.8.3.4. Infiltración intraarticular.....	61
1.8.3.4.1. Inyección intraarticular de corticosteroides .....	61
1.8.3.4.2. Inyección intraarticular de ácido hialurónico .....	62
1.8.4. Tratamiento quirúrgico .....	62
1.8.4.1. Lavado articular .....	63
1.8.4.2. Procedimientos artroscópicos.....	63
1.8.4.3. Osteotomía .....	64
1.8.4.4. Artroplastia .....	64
1.8.5. Dispositivos médicos .....	65
1.8.5.1. Ortopedia.....	65
1.8.5.2. Compresas térmicas .....	65
1.8.5.3. Plantillas .....	66
1.8.5.4. Bastones y muletas.....	66
1.8.6. Nuevos tratamientos para la gonartrosis.....	66
1.8.6.1. Uso de células madre mesenquimales .....	66
1.8.6.2. Terapias biológicas.....	68
1.8.6.2.1. Anticuerpos Anti-TNF $\alpha$ .....	68
1.8.6.2.2. Inhibidor de la IL-1 $\beta$ .....	68
1.8.6.2.3. Anticuerpos contra el Factor de crecimiento nervioso (NGF) .....	69
1.8.6.3. Plasma rico en plaquetas (PRP).....	69
1.8.6.4. Toxina botulínica.....	70
1.8.6.5. Rebamipid .....	70
1.8.6.6. Lubricina.....	71
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>73</b>
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>81</b>
3.1. Hipótesis.....	83

3.2. Objetivos.....	83
3.2.1. Objetivo general .....	83
3.2.2. Objetivos específicos .....	83
<b>IV. MATERIAL Y METODO .....</b>	<b>85</b>
4.1. Diseño del estudio.....	87
4.2. Población y muestra.....	87
4.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	87
4.2. Procedimientos .....	89
4.4.1. Obtención del tejido graso .....	89
4.4.2. Procesado del PLA para obtener el medicamento sometido a ensayo compuesto de SVF.....	92
4.4.3. Contaje y estudio de la viabilidad celular .....	94
4.4.4. Caracterización fenotípica mediante citometría de flujo del medicamento de SVF sometido a ensayo.....	96
4.4.5. Implante en rodilla del medicamento de SVF sometido a ensayo .....	97
4.4.6. Implante en rodilla del AH en el grupo control .....	98
4.4.7. Valoración por imagen del estado articular mediante ecografía.....	98
4.4.8. Determinación del perfil anabólico / catabólico y anti-inflamatorio / pro- inflamatorio del liquido sinovial, mediante test ELISA .....	99
4.5. Variables del estudio .....	101
4.5.1. Variable independiente .....	101
4.5.2. Variables independientes .....	101
4.6. Instrumentos de evaluación.....	102
4.6.1. Medición del balance articular de rodilla .....	102
4.6.2. Evaluación ecográfica del estado del cartílago articular .....	102
4.6.3. Escalas de valoración .....	102
4.6.3.1. Escala analógica visual del dolor (EVA o VAS).....	102
4.6.3.2. Cuestionario WOMAC .....	103
4.6.3.3. Índice de Lequesne.....	103
4.6.3.4. Índice de satisfacción CRES-4.....	104
4.7. Protocolo de intervención y recogida de datos.....	104
4.8. Análisis estadístico.....	104
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>107</b>
5.1. Análisis de la muestra inicial.....	109

5.2. Análisis estadístico del Balance articular .....	120
5.3. Análisis estadístico del Índice de Lequesne .....	131
5.4. Análisis estadístico del cuestionario WOMAC.....	137
5.5. Análisis estadístico del Índice de VAS.....	143
5.6. Análisis estadístico de la evolución del dolor .....	149
5.7. Análisis estadístico del perímetro de marcha y función.....	157
5.8. Análisis estadístico de la capacidad para realizar las AVD .....	168
5.9. Análisis estadístico de la rigidez.....	174
5.10. Análisis estadístico del seguimiento ecográfico articular.....	181
5.11. Análisis estadístico del seguimiento analítico del líquido sinovial .....	184
5.12. Análisis estadístico del índice de satisfacción.....	187
5.13. Análisis estadístico comparativo entre el grupo tratado con SVF y el grupo tratado inicialmente con AH .....	191
5.13.1. Análisis del índice de Lequesne entre los grupos de SVF y AH .....	191
5.13.2. Análisis del cuestionario WOMAC entre los grupos de SVF y AH.....	194
5.13.3. Análisis de la escala VAS entre los grupos de SVF y AH.....	197
5.13.4. Análisis de todas las escalas entre los grupos de SVF y AH.....	200
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	207
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	223
<b>VIII. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	227
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	233
<b>X. ANEXOS</b> .....	259
10.1. Índice de Lequesne.....	261
10.2. Cuestionario WOMAC .....	263
10.3. Escala analógica visual del dolor (EVA o VAS).....	267
10.4. Consentimiento informado .....	268
10.5. Autorización AEMPS.....	276

## SIGLAS Y ABREVIATURAS

<b>ACT</b>	Trasplante de condrocitos autólogos
<b>ADAMTS</b>	Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs
<b>ADSCs</b>	Adipose derived stem cells
<b>AEMPS</b>	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios
<b>AH</b>	Ácido Hialurónico
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatorios no esteroideos
<b>AVD</b>	Actividades de vida diaria
<b>BA</b>	Balance articular
<b>BMSCs</b>	Bone marrow stem cells
<b>CD</b>	Cluster de diferenciación
<b>CEIC</b>	Comité ético de investigación clínica
<b>COX</b>	Enzima ciclo oxigenasa
<b>DAMPS</b>	Patrones de reconocimiento de daño molecular propio
<b>EKC</b>	Enzimatic kit control
<b>ESCs</b>	Células madre embrionarias
<b>EVA</b>	Escala analógica visual del dolor
<b>IGF-1</b>	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
<b>IL</b>	Interleuquina
<b>iNOS</b>	Nitrógeno sintetasa inducible
<b>LCA</b>	Antígeno leucocitario común
<b>MHC-II</b>	Antígeno leucocitario humano II
<b>MIA</b>	Mono yodo acetato de sodio
<b>MMP</b>	Metaloproteinasa
<b>MPGES-1</b>	Prostagaldina microsómica E sintetasa 1
<b>MSCs</b>	Células madre mesenquimales
<b>NGF</b>	Factor de crecimiento neural
<b>PDGF-BB</b>	Factor de crecimiento plaquetario BB
<b>PGE 2</b>	Prostagaldina E 2
<b>PLA</b>	Lipoaspirado procesado
<b>PRP</b>	Plasma rico en plaquetas

<b>PTR</b>	Prótesis total de rodilla
<b>RNM</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>ROS</b>	Radicales libres de oxígeno
<b>SVF</b>	Fracción estromal vascular
<b>TLR</b>	Receptores tipo Toll
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Factor de necrosis tumoral alfa
<b>VAS</b>	Visual analogic scale
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento de endotelio vascular

## ÍNDICE DE FIGURAS, DE TABLAS Y DE ANEXOS

### ÍNDICE DE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estructuras que conforman la articulación de la rodilla .....	37
<b>Figura 2:</b> Vista superior de la sección axial del menisco .....	39
<b>Figura 3:</b> Musculatura extensora de la rodilla .....	42
<b>Figura 4:</b> Musculatura flexora de la rodilla .....	42
<b>Figura 5:</b> Anatomía vascular de la rodilla .....	43
<b>Figura 6:</b> Composición de la matriz extracelular.....	45
<b>Figura 7:</b> Organización estructural del cartílago articular desde la capa superficial hasta la capa profunda .....	46
<b>Figura 8:</b> Fisiopatología de la artrosis .....	47
<b>Figura 9:</b> Evolución radiológica de la gonartrosis.....	56
<b>Figura 10:</b> Cartílago de la articulación femoropatelar bajo artroscopia .....	63
<b>Figura 11:</b> Evolución del dolor y de la función articular medida por el índice WOMAC en función del tiempo y de la dosis de SVF administrada .....	67
<b>Figura 12:</b> Obtención de PRP de una muestra de sangre .....	69
<b>Figura 13:</b> Proceso de obtención del lipoaspirado procesado o PLA .....	91
<b>Figura 14:</b> Proceso de obtención de la fracción estromal vascular.....	94
<b>Figura 15:</b> Contaje celular y evaluación de la viabilidad celular.....	95
<b>Figura 16:</b> Citómetro de flujo BD FACSCelesta .....	96
<b>Figura 17:</b> Caracterización fenotípica del medicamento de SVF sometido a ensayo .....	97
<b>Figura 18:</b> Infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular .....	98
<b>Figura 19:</b> Corte transversal lateral ecográfico de una gonartrosis de grado IV. ....	99
<b>Figura 20:</b> Lector de placas iMark TM Microplate Absorbance Reader, de BioRad (Hercules, CA, USA) .....	100
<b>Figura 21:</b> Test ELISA para IGF-1 humana (FineTEST) .....	100
<b>Figura 22:</b> Muestras preparadas criopreservadas a -80°C .....	100
<b>Figura 23:</b> Cargado de las placas de los test ELISA .....	101
<b>Figura 24:</b> Distribución de la muestra por sexo .....	109
<b>Figura 25:</b> Distribución de la muestra por grado de artrosis .....	109
<b>Figura 26:</b> Distribución de la muestra por grupos de edad .....	110

<b>Figura 27:</b> Distribución de la muestra según VAS inicial.....	110
<b>Figura 28:</b> Distribución de la muestra según el índice de Lequesne inicial.....	111
<b>Figura 29:</b> Distribución de la muestra según el cuestionario WOMAC inicial ..	111
<b>Figura 30:</b> Distribución de la muestra según el balance articular activo inicial.	112
<b>Figura 31:</b> Distribución de la muestra según el balance articular pasivo inicial. .....	113
<b>Figura 32:</b> Distribución de la muestra por grupos de edad y grados de artrosis .....	114
<b>Figura 33:</b> Índices de valoración iniciales en los diferentes grupos de edad.....	115
<b>Figura 34:</b> Valoración del dolor en los diferentes grupos de edad .....	116
<b>Figura 35:</b> Valoración del BA activo y pasivo en los diferentes grupos de edad .....	116
<b>Figura 36:</b> Índices de valoración iniciales según el grado de artrosis .....	117
<b>Figura 37:</b> Valoración del dolor inicial en las diferentes escalas según el grado de artrosis .....	117
<b>Figura 38:</b> Valoración del BA activo y pasivo según el grado de artrosis.....	118
<b>Figura 39:</b> Valoración ecográfica inicial del estado articular, según protocolo descrito por Grassi et al.....	118
<b>Figura 40:</b> Representación gráfica de los perfiles medios pre-tratamiento anabólico / catabólico del líquido sinovial de las rodillas afectada de gonartrosis, expresados en picogramos por mililitro (pg/ml) .....	119
<b>Figura 41a-b:</b> Evolución del balance articular pasivo y activo tras el tratamiento .....	122
<b>Figura 42a-b:</b> Evolución del BA pasivo tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III y IV .....	123
<b>Figura 43a-b:</b> Evolución del BA activo tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III y IV .....	124
<b>Figura 44a-b-c:</b> Evolución del BA pasivo tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III y IV, distribuidos por grupos de edad .....	127
<b>Figura 45a-b-c</b> Evolución del BA activo tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III y IV, distribuidos por grupos de edad .....	128
<b>Figura 46:</b> Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento .....	132

<b>Figura 47:</b> Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis .....	133
<b>Figura 48:</b> Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.....	135
<b>Figura 49:</b> Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV .....	135
<b>Figura 50:</b> Evolución del cuestionario de WOMAC tras la realización del tratamiento .....	138
<b>Figura 51:</b> Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis .....	139
<b>Figura 52:</b> Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III .....	141
<b>Figura 53:</b> Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV .....	141
<b>Figura 54:</b> Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento .....	144
<b>Figura 55:</b> Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.....	145
<b>Figura 56:</b> Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.....	146
<b>Figura 57:</b> Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV .....	147
<b>Figura 58:</b> Evolución del dolor promedio medido en las tres escalas tras la realización del tratamiento .....	150
<b>Figura 59:</b> Evolución del dolor medido en las tres escalas tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.....	152
<b>Figura 60:</b> Evolución del dolor promedio medido en las tres escalas tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.....	152
<b>Figura 61:</b> Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	154
<b>Figura 62:</b> Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	154
<b>Figura 63:</b> Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	154

<b>Figura 64:</b> Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	155
<b>Figura 65:</b> Porcentajes de disminución del dolor promedio obtenidos a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, con respecto al dolor promedio inicial observado .....	155
<b>Figura 66:</b> Evolución de los parámetro de perímetro de marcha (índice de Lequesne) y función (cuestionario WOMAC) tras la realización del tratamiento .....	158
<b>Figura 67:</b> Evolución del perímetro de marcha (Lequesne) y de la función (WOMAC), tras la realización del tratamiento, en la gonartrosis de grado III ..	160
<b>Figura 68:</b> Evolución del perímetro de marcha (Lequesne) y de la función (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en la gonartrosis de grado IV ....	160
<b>Figura 69:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años, afectados de gonartrosis de grado III.....	162
<b>Figura 70:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años, afectados de gonartrosis de grado IV.....	163
<b>Figura 71:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años, afectados de gonartrosis de grado III.....	163
<b>Figura 72:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años, afectados de gonartrosis de grado IV.....	163
<b>Figura 73:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años, afectados de gonartrosis de grado III.....	164
<b>Figura 74:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años, afectados de gonartrosis de grado IV.....	164
<b>Figura 75:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años, afectados de gonartrosis de grado III.....	164

<b>Figura 76:</b> Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años, afectados de gonartrosis de grado IV.....	165
<b>Figura 77:</b> Mejoría observada a los 12 meses del tratamiento respecto al parámetro AVD del índice de Lequesne .....	169
<b>Figura 78:</b> Evolución de la capacidad para realizar las AVD según el índice de Lequesne, tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis .....	170
<b>Figura 79:</b> Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	171
<b>Figura 80:</b> Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	171
<b>Figura 81:</b> Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	172
<b>Figura 82:</b> Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	172
<b>Figura 83:</b> Mejoría observada a los 12 meses del tratamiento respecto al parámetro rigidez del cuestionario WOMAC .....	175
<b>Figura 84:</b> Evolución del parámetro rigidez (WOMAC), tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.....	176
<b>Figura 85:</b> Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.....	177
<b>Figura 86:</b> Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.....	178
<b>Figura 87:</b> Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.....	178

<b>Figura 88:</b> Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años afectados de gonartrosis de grado III y IV .....	178
<b>Figura 89:</b> Resultados comparativos finales entre ambos grupos tratados de gonartrosis de grado III.....	183
<b>Figura 90:</b> Resultados comparativos finales entre ambos grupos tratados de gonartrosis de grado IV.....	183
<b>Figura 91:</b> Diferencias porcentuales entre los cambios del perfil analítico del líquido sinovial post-tratamiento de las rodillas tratadas mediante SVF o AH. ....	187
<b>Figura 92:</b> Índice de satisfacción, teniendo en cuenta el grado de artrosis.....	188
<b>Figura 93:</b> Índice de satisfacción, teniendo en cuenta la edad y el grado de artrosis .....	189
<b>Figura 94:</b> Relación logarítmica del índice de satisfacción con el porcentaje de disminución del dolor obtenido tras el tratamiento.....	190
<b>Figura 95:</b> Relación logarítmica del índice de satisfacción con el porcentaje de mejoría en el cuestionario WOMAC obtenido tras el tratamiento.....	190
<b>Figura 96:</b> Relación logarítmica del índice de satisfacción con el porcentaje de mejoría en el índice de Lequesne obtenido tras el tratamiento .....	191
<b>Figura 97:</b> Evolución del índice de Lequesne tras la realización de ambos tipos de tratamiento.....	192
<b>Figura 98:</b> Evolución del índice de Lequesne tras la realización de ambos tipos de tratamiento, según el grado de artrosis.....	193
<b>Figura 99:</b> Evolución del cuestionario WOMAC de valoración tras la realización de ambos tipos de tratamiento .....	195
<b>Figura 100:</b> Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización de ambos tipos de tratamiento, según el grado de artrosis .....	196
<b>Figura 101:</b> Evolución de la escala VAS tras la realización de ambos tipos de tipos de tratamiento.....	198
<b>Figura 102:</b> Evolución de la escala VAS tras la realización de ambos tipos de tratamiento, según el grado de artrosis.....	199
<b>Figura 103:</b> Evolución de los casos tratados unilateralmente con SVF (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III .....	202

- Figura 104:** Evolución de los casos tratados unilateralmente con AH (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III .....202
- Figura 105:** Evolución de los casos tratados unilateralmente con SVF (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV .....205
- Figura 106:** Evolución de los casos tratados unilateralmente con AH (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV .....205

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Musculatura flexora de la rodilla .....	41
<b>Tabla 2:</b> Musculatura extensora de la rodilla o cuádriceps femoral.....	41
<b>Tabla 3:</b> Principales etiologías correspondientes a los síntomas anatomoclínicos .....	53
<b>Tabla 4:</b> Crujidos y ruidos articulares.....	53
<b>Tabla 5:</b> Análisis estadístico básico del índice de Lequesne antes del tratamiento .....	112
<b>Tabla 6:</b> Análisis estadístico básico del cuestionario WOMAC antes del tratamiento .....	112
<b>Tabla 7:</b> Análisis estadístico básico del VAS antes del tratamiento.....	112
<b>Tabla 8:</b> Análisis estadístico básico del balance articular pasivo antes del tratamiento .....	113
<b>Tabla 9:</b> Análisis estadístico básico del balance articular activo antes del tratamiento .....	113
<b>Tabla 10:</b> Perfiles medios pre-tratamiento anabólico / catabólico del líquido sinovial de las rodillas afectada de gonartrosis, expresados en picogramos por mililitro (pg/ml).....	119
<b>Tabla 11:</b> Parámetros descriptivos del BA pasivo.....	120
<b>Tabla 12:</b> Parámetros descriptivos del BA activo.....	121
<b>Tabla 13:</b> Test de distribución normal para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final.....	122
<b>Tabla 14:</b> Contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final.....	123
<b>Tabla 15:</b> Contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis .....	124
<b>Tabla 16:</b> Contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad .....	128
<b>Tabla 17:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final .....	130
<b>Tabla 18:</b> Estadísticos descriptivos del índice de Lequesne inicial y final.....	132
<b>Tabla 19:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del índice de Lequesne.....	133

<b>Tabla 20:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis. ....	134
<b>Tabla 21:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad. ....	136
<b>Tabla 22:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el índice de Lequesne, inicial y final.....	137
<b>Tabla 23:</b> Estadísticos descriptivos del cuestionario WOMAC inicial y final ....	138
<b>Tabla 24:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC. ....	139
<b>Tabla 25:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis.....	140
<b>Tabla 26:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.....	142
<b>Tabla 27:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el cuestionario WOMAC, inicial y final.....	143
<b>Tabla 28:</b> Resultados estadísticos descriptivos de la escala VAS inicial y final.	144
<b>Tabla 29:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala VAS.....	144
<b>Tabla 30:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis.....	145
<b>Tabla 31:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad. ....	147
<b>Tabla 32:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para la valoración en la escala VAS, inicial y final. ....	149
<b>Tabla 33:</b> Estadísticos descriptivos del dolor valorados mediante las tres escalas usadas, VAS, WOMAC y Lequesne, iniciales y finales. ....	149
<b>Tabla 34:</b> Coeficientes de determinación de Pearson del dolor medido en las 3 escalas al inicio .....	150
<b>Tabla 35:</b> Coeficientes de determinación de Pearson del dolor medido en las 3 escalas a los 12 meses.....	151
<b>Tabla 36:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del dolor promedio valorado mediante las tres escalas usadas, VAS, WOMAC y Lequesne.....	151

<b>Tabla 37:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del dolor promedio medido en las 3 escalas, teniendo en cuenta el grado de artrosis. ....	153
<b>Tabla 38:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del dolor promedio, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad. ....	156
<b>Tabla 39:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el dolor promedio evaluado por las tres escalas inicial y final .....	157
<b>Tabla 40:</b> Estadísticos descriptivos de los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) y función (WOMAC), iniciales y finales. ....	158
<b>Tabla 41:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de los parámetro de perímetro de marcha (índice de Lequesne) y función (cuestionario WOMAC) tras la realización del tratamiento. ....	159
<b>Tabla 42:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) y función (WOMAC), teniendo en cuenta el grado de artrosis. ....	160
<b>Tabla 43:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) función (WOMAC) teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad. ....	165
<b>Tabla 44:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para los datos de perímetro de marcha y función, inicial y final. ....	167
<b>Tabla 45:</b> Estadísticos descriptivos de las AVD del índice de Lequesne inicial y final. ....	168
<b>Tabla 46:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del parámetro AVD del índice de Lequesne. ....	169
<b>Tabla 47:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala AVD, teniendo en cuenta el grado de artrosis. ....	170
<b>Tabla 48:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne), teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad. ....	173
<b>Tabla 49:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el parámetro AVD del índice de Lequesne. ....	174
<b>Tabla 50:</b> Estadísticos descriptivos del parámetro rigidez (WOMAC) inicial y final .....	175
<b>Tabla 51:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC. ....	175

<b>Tabla 52:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis. ....	176
<b>Tabla 53:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del parámetro rigidez (WOMAC), teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad. ....	179
<b>Tabla 54:</b> Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el parámetro rigidez del cuestionario WOMAC .....	180
<b>Tabla 55:</b> Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución ecográfica articular, según el grado de artrosis, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de SVF .....	181
<b>Tabla 56:</b> Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución ecográfica articular, según el grado de artrosis, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de AH.....	182
<b>Tabla 57:</b> Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución del análisis del perfil anabólico catabólico del líquido sinovial mediante test ELISA, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de SVF. ....	184
<b>Tabla 58:</b> Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución del análisis del perfil anabólico catabólico del líquido sinovial mediante test ELISA, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de AH. ....	185
<b>Tabla 59:</b> Índice de satisfacción CRES-4. ....	187
<b>Tabla 60:</b> Estadísticos descriptivos del índice de satisfacción. ....	188
<b>Tabla 61:</b> Estadísticos descriptivos del índice de satisfacción, según el grado de artrosis .....	188
<b>Tabla 62:</b> Estadísticos descriptivos del índice de satisfacción, según el grupo de edad y grado de artrosis.....	189
<b>Tabla 63:</b> Estadísticos descriptivos del índice de Lequesne inicial y final, en ambos grupos de tratamiento. ....	192
<b>Tabla 64:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, en ambos grupos de tratamiento.....	192
<b>Tabla 65:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis, en ambos grupos de tratamiento. ....	194

<b>Tabla 66:</b> Estadísticos descriptivos del cuestionario WOMAC inicial y final, en ambos grupos de tratamiento.....	195
<b>Tabla 67:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total del cuestionario WOMAC, en ambos grupos de tratamiento .....	195
<b>Tabla 68:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis.....	197
<b>Tabla 69:</b> Estadísticos descriptivos del la escala VAS inicial y final, en ambos grupos de tratamiento. ....	198
<b>Tabla 70:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total de la escala VAS, en ambos grupos de tratamiento .....	198
<b>Tabla 71:</b> Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis.....	200
<b>Tabla 72:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, WOMAC y VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis (III) y el grupo de edad.....	203
<b>Tabla 73:</b> Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, WOMAC y VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis (IV) y el grupo de edad.....	206

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1:</b> Índice de Lequesne.....	261
<b>Anexo 2:</b> Cuestionario WOMAC .....	263
<b>Anexo 3:</b> Escala analógica visual del dolor (EVA) .....	267
<b>Anexo 4:</b> Consentimiento informado .....	268
<b>Anexo 5:</b> Autorización AEMPS.....	276

# **I - INTRODUCCIÓN**



## I - INTRODUCCIÓN

### 1.1 ANTECEDENTES

Desde hace ya más de 50 años la terapia celular es empleada como tratamiento para determinadas enfermedades como hemopatías malignas, inmunodeficiencias y gran número de tumores sólidos.

En los últimos años, se ha producido un impulso notable en este campo, que ha dado lugar a una nueva rama de la medicina, llamada medicina regenerativa (1), poniendo de manifiesto el potencial terapéutico de las células madre adultas.

Existen diversos tipos de células madre. Por un lado, las células madre embrionarias (ESCs) son capaces de proliferar indefinidamente, pero presentan limitaciones desde el punto de vista ético. Además, su uso a nivel terapéutico queda restringido por la posible formación de teratomas, consecuencia de su alta tasa de proliferación. De esta forma, las células madre adultas, definidas clásicamente como células cuya capacidad de proliferación y diferenciación está más limitada que la de las ESCs, parecen la alternativa más segura y prometedora en el campo de la medicina regenerativa.

Se encuentran en muchos tejidos como: hematopoyético, sistema nervioso central, músculo esquelético, epidérmico, músculo cardíaco, hepático o adiposo (2).

Un tipo de células madre adultas son las células madre mesenquimales (MSCs). Las MSCs fueron las primeras células no hematopoyéticas que se aislaron de médula ósea. Son células multipotentes, que adquieren una morfología fibroblástica en cultivo. Se ha descrito que expresan algunos marcadores superficiales como CD44, CD90, CD105, CD73 y CD166, y que no expresan marcadores específicos de células hematopoyéticas como CD14, CD34 y CD45 (antígeno leucocitario común: LCA) (2). Sin embargo, todavía no existe un consenso acerca de un marcador específico de MSCs (3).

Estas células no expresan el antígeno leucocitario humano-II (MHC-II) en su superficie (4), por lo que la ausencia de MHC clase II MSC da la posibilidad de escapar al reconocimiento por los linfocitos T CD4 +. Además de ser negativo MHC

II, MSC no parecen expresar CD40, CD40L, CD80 o CD86 necesarias para la inducción de células efectoras.

Las células mesenquimales, además de médula ósea, pueden aislarse de otros tejidos adultos como tejido adiposo, sangre periférica, cordón umbilical y tejido sinovial. Derivan del mesodermo y, por tanto, son capaces de diferenciar hacia tejidos mesodérmicos como hueso o cartílago (2). La fuente habitual de obtención de MSCs ha sido siempre la médula ósea, sin embargo, dicha obtención requiere el uso de técnicas invasivas y el número de células que se aíslan no es muy alto. Por ello, se han buscado fuentes alternativas como el tejido adiposo o el líquido sinovial.

Dada su capacidad de diferenciación hacia células de linaje osteocondral, las MSCs pueden tener utilidad en enfermedades osteoarticulares como la artrosis.

El cartílago articular es un material biológico con propiedades biomecánicas específicas que dificultan su reemplazamiento (5). Además, en las articulaciones adultas tiene una capacidad de regeneración limitada de forma espontánea, lo que supone un factor de riesgo que acaba produciendo su degeneración. Uno de los métodos para la regeneración del cartílago es el trasplante de condrocitos autólogos (ACT), basado en la expansión *in vitro* de células obtenidas de pequeñas biopsias de cartílago (6). Sin embargo, cuando los condrocitos se cultivan, pierden marcadores específicos y al ser implantados, conducen a la formación de fibrocartílago. Esto supone una pérdida de las propiedades biológicas y mecánicas del tejido.

Por tanto, las células mesenquimales constituyen una prometedora alternativa en la terapia celular para regeneración condral en enfermedades osteoarticulares.

## 1.2 ANATOMÍA DE LA RODILLA

La rodilla es una articulación formada por tres huesos, el fémur, la tibia y la rótula. Esta estructura es muy importante para caminar o correr, soportando el peso del cuerpo al despegar y al caer durante los saltos. En este caso, la articulación tibiofemoral será la encargada de soportar la carga del cuerpo mientras que la otra

formada por la tibia y la rótula se encarga de dirigir la tracción ejercida por el músculo cuádriceps anteriormente a la tibia y evitar el desgaste del tendón (7, 8).

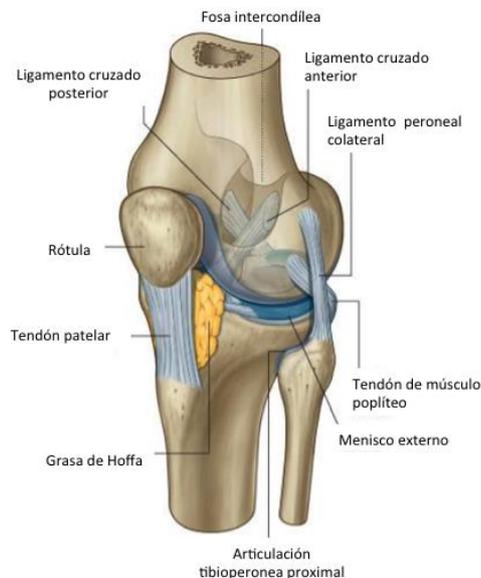


Fig. 1: Estructuras que conforman la articulación de la rodilla (7).

La mecánica de la rodilla es muy compleja porque, por un lado, debe tener una gran estabilidad en plena extensión para soportar el peso del cuerpo sobre una pequeña base y, por otro, debe estar dotada de una amplia movilidad necesaria en procesos tan esenciales como caminar, correr y orientar los pies en función de las alteraciones del suelo sobre el que nos encontramos (8). Cuando hablamos de la rodilla, debemos tener en cuenta que es una articulación biaxial y condilar en la que una superficie cóncava se desliza sobre otra convexa mediante dos ejes como si fuera una bisagra (8). Esta articulación tiene dos grados de movimiento: la flexión y la extensión, que permiten ajustar la distancia del cuerpo al suelo o lo que es lo mismo, aproximar o alejar el extremo del miembro a su raíz y aunque accesoriamente, un segundo grado por el cual es posible una rotación sobre el eje longitudinal pero sólo con la rodilla flexionada. Las superficies articulares que se encuentran en la rodilla son:

- Cóndilos femorales
- Superficie rotuliana femoral

-Cara articular de la rótula

-Meniscos

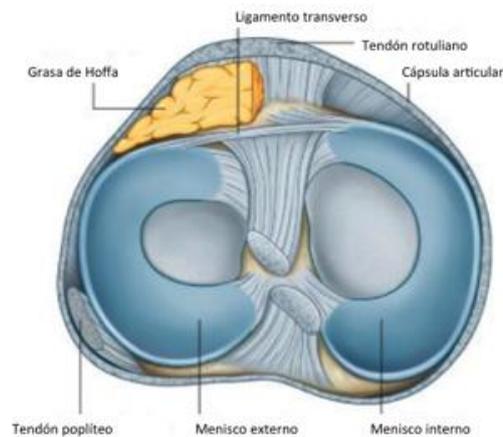
Un aspecto muy importante en el funcionamiento de esta compleja articulación es que gracias a su implicación en el soporte del cuerpo, presenta un mecanismo de bloqueo muy eficaz para ahorrar energía muscular utilizada para mantener la articulación extendida durante la posición de pie (7). A pesar de que dispone de un gran número de mecanismos que facilitan y ayudan a mantener la postura y a realizar los movimientos, no se puede ignorar la vulnerabilidad de esta articulación debido a los siguientes factores (9):

1) La flexión de la rodilla aumenta la inestabilidad ya que incrementa la exposición a las lesiones de los ligamentos y los meniscos.

2) La extensión de la rodilla aumenta la susceptibilidad a las fracturas articulares y a las rupturas de ligamentos.

En la articulación de la rodilla hay dos meniscos, uno interno o medial y otro lateral o externo. Se trata de un tejido fibrocartilaginoso móvil que se interpone entre los cóndilos femorales, la glenoide tibial y la rótula, cuya función principal es proporcionar estabilidad y actuar como tope en los movimientos que puedan comprometer la articulación (7, 10). En la parte delantera, cada menisco se fija a la rótula a través del ligamento meniscorrotuliano y a menudo estos dos ligamentos se unen por el ligamento transverso. La parte periférica de los meniscos, recubierta de líquido sinovial, recibe vasos que penetran hasta una profundidad variable (10-30%). Además, los cuernos están mejor vascularizados que el cuerpo. Esta misma distribución se observa con relación a la presencia de fibras nerviosas, encontrándose tanto receptores encapsulados como terminaciones nerviosas libres. Estas circunstancias hacen que los meniscos tengan una importante función sensorial, especialmente en sus cuernos e inserciones tibiales, proporcionando abundante información propioceptiva relacionada con la posición articular. En la zona de inserción capsular la estructura del menisco muestra abundantes fibroblastos, pero en la propia sustancia del menisco estas células son raras. Los condrocitos encontrados se parecen a los del cartílago articular (10, 11). Obsérvese también que estos dos elementos mejoran la congruencia entre los cóndilos femoral y tibial durante el movimiento articular, en el que dicha superficie articular varía

según la posición de la rodilla, permaneciendo pequeña y curvada en la flexión, y ancha y plana en la extensión (7, 12).



*Fig. 2: Vista superior de la sección axial del menisco (7).*

La cápsula articular es estructuralmente delgada, y está incluso ausente en ciertos lugares y extraordinariamente reforzada en otros. Falta en la cara posterior del tendón del cuádriceps, donde se encuentra la bolsa serosa subcuadrípital, que comunica ampliamente con la cavidad articular. Distalmente a dicho tendón la cápsula presenta un gran agujero que se ajusta a la circunferencia de la rótula, y, más distalmente aún, entre ésta y la tuberosidad anterior de la tibia, a los bordes del ligamento rotuliano. Por detrás de la articulación, la cápsula está muy engrosada en cada cóndilo femoral, formando las cáscaras condíleas, siendo más débil entre ambas, aunque está reforzada por los ligamentos poplíteos oblicuo y arqueado y, caudal a ellos, por el músculo poplíteo. La inserción femoral de la cápsula pasa entre el borde periférico del cartílago articular y la superficie, áspera y rugosa, de los epicóndilos, y en la tibia se fija periféricamente al borde del cartílago de las carillas glenoideas. Aparte de las inserciones óseas, la cápsula se fija en el borde periférico de ambos meniscos y en la cara profunda del ligamento colateral interno, que salta desde el epicóndilo interno hasta la tuberosidad interna de la tibia. Por contra, el ligamento colateral externo, en su trayecto entre el

epicóndilo externo y la apófisis estiloides del peroné, no se adhiere a la cápsula articular (7). Los ligamentos cruzados, anterior y posterior, ocupan gran parte de la fosa intercondílea, donde se cruzan en su trayecto oblicuo entre sus inserciones tibiales y femorales. El ligamento cruzado anterior asciende desde la superficie pre-espinal hacia atrás y afuera, hasta la cara axial del cóndilo externo, mientras que el ligamento cruzado posterior lo hace desde la superficie retro-espinal, hacia adelante y adentro, hasta la cara axial del cóndilo interno. Ambos se encuentran en el centro de la articulación, rodeados por delante y por los lados por un pliegue de la membrana sinovial que se invagina desde la pared posterior de la cápsula (58). La rótula está fija a la cápsula articular por su circunferencia y tanto el tendón del cuádriceps como el ligamento rotuliano, que la fijan proximal y distalmente, se consideran como las dos partes de un sistema ligamentoso en cuyo seno se ha desarrollado la rótula como un hueso sesamoideo. Además, lateralmente, parten de la rótula dos expansiones triangulares, las aletas rotulianas, que, a modo de refuerzos de la propia cápsula, la unen a ambos epicóndilos y a los ligamentos meniscorrotulianos. La membrana sinovial tapiza la cara profunda de la cápsula, la parte vecina de los meniscos y los elementos que se encuentran incluidos dentro de la articulación. Así, además del pliegue que rodea a los ligamentos cruzados y separa por detrás los dos compartimientos femorotibiales, existe otro pliegue por delante que rodea al paquete adiposo infrarrotuliano o grasa de Hoffa. Éste se prolonga hacia atrás, con el nombre de ligamento adiposo, hasta la fosa intercondílea y hacia delante forma dos pliegues que ascienden a lo largo de los bordes laterales de la rótula y reciben el nombre de ligamentos alares. Habitualmente, este conjunto adiposo-sinovial no forma un tabique completo entre las mitades lateral y medial de la articulación, sino que éstas pueden comunicarse por encima y por debajo de dicho paquete. Desde un punto de vista mecánico, estas masas adiposas se comportan como estructuras de relleno que se adaptan al aumento o disminución de los espacios que se crean en las distintas posiciones articulares, siendo absorbidas al interior de la articulación durante la extensión y expulsadas durante la flexión, situación en la que hacen relieve y se pueden palpar a los lados de la rótula. Tres fondos de saco presenta constantemente la membrana sinovial; los externo e interno se prolongan hacia atrás, profundamente a las aletas rotulianas y el otro, el medio, asciende para comunicar con la gran bolsa serosa sub-cuadricipital. Otras bolsas serosas se desarrollan entre

los huesos de la articulación de la rodilla y los numerosos ligamentos, tendones y músculos que la rodean. Su tamaño varía desde una gran bolsa serosa subcutánea pre-rotuliana, territorio frecuente de instauración de bursitis, hasta pequeñas bolsas ubicadas entre planos más profundos. Normalmente estas pequeñas bolsas no suelen comunicar con la cavidad articular, aunque, en ciertos casos, la bolsa situada entre el semimembranoso y el gemelo interno lo hace, pudiendo ampliarse y originar una masa fluctuante o quiste de Baker (7, 14).

Los músculos son los motores que hacen posible los movimientos de flexión y extensión de la rodilla en el plano sagital. Se dividen en función de la función que desempeñan, en musculatura flexora y extensora (15).

*Tabla 1: Musculatura flexora de la rodilla (16, 17).*

Músculo	Origen	Inserción
<b>Bíceps femoral</b>	Cabeza larga: tuberosidad del isquion Cabeza corta: línea áspera y lateral del cóndilo femoral	Cara externa del peroné y cóndilo lateral tibial
<b>Semitendinoso</b>	Tuberosidad del isquion	Área medial del eje tibial
<b>Semimembranoso</b>	Cuadrante lateral superior de la tuberosidad del isquion	Cóndilo medial tibial y cóndilo lateral femoral

*Tabla 2: Musculatura extensora de la rodilla o cuádriceps femoral (16, 17).*

Músculo	Origen	Inserción
<b>Recto femoral</b>	Espina iliaca antero inferior y parte posterior del acetábulo	Base de la rótula
<b>Crural</b>	Cara antero externa del fémur, en sus dos tercios superiores	Base de la rótula
<b>Vasto lateral</b>	Línea áspera, trocánter mayor y línea intertrocantérea del fémur	Cara externa de la rótula
<b>Vasto medial</b>	Línea áspera y línea intertrocantérea del fémur	Cara interna de la rótula



Fig 3: Musculatura extensora de la rodilla (16, 17).



Fig 4: Musculatura flexora de la rodilla (16, 17).

El riego sanguíneo de la rodilla proviene fundamentalmente de tres arterias, la arteria femoral, la arteria poplítea y la arteria tibial anterior. De estos troncos principales surgen otros más pequeños que forman un círculo alrededor de la articulación llamado círculo anastomótico de la rodilla, del cual surgen a su vez otras ramas secundarias que proporcionan sangre a las diferentes estructuras, siendo las ramas más importantes las siguientes:

- Arteria genicular superior medial, rama de la arteria poplítea.
- Arteria genicular superior lateral, rama de la arteria poplítea.
- Arteria genicular inferior medial, rama de la arteria poplítea.

- Arteria genicular inferior lateral, rama de la arteria poplítea.
- Arteria genicular descendente, rama de la arteria femoral.
- Arteria recurrente tibial anterior, rama de la arteria tibial anterior.

El retorno venoso tiene lugar fundamentalmente a través de la vena poplítea que pasa por el hueco poplíteo paralela a la arteria del mismo nombre y desemboca en la vena femoral.

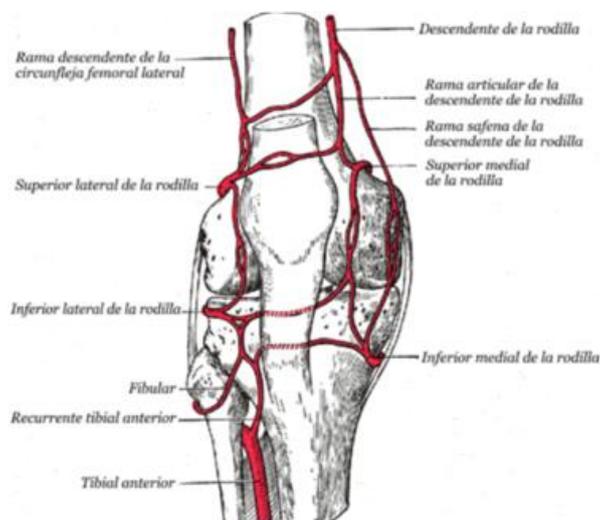


Fig 5: Anatomía vascular de la rodilla (18).

La inervación de la articulación de la rodilla se estructura en cuatro partes. Cada una de ellas será inervada por las ramas de los nervios que se mencionan a continuación (18):

- Medialmente: a través de los nervios obturador y safeno.
- Anteriormente: a través del nervio femoral.
- Posteriormente: a través del nervio tibial.
- Lateralmente: a través del nervio peroneo común.

Respecto a la biomecánica de la rodilla, se trata de una articulación con muy compleja, ya que por un lado debe tener una gran estabilidad en plena extensión para sostener la carga de todo el cuerpo en una pequeña zona teniendo en cuenta la longitud de los brazos de palanca, y por otro lado, debe estar dotada de la

movilidad necesaria para caminar, correr y una orientación ideal de los pies en función de las variaciones del terreno (8, 9). Por ello debemos estudiar la biomecánica de la rodilla tanto en situación dinámica como estática para comprender su movilidad articular (19):

1) Estática:

- Apoyo bipodal: durante la bipedestación, el peso soportado por ambas rodillas es proporcional al segmento del cuerpo que está por encima de ellas (muslo, pelvis, tronco, cabeza y extremidades superiores), lo que representa casi el 86% de la carga total, situándose el centro de gravedad en esta etapa a nivel de L3 (9, 19).

- Soporte monopodal: En esta situación, la carga soportada por la rodilla es la misma que durante el apoyo bipodal más el peso de la extremidad contralateral. Aquí el centro de gravedad se sitúa entre L4 y L5 (9, 19).

2) Dinámico:

- En extensión: el más importante es el músculo cuádriceps, cuya función principal es extender la rodilla y controlar los movimientos de flexión pasivos. Al ser anterior, evita el desplazamiento posterior de la tibia con el ligamento cruzado posterior. El equilibrio entre el vasto medial, el recto femoral y el vasto lateral del cuádriceps, permite estabilizar la rótula en la tróclea femoral (9). La contracción de estos músculos tensará la cápsula, y las fibras que los unen a los meniscos les permiten avanzar durante la extensión. Gracias a esto, se evitan los movimientos anormales entre el fémur y la tibia (19).

- En flexión: sartorio, semitendinoso y semimembranoso son los principales flexores de la rodilla. Además, actúan como rotadores internos de la tibia, cuya eficacia aumenta cuando la flexión progresa de 0° a 90°, atendiendo dinámicamente a los elementos medulares y al ligamento cruzado anterior, para oponerse a la rotación externa y al desplazamiento anterior de la tibia (9, 19).

### 1.3 HISTOLOGÍA DEL CARTÍLAGO

#### 1.3.1 La matriz extracelular del cartílago

La matriz extracelular del cartílago está compuesto en un 70% por agua. Esto es lo que le da al cartílago su deformabilidad. También consiste en varios tipos de colágeno, principalmente colágeno tipo II (20). Además, como en todos los tejidos conectivos, hay proteoglicanos, principalmente agreganos. A través de las proteínas portadoras, las cadenas largas de glicosaminoglicanos (condroitin sulfato y queratán sulfato) se acoplarán a los proteoglicanos. Su polaridad y su carácter hidrófilo hacen que atraigan el agua hacia ellos. Estas propiedades particulares son responsables de la elasticidad y el contenido de agua del cartílago. Por otro lado, estos proteoglicanos están conectados a cadenas muy largas de ácido hialurónico para formar polímeros de grandes pesos moleculares (21, 22).

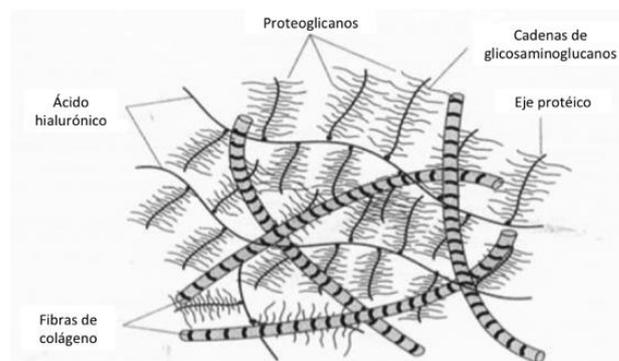


Fig. 6: Composición de la matriz extracelular (22).

La renovación de los elementos de la matriz extracelular, y por extensión del cartílago, es extremadamente lenta. Son varios años para los glicosaminoglicanos y casi no existe renovación en el caso de las fibras de colágeno (23).

### 1.3.2 Condrocitos

Los condrocitos son el único tipo de célula presente en la matriz extracelular. Están confinados dentro de unas cavidades denominadas condroplastos. Los condrocitos son células fisiológicamente inactivas. Sin embargo, tienen muchos receptores superficiales que les permitirán ser sensibles a las variaciones físicas y químicas de su entorno. Así, al activar su maquinaria celular interna, regularán la síntesis y degradación de todos los componentes de la matriz extracelular, en función de las diferentes tensiones que experimentan (8).

### 1.3.3 Fisiología y nutrición

El cartílago es un tejido que no está vascularizado ni innervado, es decir, totalmente desprovisto de vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Su nutrición se obtiene por nutrientes de bajo peso molecular procedentes del líquido sinovial (21, 23). Su difusión a través de la matriz extracelular está gobernada por las presiones cíclicas sobre el tejido.

### 1.3.4 Estudio microscópico del cartílago

Hay 4 áreas en la estructura del tejido cartilaginoso (20):

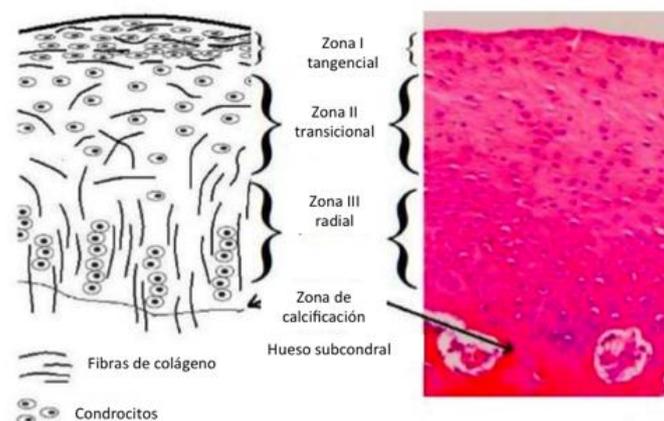


Fig. 7: Organización estructural del cartílago articular desde la capa superficial hasta la capa profunda (20).

- Una capa superficial: Las fibras de colágeno tipo II son paralelas a la superficie y están orientadas en la dirección del movimiento de la articulación. Es una zona delgada donde los condrocitos son aplanados y bajos en proteoglicanos de alto peso molecular.

- Una capa media: las fibras de colágeno están entrelazadas. La alta concentración de proteoglicanos confiere a esta zona un alto espesor. Los condrocitos, con más espacio, toman una forma redondeada.

- Una capa profunda: las fibras de colágeno están orientadas perpendicularmente a la superficie articular. Los condrocitos, alineados, están rodeados por un halo fibroso, los condroplastos, que permiten protegerlos de las presiones externas.

- Una capa basal: Es un área calcificada separada de la capa profunda por una línea de calcificación o marca de marea. Los condrocitos permanecen alineados. Entre esta capa basal y el hueso subcondral, las irregularidades permiten que el cartílago se fije en la placa ósea.

#### 1.4 FISIOPATOLOGÍA DE LA ARTROSIS

Reducida durante mucho tiempo a una enfermedad del cartílago, la osteoartritis debe considerarse, sin embargo, como una enfermedad de la articulación en su conjunto. Su compleja fisiopatología involucra a muchos actores y puede resumirse en tres pasos (24).



Fig.8: Fisiopatología de la artrosis (20).

##### 1.4.1 Fase inicial

La sobrecarga mecánica sobre el cartílago, provoca rupturas de fibras de colágeno, desorganizando la matriz extracelular. Sensible a esta alteración de la homeostasis, la maquinaria celular interna del condrocito se activará por la acción de determinados factores de crecimiento, aumentando la síntesis de proteoglicanos

lo que llevará a la hiperhidratación del cartílago. Este último adquirirá entonces un aspecto edematoso. A nivel óseo subcondral, esta fase de reacción dará lugar al desarrollo de pequeños espolones óseos, los osteofitos, en la superficie ósea.

#### 1.4.2 Hiperactividad catabólica

En esta etapa, los condrocitos adquirirán un fenotipo procatabólico. Esto resultará en una producción significativa de factores catabólicos capaces de degradar la matriz del cartílago, y por otro lado, en el establecimiento de una cadena proinflamatoria, con activación de receptores tipo Toll por reconocimiento de patrones de daño molecular propio o DAMPS.

Por un lado, un aumento de las enzimas proteolíticas que se pueden clasificar en dos grupos:

- Metaloproteinasas (MMP). En particular, están implicados en la degradación del colágeno tipo II (colagenasas).
- Agrecanasas (ADAMTS), que son las enzimas que degradan los agregados.

Por otro lado, hay un aumento de los factores pro-inflamatorios. Este es el caso de la interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), que se encuentra abundantemente en el líquido sinovial de los pacientes con artrosis. Actuará como factor regulador para la transcripción de los genes que codifican los mediadores de la inflamación y la degradación de la matriz, como la inducible NO sintetasa (iNOS), la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la prostaglandina microsómica E sintetasa-1 (mPGES-1). La alta acumulación de óxido nítrico a través del iNOS estimula la degradación enzimática de los componentes de la matriz y reduce su síntesis. Además, la COX-2 y mPGES-1 participan en la síntesis de las prostaglandinas E2 (PGE2), el principal mediador del dolor y la inflamación de la articulación.

Además, los condrocitos se agrandan y expresan moléculas específicas de esta fase de hiperactividad de los condrocitos, como el colágeno tipo X y el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), normalmente ausente del cartílago normal. Estos últimos participan en la degradación de la matriz extracelular mediante la modulación de la expresión de las enzimas proteolíticas.

Finalmente, se inhibirá la síntesis de los componentes endógenos de la matriz extracelular. Este es el caso del colágeno tipo II, que disminuirá a expensas de los

colágenos atípicos, como el colágeno tipo I, cuyas propiedades mecánicas y estructurales están menos adaptadas para resistir las presiones sufridas por el cartílago.

### **1.4.3 Apoptosis de los condrocitos**

En condiciones normales, los condrocitos se multiplican y agregan en las capas superiores del cartílago en grupos celulares, donde morían por apoptosis. En la artrosis, este fenómeno se extiende a las capas profundas del cartílago y conduce a su destrucción, hasta el punto de exponer el hueso subcondral (ver figura 8).

## **1.5 FACTORES DE RIESGO DE GONARTROSIS**

Considerada durante mucho tiempo como una afección exclusivamente relacionada con el envejecimiento, la gonartrosis es una patología que en realidad incluye un conjunto de factores de riesgo, que influyen decisivamente en el desarrollo y progresión de la misma. Aunque algunos no pueden controlarse, otros pueden prevenirse mediante un buen conocimiento de la enfermedad (24, 25).

### **1.5.1 Factores de riesgo que no pueden modificarse**

- Edad. La osteoartritis está obviamente correlacionada con la edad; cuanto mayor es la edad de los pacientes, mayor es el desgaste del cartílago, lo que conduce inevitablemente a un aumento de la prevalencia de la gonartrosis en los ancianos (26).

- El sexo. Las mujeres sufren una prevalencia mayor que los hombres, especialmente después de la menopausia. De hecho, el tejido del cartílago es sensible a los estrógenos y una disminución en su concentración conduce a una aceleración de la degradación de la matriz del cartílago. Sin embargo, la efectividad de la terapia de reemplazo hormonal sigue siendo polémica (26, 27).

- El componente hereditario de la enfermedad. Los estudios familiares han establecido claramente la influencia genética de la gonartrosis, particularmente en gemelos univitelinos. Demostraron que si uno de los dos individuos muestra

signos de gonartrosis, el otro gemelo tiene el doble de probabilidades de presentar los mismos síntomas que su hermano (26, 28).

- Eje de los miembros inferiores. En algunas personas, la gonartrosis puede ser una cuestión de morfología. Se ha demostrado que el estrés mecánico es mayor en las personas con genu varo o valgo que en las personas con alineación correcta cadera-rodilla-tobillo (26).

### **1.5.2 Factores de riesgo modificables**

- Sobrepeso y obesidad. Una verdadera epidemia mundial, ahora conocemos el vínculo entre el aumento de peso y muchos problemas de salud. La gonartrosis no es una excepción. El exceso de peso aumentará la presión ejercida sobre la articulación y causará un esfuerzo mecánico que con el tiempo llevará al desgaste de los cartílagos de la articulación. De hecho, el riesgo de desarrollar gonartrosis se multiplica por 4 en las mujeres y por 5 en los hombres obesos y aumenta proporcionalmente con el IMC (Índice de Masa Corporal). Este riesgo también es mayor en otras localizaciones de artrosis, como cadera y manos (29). Pero no sólo es una cuestión mecánica, sino que el exceso de grasa, también representa un problema para el cartílago a nivel metabólico. El tejido adiposo secreta proteínas, adipocinas, que actúan directamente sobre el cartílago y su entorno. Entre estas adipocinas se encuentran la adiponectina, la leptina, la vistafina y la resistina, que actúan sobre los condrocitos sintetizando mediadores pro-inflamatorios (IL-6, IL-8, PGE2) y enzimas proteolíticas como las metaloproteasas (MMP y ADAMTS) capaces de degradar la matriz cartilaginosa. Hay un aumento significativo en el nivel de ciertas adipocinas en pacientes con gonartrosis y una correlación directa entre sus niveles séricos y las lesiones artrósicas observadas en radiología (30). Aunque el estudio de las adipocinas solas no es un criterio exclusivo para el riesgo y el grado de artrosis en pacientes con sobrepeso, si que explican en parte la relación entre la artrosis y la obesidad y pueden representar futuras dianas terapéuticas en su tratamiento. Por último, cabe recordar que el mejor tratamiento actual del sobrepeso y la obesidad se basa en la aplicación de estrictas normas higiénico-dietéticas y en una buena educación nutricional desde una edad temprana.

- Actividad física. Está claramente establecido que la actividad física regular y moderada es beneficiosa en el tratamiento de la gonartrosis, sobre todo en la inicial y moderada. Permite un aumento significativo de la movilidad articular, fortalece los músculos estabilizadores alrededor de la articulación y regula el metabolismo del tejido cartilaginoso, permitiendo así una regresión de la sintomatología dolorosa y la mejora de la calidad de vida del paciente (31). Sin embargo, en ocasiones es la práctica deportiva la que está en el origen de la gonartrosis; por ejemplo, una lesión o traumatismo de una rodilla, especialmente cuando afecta al menisco o a los ligamentos cruzados, aumenta significativamente la degeneración del cartílago y del hueso subcondral (32, 33).

- Profesión. Se ha comprobado que una actividad profesional que somete a las articulaciones a un esfuerzo excesivo puede provocar microtraumatismos que acaben provocando gonartrosis, especialmente cuando esta actividad implica movimientos de flexión de rodillas repetitiva o mantenida. Se estima que entre el 5% y el 20% de la artrosis de rodilla se debe al trabajo extenuante (34). De ahí la importancia de desarrollar herramientas de prevención eficaces para mejorar la ergonomía de los puestos de trabajo implicados.

#### 1.6 EPIDEMIOLOGÍA E IMPACTO SOCIOECONÓMICO

El tipo de artrosis más frecuente y prevalente es la gonartrosis. En las consultas de reumatología, la GN representa la consulta de mayor prevalencia, seguida de los reumatismos de partes blandas, siendo una de las causas más frecuentes de invalidez permanente (35) al menos de índole laboral. Debido al envejecimiento de la población y a su alta prevalencia, la artrosis se puede considerar como un verdadero problema de salud pública. Así, algunos estudios cifran esta prevalencia hasta en un 30% en los mayores de 65 años, siendo casi el doble en mujeres que en hombres (36). Igualmente, genera un gran consumo de recursos en cuanto a costes directos (médicos y no médicos), indirectos (derivados de la incapacidad laboral) y los intangibles o derivados de la pérdida de la capacidad funcional, física, mental y de calidad de vida. Se estima que la prevalencia de la artrosis en España, en todas las articulaciones combinadas, es de casi el 20% de la población general. Como tal, es la enfermedad reumática más común y una de las principales causas de discapacidad. Se estima que son más de

10 millones de españoles aquejados de algún tipo de artrosis, que consumen recursos sanitarios.

El coste anual de la artrosis de rodilla y de cadera en España es de 4.738 millones de euros, de los cuales, el 46 por ciento corresponde a gastos asistenciales, el 22 por ciento a bajas laborales, el 13 por ciento a ingresos hospitalarios, el 7 por ciento a pruebas diagnósticas y el 5 por ciento a fármacos. Este coste equivale a más o menos el 5% del producto interior bruto español. Los datos de la Sociedad Española de Reumatología muestran que son Andalucía, Cataluña y Madrid las comunidades autónomas con más población afectada por artrosis de rodilla, mano y columna (con un 2,99% de población afectada, 2,57% y 2,17%, respectivamente). Les siguen: Comunidad Valenciana (1,7%), Galicia (1,1%), Castilla y León (1%), País Vasco (0,85%), Canarias (0,72%), Castilla-La Mancha (0,71%), Aragón y Murcia (0,48%), Asturias y Extremadura (0,43%), Baleares (0,35%), Cantabria y Navarra (0,22%), La Rioja (0,11%) y Ceuta y Melilla (0,03%) (37).

Si estimamos por separado el coste de la gonartrosis tratada con recambio ortoprotésico (PTR), se estima que durante el primer año la rodilla protésica presenta un coste medio de unos 10.000€, pasando este coste al segundo año y sucesivos a aproximadamente unos 6.000€, lo que demuestra que el reemplazo protésico de la rodilla artrósica, tampoco es la panacea desde el punto de vista estrictamente económico.

## 1.7 CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

### 1.7.1 Valoración clínica y diagnóstico

El diagnóstico de gonartrosis se basa, en primer lugar, en la historia clínica, con un dolor de características mecánicas, de diferente localización según el compartimiento afectado (ver Tablas 3 y 4). Se deben precisar las circunstancias que desencadenan la sintomatología (marcha, subidas o bajadas, escaleras, dolor tras una posición mantenida, chasquidos, etc...) y buscar signos asociados (derrame articular, seudobloqueos dolorosos...). Son importantes los antecedentes traumáticos (fracturas articulares y lesiones ligamentosas o meniscales), profesionales, deportivos, y la obesidad, ya que pueden orientarnos hacia la artrosis.

Tabla 3: Principales etiologías correspondientes a los síntomas anatómo-clínicos.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Femorotibial y epifisario</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Artrosis</li> <li>-Osteonecrosis u osteocondritis</li> <li>-Fractura por estrés</li> </ul> </li> <li>• <b>Femoropatelar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Artrosis</li> <li>-Inestabilidad rotuliana</li> <li>-Síndrome doloroso anterior</li> <li>-Plica sinovial</li> </ul> </li> <li>• <b>Meniscal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Degenerativa</li> <li>-Quiste meniscal</li> <li>-Menisco discoideo</li> </ul> </li> <li>• <b>Sinovial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Infección</li> <li>-Reumatismo</li> <li>-Lesión por microcristales</li> <li>-Sinovitis vellonodular pigmentada</li> </ul> </li> </ul>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 4: Crujidos y ruidos articulares.

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Capsulotendinosos</b> El salto de tendones y de bandas capsulares sobre exostosis o irregularidades de la rodilla se manifiesta por un crujido localizado en la zona correspondiente</li> <li>• <b>Artrósicos</b> Se trata de roces y finas crepitaciones múltiples y difíciles de reconocer. No tienen un comportamiento específico.</li> <li>• <b>ostecondríticos</b> El sequestro que no está todavía desprendido da lugar a ruidos y chasquidos como latigazos</li> <li>• <b>Femororrotulianos</b> La movilización superoinferior y transversal de la rótula señala ya su origen por el signo del cepillo y del balanceo, pero su característica principal es la de aumentar la cualidad sonora y dolorosa en los movimientos contrarresistencia.</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Debe valorarse siempre la alineación del miembro inferior, que puede hacerse simplemente por inspección visual. En condiciones normales, la alineación del miembro inferior permite que la carga que pasa a través de la rodilla se distribuya equilibradamente entre ambos cóndilos y los platillos tibiales correspondientes. Esta correcta alineación del miembro inferior puede observarse en el paciente que, al mismo tiempo que junta sus tobillos, junta también sus rodillas. Existen dos situaciones, en el plano frontal de la rodilla, en que el eje mecánico está desplazado: el genu varo y el genu valgo.

En el genu varo, el aspecto del paciente es característico. Al juntar sus tobillos, las rodillas permanecen separadas (piernas arqueadas o de jinete). En estos casos el eje mecánico se desplaza medialmente dependiendo del grado de la deformidad. Al contrario, en el genu valgo, al juntar el paciente sus rodillas, los tobillos permanecen separados. En estos casos el eje mecánico se desplaza lateralmente. La variación del eje mecánico origina una mala repartición de la presión entre ambos compartimientos, de manera que se produce la sobrecarga de uno y la descarga del otro. La sobrecarga origina una degeneración meniscal y cartilaginosa y evoluciona hacia la artrosis unicompartimental. La orientación diagnóstica que suministran la clínica y la presencia de la deformidad debe complementarse con un estudio del eje mecánico mediante la práctica de una telerradiometría que nos permite medir el grado exacto de la desviación.

A continuación, deberá valorarse la movilidad activa y pasiva de la rodilla. Es frecuente hallar una disminución del arco de movilidad con relación a la flexión, que no alcanza los 130° normales. No es infrecuente constatar también la limitación de la extensión, en sus últimos grados, lo que origina una situación de genu flexo que dificulta la correcta deambulación. En la gonartrosis suele coincidir la limitación activa y la pasiva de la movilidad articular.

Asimismo, la movilización articular provoca una serie de crujidos que traducen el desgaste cartilaginoso, la presencia de meniscos degenerados e incluso la existencia de condromas articulares secundarios a la artrosis (ver tabla 4).

Por otro lado debe explorarse el trofismo del cuádriceps y la posible presencia de derrame articular. La artrosis evoluciona con episodios de derrame articular que suelen resolverse espontáneamente al cabo de algunos días. El derrame suele ser de presentación brusca y está situado en el fondo de saco cuadrícipital, que representa el gran reservorio de líquido sinovial de la rodilla. Puede existir dolor añadido, que suele ser continuo y depende fundamentalmente de la tensión del derrame existente. El signo fundamental de la existencia de una colección líquida articular es la presencia del choque rotuliano, que se explora con la rodilla en extensión, presionando con una mano el fondo de saco cuadrícipital, para lograr una acumulación de líquido distalmente y, después, empujar la rótula contra la tróclea femoral. En caso de existir un derrame importante, se percibirá la sensación de choque de la rótula contra el fémur.

En la articulación femorotibial deben explorarse los puntos dolorosos, que suelen corresponder a las interlíneas y, en ocasiones, pueden palparse los osteofitos del platillo tibial subcutáneamente, que resultan dolorosos. Dichos osteofitos son pequeñas protuberancias óseas desarrolladas por el hueso subcondral para tratar de compensar el déficit de cartílago (8).

En la exploración de la gonartrosis debemos incluir siempre las maniobras exploratorias principales de la posible implicación de la rótula en dicho proceso artrósico. Principalmente estas maniobras son el signo del cepillo, el signo de Zohlen, el signo del balanceo y la palpación de las facetas rotulianas.

Por último, siempre debe explorarse la estabilidad ligamentosa en extensión de la rodilla artrósica, con el fin de detectar los posibles bostezos que indique una o varias inestabilidades ligamentosas.

## **1.7.2 Diagnóstico complementario por imagen**

### *1.7.2.1 Radiografía*

La radiografía estándar es el examen de referencia para el diagnóstico de la gonartrosis. Además de ser un examen de fácil acceso y bajo costo, destaca elementos patognomónicos como el pinzamiento articular, existencia de geodas o la presencia de osteofitos. Aunque transparente a la imagen, la disminución del grosor del cartílago se observa fácilmente y dará lugar a la aproximación de las dos superficies óseas opuestas (26).

El estudio radiológico no debe servir más que para confirmar las sospechas clínicas. En primer lugar, debemos contar con unas proyecciones anteroposteriores de la rodilla en carga y en flexión a 30°. Para la objetivación de las desviaciones axiales en genu varo o en genu valgo, precisaremos una telemetría de ambas extremidades. El estudio específico de la articulación femoropatelar se realiza con las proyecciones axiales a 30, 60 y 90° para comprobar todo el recorrido de dicha articulación y poder valorar las variaciones y la estabilidad rotulianas, así como determinar cuál de las dos facetas rotulianas está más afectada. Radiológicamente, la artrosis de los diferentes compartimientos

de la rodilla presenta los mismos signos que en las otras localizaciones: adelgazamiento de la interlínea articular, presencia de osteófitos, y esclerosis y quistes subcondral. En los casos de condrocalcinosis asociada se podrán objetivar las calcificaciones meniscales.

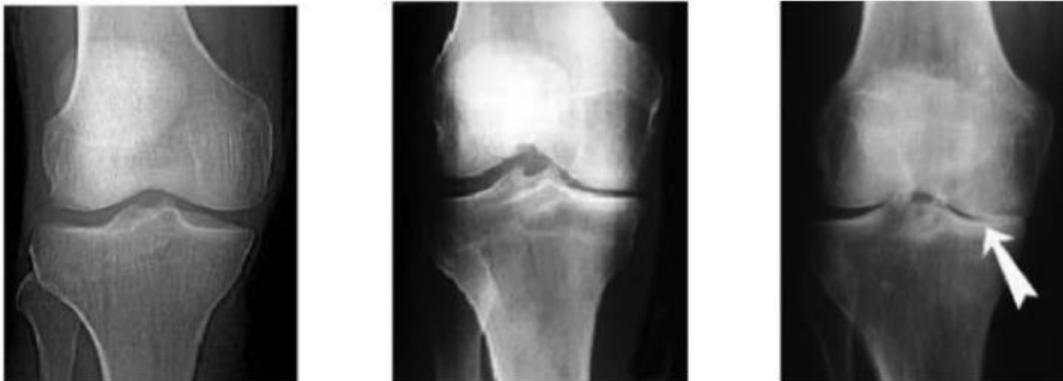


Fig. 9: Evolución radiológica de la gonartrosis (39).

Para clasificar el grado de artrosis radiológica, se usa la clasificación de Kellgren-Lawrence, que establece una clasificación de 5 grados según los hallazgos radiológicos:

- Grado 0: normal
- Grado I: Dudoso
  - \* Estrechamiento del espacio articular
  - \* Posible osteofitosis
- Grado II: Leve
  - \* Posible estrechamiento del espacio articular
  - \* Osteofitos
- Grado III:
  - \* Estrechamiento del espacio articular
  - \* Osteofitosis moderada múltiple
  - \* Leve esclerosis
  - \* Posible deformidad de los extremos de los huesos
- Grado IV:

- \* Marcado estrechamiento del espacio articular
- \* Abundante osteofitosis
- \* Esclerosis grave
- \* Deformidad de los extremos de los huesos

#### 1.7.2.2 Resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN), además de observar las estructuras óseas, nos permite ver la articulación en su conjunto. La resonancia magnética puede realizarse en algunos casos de osteoartritis pre-radiográfica, es decir, cuando el paciente no presenta signos claros en la imagen pero sufre de un cuadro clínico que sugiere la presencia de gonartrosis. Excepcionalmente, se puede realizar un artro-escaner para identificar pequeñas lesiones focales, lesiones limitadas a áreas específicas del cartílago.

Por otro lado, la RMN se puede utilizar en un paciente cuya osteoartritis es conocida y cuya tasa de dolor o intensidad se altera repentinamente. Se pueden observar fisuras óseas, lesiones osteocondríticas, derrames intra o extra articulares.

Finalmente, la RMN puede ser un predictor de la progresión de la gonartrosis, ya que, cuanto mayor es el compromiso extra cartilaginoso (edema óseo, compromiso del menisco, remodelación ósea subcondral), más rápida será la progresión de la gonartrosis (40). Con los últimos modelos de máquinas de RMN de 3 Teslas, equipadas con un software de T2-Mapping, pueden estudiarse la calidad y espesor de los diferentes cartílagos de la rodilla.

Con la ecografía, puede confirmarse la existencia de un derrame articular, se utiliza principalmente para guiar los procedimientos invasivos, como las punciones y las infiltraciones (41). Pero también, siguiendo el protocolo definido por Grassi et al., puede realizarse un estudio ecográfico de valoración de la gonartrosis (42).

## 1.8 TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS

### 1.8.1 Objetivo: mejorar la calidad de vida y reducir los costes de salud pública

La gonartrosis es una de las principales causas de discapacidad. Conduce a discapacidades funcionales significativas debido al dolor causado y a la disminución de la amplitud de las articulaciones. La noción de calidad de vida es esencial a tener en cuenta en la artrosis y se articula en torno a cuatro dimensiones: física, psicológica, social y somática. Es importante la percepción que tiene el paciente de su enfermedad y la medida en que le limita en su vida diaria. Mejorar la calidad de vida del paciente es esencial para reducir el impacto negativo de la enfermedad y requiere la colaboración de todos los profesionales de la salud involucrados.

Existen muchas herramientas para evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida del paciente. Se le pueden proponer cuestionarios estandarizados para comprender mejor esta noción.

Por otro lado, en el ámbito de la salud pública, el coste anual de la artrosis (principalmente la coxartrosis y la gonartrosis) se estima en más de mil millones de euros, tanto en costes directos, es decir, relacionados con la asistencia sanitaria, como en costes indirectos, relacionados con las indemnizaciones diarias por las bajas laborales ocasionadas. La reducción de estos costes es esencial y se basa sobre todo en una mejor gestión de los factores de riesgo asociados a la enfermedad, en particular el sobrepeso y la inactividad física.

### **1.8.2 Normas higiénico-dietéticas**

Las normas de higiene y alimentación se basarán en dos pilares esenciales: la actividad física y la buena higiene alimentaria.

Es esencial preservar la movilidad de las articulaciones y fortalecer las estructuras musculares y tendinosas circundantes. También regula la síntesis y degradación del cartílago a través de los estímulos mecánicos que induce.

La actividad física debe adaptarse al paciente, realizarse con placer, introducirse gradualmente y tener en cuenta su estado físico. No debe imponer esfuerzos adicionales a la articulación, como movimientos de flexión o grandes rotaciones, y debe respetar la regla de no dolor. El ciclismo y la natación son, en este sentido, ejercicios físicos adecuados, ya que se practican "en descarga" y permiten que el peso corporal no descansa sobre los miembros inferiores (10). El seguimiento por parte de un graduado en ciencias del deporte puede ser

considerado para ayudar al paciente a elegir la actividad física más apropiada que más disfruta. Podrá educar a estos últimos en las acciones correctas para que su práctica siga siendo efectiva y segura. Por último, cabe señalar que en algunos casos, tales como la existencia de un brote inflamatorio, se debe evitar la actividad física.

Una buena dieta tiene sentido cuando el paciente tiene sobrepeso o es obeso y complementa a la actividad física en el tratamiento de la gonartrosis. Como hemos visto anteriormente, el sobrepeso es un factor de riesgo importante tanto en el desarrollo como en la progresión de la osteoartritis (26). Además del estrés mecánico, causa trastornos metabólicos que dañan el cartílago (29). De hecho, está demostrado que la pérdida de cinco kilogramos permite en una cuarta parte de los casos evitar la cirugía en la gonartrosis. Además, la pérdida de peso está correlacionada con la regresión de las manifestaciones dolorosas (43).

Por lo tanto, es necesario educar al paciente para que sea consciente de la importancia de cambiar sus hábitos alimenticios, teniendo cuidado de ser progresivo y razonable en la restricción calórica impuesta para que se respete a largo plazo.

### **1.8.3 Tratamiento farmacológico**

Cuando la aplicación de normas de higiene y dietéticas no sea suficiente, deberá considerarse la posibilidad de un tratamiento farmacológico. Debe recordarse que actualmente no existe cura para la gonartrosis. Por lo tanto, el tratamiento farmacológico tiene como objetivo reducir el dolor experimentado por el paciente.

#### *1.8.3.1 Tratamiento con analgésicos orales*

El paracetamol es el analgésico de primera línea utilizado en el tratamiento de la gonartrosis. El mecanismo preciso de acción que subyace a sus propiedades analgésicas y antipiréticas aún no ha sido establecido. En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, es importante señalar que el metabolismo del paracetamol es principalmente hepático y saturable, lo que explica la rápida acumulación de metabolitos hepatotóxicos en caso de sobredosis. Por ello, es un medicamento

contraindicado en pacientes con insuficiencia hepatocelular conocida o hipersensibilidad a esta molécula y debe ajustarse individualmente en dosis (44).

La segunda opción terapéutica analgésica son los llamados opioides débiles. Esta clase de drogas incluye 3 moléculas: codeína, dihidrocodeína y tramadol. Es de interés cuando no se pueden utilizar AINEs (contraindicación, intolerancia, etc.). A menudo se asocian con el paracetamol en las especialidades farmacéuticas. Si este es el caso, el paciente debe ser consciente de ello para evitar cualquier riesgo de sobredosis (44). Son menos tolerados, especialmente por los ancianos, donde el riesgo de somnolencia, estreñimiento y náuseas debido a su uso es mayor. Además, no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia respiratoria o hepática y más específicamente para la codeína, en pacientes asmáticos y drogodependientes.

#### *1.8.3.2 Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)*

Los AINEs se consideran cuando el paracetamol solo no es suficiente para aliviar al paciente (20). Se pueden utilizar por sus propiedades analgésicas, pero se utilizan principalmente en la gonartrosis por sus propiedades antiinflamatorias. Esta última acción se explica por la inhibición de las ciclooxigenasas, en particular la COX-2, responsable de la síntesis de los mediadores implicados en el proceso inflamatorio. Sin embargo, la inhibición concomitante de la COX1 explica algunos de los efectos adversos de los AINEs ya que la COX-1 participa en la síntesis de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa gástrica y en la regulación de la función renal (45).

Las reacciones adversas más frecuentes a los AINEs son digestivas y cuando son graves, a menudo debido al mal uso de este tipo de fármacos (dosis excesivas, combinaciones de varios AINEs, etc.). Para evitarlos deben prescribirse combinando un protector gástrico como un inhibidor de la bomba de protones.

Cabe señalar que algunos AINEs se dirigen específicamente a la isoenzima COX-2 y tienen una mejor tolerancia digestiva (46). Sin embargo, pueden causar necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell, Stevens-Johnson) que, aunque excepcionales, son graves (47). El uso de estos últimos debe estar sistemáticamente sujeto a una mayor vigilancia.

Finalmente, todos los AINEs están contraindicados en pacientes con úlcera péptica activa, insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave y reacciones previas conocidas a los AINEs (sangrado o perforación gastrointestinal).

#### *1.8.3.3 Condroprotectores orales*

Los anti-artrósicos sintomáticos de acción lenta o condroprotectores orales son moléculas específicas para el tratamiento de la artrosis que incluyen el condroitín sulfato, la glucosamina, la diacereína y los insaponificables del aceite de aguacate y de soja (44). El condroitín sulfato y la glucosamina son componentes endógenos de la matriz del cartílago. Su acción observada *in vitro* se basa en su capacidad de estimular la síntesis de proteoglicanos y glucosaminoglicanos a través del estímulo a condrocitos (48). Estas dos moléculas, por lo tanto, ayudan a retardar la degradación del cartílago y, por lo tanto, a reducir la sintomatología dolorosa. La diacereína y los agentes insaponificables actúan sobre la inflamación (48, 49).

Su uso no está exento de polémica, ya que la bibliografía muestra dudas sobre su eficacia terapéutica.

#### *1.8.3.4 Infiltración intraarticular*

Consisten en la inyección directa de un fármaco dentro de la articulación para actuar directamente sobre los tejidos lesionados. Exigen que se haya establecido un diagnóstico preciso y que sea coherente con el cuadro clínico y los exámenes radiológicos.

##### *1.8.3.4.1 Inyección intraarticular de corticosteroides*

Inyectados directamente en la articulación, los corticosteroides pueden complementar el tratamiento del dolor, cuando la medicación oral es insuficiente. Las moléculas utilizadas son betametasona, cortivazol, metilprednisolona, prednisolona y triamcinolona (44). Tienen una doble ventaja de tolerancia y eficacia. Por un lado, el producto actúa rápidamente, ya que está en contacto directo con la articulación donde inhibe el reclutamiento de mediadores de la reacción inflamatoria, de ahí la reducción del dolor y de la inflamación local. Por otro lado, no se metaboliza rápidamente, por lo tanto, los efectos secundarios son menos

importantes que con el tratamiento con corticosteroides usados sistémicamente. Este tipo de inyección no está exenta de riesgos y debe realizarse con el mayor rigor. Las condiciones asépticas deben ser óptimas en este sentido para evitar cualquier riesgo de infección. Además, el efecto atrofiante de ciertas moléculas sobre la piel y los tejidos musculotendinosos, en particular para la triamcinolona, expone al paciente a un riesgo (50). Este tipo de tratamientos está contraindicado en pacientes con diabetes no controlada o en un paciente con trastornos hemorrágicos graves o un episodio infeccioso activo. Si no se observa ninguna mejoría después de tres inyecciones, la estrategia terapéutica deberá ser reconsiderada (44).

#### 1.8.3.4.2 Inyección intraarticular de ácido hialurónico

El ácido hialurónico es el componente principal del líquido sinovial. Sintetizado por los sinoviocitos, desempeña un papel esencial como lubricante articular y asegura el mantenimiento de las propiedades viscoelásticas del cartílago. En la gonartrosis, hay una disminución de su concentración, peso molecular y por lo tanto de sus propiedades. El aporte exógeno de este ácido parece ser una alternativa interesante para restaurar sus capacidades basales. Además de aumentar su peso molecular, también potenciaría la secreción local de ácido hialurónico a través de un mecanismo autocrino, reduciendo así la incapacidad funcional y el dolor del paciente (50).

### 1.8.4 Tratamiento quirúrgico

Los elementos de decisión a favor del tratamiento quirúrgico deben tener en cuenta dos cuestiones:

- El paciente, principalmente su cuadro clínico y su edad.
- La fase de gonartrosis en la que se encuentra y la evolución que ha tenido.

En definitiva, el médico tendrá que tener en cuenta los resultados de los exámenes radiográficos y las puntuaciones funcionales de dolor, rigidez y molestias funcionales para tomar la decisión de operar o no, ya que cuando la calidad de vida del paciente se deteriora, a pesar de un tratamiento analgésico bien manejado, es cuando debe considerarse el uso de la cirugía (51)

#### 1.8.4.1 Lavado articular

Bajo anestesia local-regional, en la articulación se realiza una doble vía intraarticular, una de entrada y una de salida, para, con una gran cantidad de suero fisiológico, poder eliminar citoquinas (IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ), metaloproteasas y restos de cartílago, irritantes que perpetúan el fenómeno inflamatorio. El beneficio del lavado de las articulaciones es pasajero y a veces es necesario repetir la operación de forma periódica. También puede ser una oportunidad para inyectar un corticosteroide en la articulación. Sin embargo, la eficacia de este proceso sigue siendo objeto de debate y no hay consenso sobre su eficacia (26).

#### 1.8.4.2 Procedimientos artroscópicos

La cirugía artroscópica suele usarse en gonartrosis, cuando la presencia de un trozo de cartílago inestable o menisco móvil es la causa del dolor del paciente (52). Una vez en la articulación, el cirujano retirará los elementos inestables mediante el lavado de la articulación o directamente con una pinza (52).



Fig. 10: Cartílago de la articulación femoropatelar bajo artroscopia (52).

La artroscopia no es una intervención carente de riesgos, sobre todo cuando conduce a una meniscectomía (53). El menisco desempeña un papel importante como amortiguador de la presión en la articulación y su eliminación puede tener consecuencias perjudiciales en la progresión de la enfermedad. Se han reportado

casos de osteonecrosis posmeniscectomía debido a una mala interpretación de las lesiones meniscales. Es imperativo asegurarse de que éstos sean inestables y agresivos para el cartílago, con un impacto real en el cuadro clínico. Como tal, la artroscopia, incluso en un menisco dañado, no es necesaria si las lesiones observadas son estables. Por lo tanto, la artroscopia no debe ser sistemática y debe ser objeto de una cuidadosa consulta médica y quirúrgica.

#### *1.8.4.3 Osteotomía*

La osteotomía es un tratamiento generalmente reservado para pacientes jóvenes con poca o ninguna osteoartritis, que tienen desórdenes arquitectónicos y desajustes que eventualmente conducirán a una franca patología de artrosis (22). Las osteotomías de reajuste, especialmente de cadera o rodilla, están diseñadas para corregir estos trastornos cambiando el eje, el tamaño o la forma de un hueso por sección, con el fin de reorganizar la articulación y asegurar la transferencia de presión desde el compartimento desgastado al compartimento sano. Se trata de una técnica compleja que no tolera las imperfecciones técnicas y debe cumplir especificaciones rigurosas (53). Después de una osteotomía, el tiempo requerido para la consolidación radiográfica es de dos a cuatro meses. El apoyo se puede reanudar de la sexta a la octava semana postoperatoria. Como con cualquier procedimiento quirúrgico, se pueden observar complicaciones, como el retraso en la consolidación.

#### *1.8.4.4 Artroplastia*

Consiste en sustituir, de forma parcial o total, la articulación dañada por un material sintético en un paciente cuya gonartrosis está avanzada y tras el fracaso de los tratamientos farmacológicos.

Fijada al hueso con cemento o adhesivos biológicos específicos, la prótesis tiene como objetivo reducir el dolor asociado a la osteoartritis y restaurar la movilidad de la articulación (52). Los materiales que componen la prótesis tienen una vida media de quince a veinte años. Este último es directamente proporcional a la edad y al grado de actividad del paciente.

Al igual que el resto de tratamientos quirúrgicos, existen complicaciones específicas de la artroplastia. Los prótesis de rodilla pueden sufrir un síndrome de

micromovilidad, consistente en un aflojamiento de la prótesis producido como consecuencia de fenómenos inflamatorios locales que conducen a la alteración del tejido periprotésico (53). La estructura se vuelve más frágil, lo que lleva gradualmente al desprendimiento de la prótesis, debiéndose en estos casos reintervenir.

### **1.8.5 Dispositivos médicos**

Los productos sanitarios se definen en la legislación europea como todo instrumento, aparato, equipo, material, producto, con excepción de los productos de origen humano, u otro artículo utilizado solo o en combinación, incluidos los accesorios y el software necesarios para su correcto funcionamiento, destinado por el fabricante a ser utilizado en seres humanos con fines médicos y cuya principal acción prevista no se realiza por medios farmacológicos o inmunológicos ni por el metabolismo, sino que su función puede ser asistida por tales medios.

Pueden utilizarse solos o en combinación con otro tipo de tratamiento y son una interesante alternativa no farmacológica para mejorar la comodidad diaria del paciente.

#### *1.8.5.1 Ortopedia*

Los aparatos ortopédicos son dispositivos diseñados para sostener e inmovilizar la articulación, tratando de corregir sus defectos funcionales. Proporcionan a la articulación una mayor estabilidad y la liberan parcialmente de tensiones y presiones indebidas. La elección de la órtesis depende del tipo de artrosis. Para la gonartrosis, se pueden utilizar varios tipos de rodilleras. Son más o menos elásticas, no adhesivos y permiten que la articulación sea más estable, y suelen llevar refuerzos rígidos o semirrígidos que sujetan la rodilla, especialmente en caso de laxitud lateral (54). Las rodilleras correctoras también se pueden utilizar para corregir deformaciones relacionadas con el desgaste del cartílago.

#### *1.8.5.2 Compresas térmicas*

Aprovechan las propiedades analgésicas de la crioterapia y la termoterapia. Se trata de compresas llenas de un producto viscoso que puede absorber el calor o el frío y redistribuirlos después de haber sido colocados durante un tiempo en el

microondas o en el refrigerador (26). Están destinados a ser aplicados directamente en la articulación y están indicados para todo tipo de dolor, ya sea crónico o agudo.

#### 1.8.5.3 Plantillas

Las plantillas ortopédicas son dispositivos médicos hechos a medida por un podólogo o un ortésico. Están destinados a ser colocados en el zapato para absorber los choques y reducir la presión sobre el cartílago, especialmente en caso de trastornos biomecánicos asociados a la gonartrosis (54).

#### 1.8.5.4 Bastones y muletas

El uso de un bastón o muletas está destinado a aliviar parcialmente el peso de la articulación del cuerpo durante la marcha. De este modo se reduce el estrés articular y, por lo tanto, el dolor (26). También pueden actuar preventivamente, limitando la agravación de las lesiones debido a la evolución de la patología. El paciente debe ser informado de la necesidad de llevar estos dispositivos en el lado opuesto de la articulación afectada, comprobar los diferentes puntos de ajuste y prestar especial atención al tipo de modelo elegido para garantizar una comodidad óptima.

### 1.8.6 Nuevos tratamientos para la gonartrosis

Una mejor comprensión de los mecanismos de la artrosis abre muchas oportunidades terapéuticas. Además de influir en los síntomas del paciente, los investigadores están buscando maneras de reparar el cartílago dañado o incluso reemplazarlo con cartílago sano. Se trata entonces de actuar sobre el origen de la enfermedad y no sólo sobre sus consecuencias.

#### 1.8.6.1 Uso de células madre mesenquimales

Las células madre son células indiferenciadas capaces de auto renovarse y diferenciarse en otros tipos de células (55). Podrían ser útiles en la gonartrosis para regenerar el tejido del cartílago, o incluso para reemplazar el cartílago artrítico con un nuevo cartílago. Esto significará tratar la gonartrosis, no sólo aliviar sus síntomas. Recientemente se ha llevado a cabo un estudio en colaboración entre investigadores franceses y alemanes (56), consistente en extraer por liposucción la

fracción estromal vascular (SVF) contenida en el tejido adiposo del paciente para inyectarlo de nuevo en la articulación. El propósito de este ensayo es evaluar la seguridad y eficacia de esta inyección intra-articular de SVF en pacientes con gonartrosis avanzada. Dieciocho pacientes están incluidos en el estudio y están divididos en tres grupos que son idénticos en términos de edad, sexo e IMC. Además, los pacientes del Grupo 1 tienen síntomas dolorosos más pronunciados (EVA y WOMAC). Se administra una sola inyección de SVF para cada grupo en diferentes dosis, con el Grupo 1 recibiendo la dosis más baja y el Grupo 3 recibiendo la dosis más alta. Se encontró que seis meses después de la inyección, no se informaron efectos secundarios significativos, excepto dolor articular transitorio e hinchazón en el sitio de la inyección. Además, todos los grupos mostraron una mejoría en la presentación clínica (dolor, movilidad y función articular). Sin embargo, es significativa sólo para el grupo que recibió la dosis más baja de SVF (56).

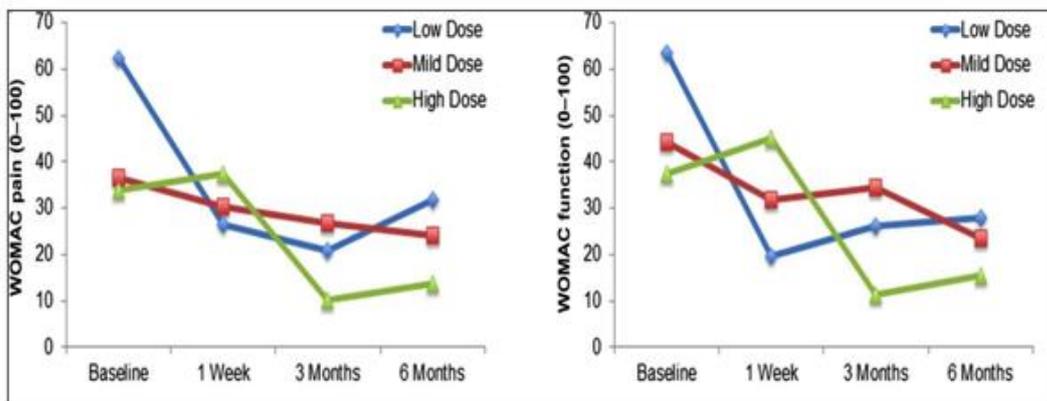


Fig. 11: Evolución del dolor y de la función articular medida por el índice WOMAC en función del tiempo y de la dosis de SVF administrada (56).

Un estudio histológico tras observación artroscópica, demostró la presencia de una placa celular que se atribuyó al trasplante de células madre en la superficie del cartílago. Además, ninguna de las muestras mostró signos de proliferación celular anormal que pudieran ser inducidos por la terapia celular (56).

En definitiva, este ensayo clínico, apoyado por el resto de la extensa bibliografía existente, demuestra que la inyección intra-articular de SVF parece ser segura y eficaz para el tratamiento de la gonartrosis avanzada.

#### 1.8.6.2 Terapias biológicas

Ahora se sabe que el mantenimiento y la agravación de la gonartrosis están vinculados a un conjunto de mecanismos que involucran a ciertas citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  (Factor de necrosis tumoral alfa) y la IL-1 $\beta$  (Interleukina 1 Beta). Se han investigado diferentes maneras de inhibir estos mediadores de la inflamación en pacientes con gonartrosis.

##### 1.8.6.2.1 Anticuerpos Anti-TNF $\alpha$

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante contra el TNF- $\alpha$ . El anti-TNF- $\alpha$  ya se utiliza en otras enfermedades reumáticas, como la artritis reumatoide (44). Un estudio multicéntrico publicado en 2015 investigó la eficacia del adalimumab en pacientes con artrosis digital refractaria a analgésicos y antiinflamatorios (57). Después de la asignación al azar, los pacientes se dividieron en dos grupos: el primero recibió al menos una dosis de 40 mg de adalimumab por vía subcutánea y el segundo recibió un placebo. Al final del estudio, es decir, seis semanas después de la inyección, los efectos adversos observados fueron similares para ambos grupos. Sin embargo, el estudio no pudo demostrar que el uso de adalimumab fuera más efectivo que el de placebo.

##### 1.8.6.2.2 Inhibidor de la IL-1 $\beta$

Los estudios clínicos para los inhibidores de la interleukina-1 $\beta$  son más antiguos. Un estudio multicéntrico publicado en 2009 investigó la eficacia y seguridad de una sola inyección intraarticular de un anti IL-1 $\beta$ , anakinra, en pacientes con gonartrosis (58). En el estudio participaron 170 pacientes, que fueron divididos en tres grupos que recibieron 50 mg de anakinra, 150 mg de anakinra o placebo respectivamente. Aunque la molécula fue generalmente bien tolerada por los pacientes, la medición del índice WOMAC durante y al final del estudio no pudo mostrar una mejora significativa en el cuadro clínico entre los diferentes grupos.

### 1.8.6.2.3 Anticuerpos contra el Factor de crecimiento nervioso (NGF)

El Factor de crecimiento nervioso, NGF, o Nerve Growth Factor, es un polipéptido perteneciente a la familia de las neurotrofinas que juega un papel importante en el crecimiento, diferenciación y supervivencia de las neuronas. Es un mediador clave en el dolor y la inflamación. Se ha demostrado un aumento significativo en su síntesis en muchas enfermedades inflamatorias (159). Un metaanálisis publicado en 2016 sintetizó los resultados de 4 estudios sobre la eficacia y seguridad del tanezumab en 1839 pacientes con gonartrosis (60). Mostró una reducción significativa del dolor y una mejoría funcional (Índice WOMAC). También se observa una mejora general en la calidad de vida de los pacientes (Score PGA, Patient Global Assessment). Finalmente, no hay diferencias significativas en cuanto a los eventos adversos graves cuando se comparan los grupos tratados con tanezumab con los grupos de placebo. Sin embargo, se informa un mayor número de eventos neurológicos adversos, como neuropatías periféricas, en pacientes que reciben tanezumab. Aunque permanecen transitorios, sin secuelas duraderas y su asociación con el tanezumab no está claramente establecida, la observación de este tipo de eventos requiere vigilancia con respecto al uso de esta molécula.

### 1.8.6.3 Plasma rico en plaquetas (PRP)

El PRP, o plasma rico en plaquetas, es una fuente concentrada de plaquetas autólogas obtenidas después de una o varias centrifugaciones. Contiene factores de crecimiento y citoquinas capaces de estimular la regeneración del tejido cartilaginoso.



Fig. 12: Obtención de PRP de una muestra de sangre.

Un meta-análisis de 18 ensayos aleatorios publicados en 2017 comparó la eficacia del PRP con el ácido hialurónico (61). Parece que el PRP es útil como tratamiento antiinflamatorio y analgésico en el paciente de gonartrosis, siendo más eficaz en los jóvenes con gonartrosis leve.

Sin embargo, las variaciones metodológicas y las diferencias de protocolo relacionadas con el uso del PRP no permiten extraer una conclusión global y definitiva, precisándose ensayos clínicos adicionales para garantizar la eficacia y seguridad de la PRP en la gonartrosis.

#### 1.8.6.4 *Toxina botulínica*

Una revisión publicada en 2016 recogió los datos actualmente disponibles sobre el efecto analgésico de la toxina botulínica en el dolor articular (62). Entre los 7 ensayos clínicos aleatorios realizados en pacientes con osteoartritis, se observó una disminución de la sintomatología dolorosa. Además, la toxina botulínica fue generalmente bien tolerada. Sin embargo, el pequeño número de ensayos clínicos aleatorios y el número demasiado pequeño de individuos en sus muestras no permiten proporcionar un nivel satisfactorio de pruebas científicas hasta la fecha. No ha podido establecerse ninguna estandarización relativa a la determinación efectiva de la toxina botulínica y sus modalidades de administración.

#### 1.8.6.5 *Rebamipid*

Rebamipid es una molécula gastroprotectora con propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Se utiliza principalmente en Asia y en Europa del Este para el tratamiento de úlceras pépticas y gastritis.

Un estudio publicado en 2012 investigó los efectos de la rebamipida sobre el dolor y la degeneración del cartílago en ratas (63). Después de inducir la gonartrosis por inyección intraarticular de MIA (mono-yodoacetato de sodio), se administró rebamipid por vía oral el día de la inyección de MIA, y luego 3 y 7 días después. Los análisis inmunohistoquímicos han demostrado, entre otras cosas, una disminución dependiente de la dosis en la expresión de MMP-13, IL-1 e iNOS. Además, la disminución en la expresión de un marcador de estrés oxidativo, la nitrotirosina, indica que el daño celular y la inflamación se reducen en el hueso subcondral. La disminución del daño oxidativo sugiere que la administración de

rebamipid es una estrategia terapéutica potencial para la gonartrosis, aunque deberán realizarse ensayos clínicos en humanos para confirmar estas observaciones.

#### 1.8.6.6 *Lubricina*

La lubricina es una glicoproteína (glucoproteína 4) secretada por condrocitos y células sinoviales que desempeña un papel importante en la integridad de la matriz del cartílago. Lubrica la articulación reduciendo las sobrecargas mecánicas. También se encontró que el contenido de lubricina era más bajo en la superficie del cartílago artrósico que en el cartílago sano (64).

Un estudio publicado en 2015 en ratas ooforectomizadas mostró que la inyección intraarticular de lubricina recombinante redujo la incidencia de gonartrosis en estas ratas a través de mecanismos que involucran el cartílago articular y el hueso subcondral (65). Además, se confirmó que la inyección de lubricina recombinante inhibía la degradación de los proteoglicanos y disminuía la síntesis de colágeno tipo X y ciertas enzimas proteolíticas como la MMP-13. Aunque aún no han comenzado los ensayos en humanos, la lubricina recombinante puede representar un nuevo tipo de viscosuplementación para los pacientes con gonartrosis en los próximos años.

Muchos de los tratamientos descritos con anterioridad para la gonartrosis, aunque los perfiles de seguridad son generalmente favorables, su eficacia es a veces cuestionable. Es responsabilidad de los profesionales de la salud informar a los pacientes sobre todas las estrategias terapéuticas posibles y garantizar que sean apropiadas para todos. Y es que, hasta la fecha, los únicos medios de que disponemos para tratar la gonartrosis son sintomáticos. El mejor conocimiento de los diferentes actores implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la gonartrosis y los avances logrados, especialmente en los campos de las bioterapias y las terapias celulares, abren nuevas perspectivas. Sin embargo, debe evaluarse mejor el equilibrio entre beneficios y riesgos de cada método y deben realizarse ensayos clínicos a mayor escala.



## **II - JUSTIFICACIÓN**



## II - JUSTIFICACIÓN

El estudio EPISER (37) afirma que en el año 2020 la gonartrosis será la cuarta causa de discapacidad en el mundo y se estima que actualmente afecta a 5 millones de españoles, siendo la patología crónica que más recursos sanitarios consume. Se calcula que la prevalencia de la gonartrosis en España es del 10,2% y que la mitad de la población con edad mayor o igual a 50 años presentaría signos radiológicos de esta patología. Para personas de edad comprendida entre los 60 y los 69 años la prevalencia de la gonartrosis sintomática es del 28,6% y del 33,7 en mayores de 70 años.

El tratamiento de la gonartrosis avanzada (grado IV), hasta ahora está basado en el recambio protésico total de dicha rodilla. En dicho tratamiento mediante recambio total o parcial protésico, no está incluido formalmente los casos de grado III, aunque el dolor sea similar al grado IV, siendo entonces la única alternativa de tratamiento, el tratamiento farmacológico con analgésicos y antiinflamatorios, combinados o no con fisioterapia. Lo mismo ocurre con la edad del paciente; aunque un paciente cumpla criterios de inclusión para ser tratado mediante recambio protésico de su rodilla, si su edad es inferior a 60 años o superior a 80 años, no está recomendada su utilización, contando entonces como única arma terapéutica con el tratamiento farmacológico con analgésicos y antiinflamatorios, combinados o no con fisioterapia.

Las indicaciones formales existentes hoy día para colocar una prótesis de rodilla son (66):

- 1) Existencia de dolor severo.
- 2) Seria limitación funcional de la movilidad articular.
- 3) Buen estado físico general.
- 4) Edad superior a 60 años e inferior a 80 años.
- 5) Existencia de tratamientos previos farmacológicos y fisioterápicos fallidos.

6) Criterios ASA 1 (Paciente saludable no sometido a cirugía electiva) o 2 (Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención) (31).

7) Inexistencia de alternativa quirúrgica alguna.

8) Índice de masa corporal comprendido entre los 24-36 kg/m<sup>2</sup>.

Además de las grandes limitaciones en las indicaciones del recambio total protésico como tratamiento de la osteoartrosis avanzada, existen otro tipo de limitaciones, ligadas a las complicaciones derivadas de este tipo de intervenciones quirúrgicas y ligadas a los altísimos costos de este tipo de terapias, así como a su durabilidad en el tiempo.

En cuanto a las complicaciones que pueden producirse en los recambios protésicos de rodilla, destacan las siguientes (66):

1) Tromboembolismo pulmonar.

2) Infección.

3) Alteraciones femoropatelares: entre ellas inestabilidad femoropatelar, pérdida de componente rotuliano, fallo del componente rotuliano fractura rotuliana, "clunk" rotuliano, lesión del mecanismo extensor y parálisis del nervio peroneo.

4) Lesión vascular.

5) Inestabilidad femorotibial.

6) Fractura periprotésica tibial y femoral.

7) Úlceras.

8) Desgaste del polietileno.

9) Fallo aséptico.

10) Rigidez.

11) Dolor protésico inexplicable o artroplastia dolorosa idiopática.

El coste actual de una intervención normal de prótesis de rodilla se estima entre 10000 y 15000 euros, pero hemos de tener en cuenta, además, que esto no soluciona el problema de por vida, ya que estimamos actualmente la duración media de una prótesis de rodilla en un máximo de 15 años, por lo que muchos pacientes requerirán de una duplicidad en su intervención, multiplicando los costes comentados por dos.

Las opciones terapéuticas para tratar esta patología a nivel local son complejas, con más de 50 modalidades de tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos (67), destacando el uso de fármacos corticosteroides, la inyección de ácido hialurónico o la de plasma rico en plaquetas; sin embargo, los tratamientos más comunes, excepto el uso de prótesis, presentan eficacias clínicas modestas y pueden tener efectos adversos relevantes (68). Es más, estos tratamientos no consiguen regenerar el cartílago articular dañado, sino que pretenden reducir el dolor y/o mantener o mejorar la función de la articulación. Otra de las opciones utilizadas con resultados clínicos aceptables, es el trasplante de condrocitos autólogos (69), pero esta opción presenta desventajas inherentes a la propia naturaleza de los condrocitos así como a la técnica de cultivo empleada: estos podrían desdiferenciarse produciendo fibrocartílago en vez de cartílago hialino (70). Por otro lado, el injerto tanto de células madre mesenquimales (MSCs) expandidas (71) como de la fracción vasculo-estromal (SVF) del tejido adiposo (72, 73) en patología osteoarticular que cursan con deterioro degenerativo del cartílago presenta prometedores resultados, demostrando no solo el retraso en la progresión de la enfermedad, sino mejoras en la función y el dolor sin efectos adversos graves, presentando una reducción significativa de los defectos en el cartílago mediante regeneración de cartílago hialino (71).

Son bien conocidas las propiedades inmunomoduladoras de las MSCs del tejido adiposo (66), pero la obtención de una población homogénea de MSCs que cumpla con los estándares para su identificación (74) y permita determinar con exactitud el número de células injertadas, asegurando la reproductibilidad del procedimiento clínico, necesita una fase de expansión *in vitro*; y la manipulación necesaria para su expansión clasifica esta terapia como terapia avanzada, lo que conlleva la necesidad de satisfacer una rigurosa regulación para su uso clínico (EMA/CAT/852602/2018). Para solventar esta limitación, existen en el mercado dispositivos que permiten procesar el tejido adiposo para obtener las células de la SVF sin manipulación sustancial, por lo que no son consideradas como terapias avanzadas. Sin embargo, la cantidad de MSCs presentes en estos preparados suele ser más baja que en los tratamientos con células expandidas, aunque este hecho no necesariamente implica menor eficacia (75). Es más, la composición heterogénea de la SVF, que incluye progenitores y células diferenciadas de diverso origen (hematopoyético, endotelial y estromal), tanto a través del mantenimiento de las

MSCs presentes y sus funciones, como de mecanismos sinérgicos moleculares y estructurales, debería mejorar la eficacia del tratamiento. De hecho, en estudios con SVF sin cultivar, Traktuev et al. (76, 77) demostraron que ciertos factores producidos por las MSCs presentes en la SVF, tales como el VEGF, ayudan a la migración y a la mejor supervivencia de los precursores endoteliales (EPCs), los que a su vez producen PDGF-BB que permite a las MSCs proliferar y migrar al lugar de daño tisular (76, 77). También describen, tanto *in vitro* como *in vivo*, interacciones físicas entre las MSCs y las células endoteliales, en las cuales este último tipo celular forman estructuras vasculares estabilizadas gracias al apoyo de las MSCs. Es más, en 2011, Koh et al. (78), demostraron que el injerto subcutáneo directo de SVF puede crear una red vascular profunda a través del des-ensamblaje y re-ensamblaje de las células endoteliales sanguíneas en el sitio de implantación, conectada con los vasos del huésped formando un circuito funcional. La SVF del tejido adiposo también contiene una proporción significativa de células involucradas en funciones inmunorreguladoras y de remodelación vascular de origen hematopoyético. Según Morris et al. (79), 2012, los macrófagos (CD11b+) residentes en el tejido adiposo de roedores constituyen en 20% de las células obtenidas en la SVF, y de ellos, un 70% son positivos para CD301, un marcador de macrófagos M2 (con función antiinflamatoria y proangiogénica; Potente et al., 2011). Koh et al. (78), describieron el papel de los macrófagos SVF en el ensamblaje vascular, señalando que los macrófagos eran necesarios para una adecuada organización vasculo-estructural. Existen otros escenarios patológicos y terapéuticos que resaltan los roles de las células inmunitarias de la SVF. Por ejemplo, en los procedimientos de injerto de grasa realizados por Dong et al. (80), 2013, la inclusión de SVF en los injertos de grasa conduce a aumentos en la expresión de CD206 (otro marcador de fenotipo de macrófagos M2) y a una regulación negativa de los agentes pro-inflamatorios IL-1 $\beta$  e IL -6.

Hay varios estudios que persiguen la identificación de los mecanismos de acción de las MSCs en la gonartrosis y muchos de ellos demuestran la influencia de la actividad paracrina de estas células en el proceso inflamatorio y la remodelación de la matriz, sugiriendo incluso que existe una activación del efecto antiinflamatorio de las MSCs provocado por el microambiente patológico, pro-inflamatorio, de la lesión (81, 82, 83, 84). Pero a nuestro juicio, no hay ningún modelo que describa el modo de acción implicando mecanismos

---

inmunomoduladores y sinergias estructurales y moleculares entre la SVF y la grasa de Hoffa, tomada esta última como auténtico órgano regulador paracrino protagonista en el desarrollo de la enfermedad. Este nuevo punto de vista, justifica el presente estudio donde se valorará la eficacia clínica del injerto de SVF mediante infiltración intra-articular en patología osteoarticular de rodilla.



## **III - OBJETIVOS**



### III - OBJETIVOS

La infiltración intra-articular tanto de células madre mesenquimales (MSCs) expandidas (71) como de la fracción vasculo-estromal (SVF) del tejido adiposo (85, 86) en patología osteoarticular que cursan con deterioro degenerativo del cartílago presenta prometedores resultados, demostrando no solo el retraso en la progresión de la enfermedad, sino mejoras en la función y el dolor sin efectos adversos graves, presentando una reducción significativa de los defectos en el cartílago mediante regeneración de cartílago hialino (71).

#### 3.1 HIPÓTESIS

El implante de SVF intra-articular, con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa, en rodillas afectadas de gonartrosis de grado III y IV, puede reducir el dolor y mejorar la funcionalidad de la rodilla afectada.

#### 3.2 OBJETIVOS

##### 3.2.1 Objetivo general

Demostrar la eficacia y seguridad desde el punto de vista clínico del injerto de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa, mediante infiltración intra-articular en patología osteoarticular de rodilla de grado III-IV.

##### 3.2.2 Objetivos específicos

1) Valorar comparativamente la evolución en cuanto al dolor, función articular y la alteración del cartílago articular, del tratamiento realizado en 50 pacientes afectados de gonartrosis de grado III-IV, tratados en una rodilla con infiltración intra-articular de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de

células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa, con los resultados obtenidos con 60mg de ácido hialurónico de 2'5 millones de daltons de peso molecular, en la rodilla contralateral.

2) Valorar la evolución en cuanto al dolor, la función articular y la alteración del cartílago articular, en 50 pacientes afectados con gonartrosis de grado III-IV tratados con infiltración intra-articular bilateral de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa.

3) Caracterizar mediante citometría de flujo la fracción estromal vascular procedente de tejido graso que se implanta como tratamiento en rodilla.

4) Valorar el índice de satisfacción alcanzado con el tratamiento en los 100 pacientes tratados de gonartrosis de grado III-IV mediante infiltración intra-articular bilateral de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa.

5) Valorar comparativamente el perfil citoquínico del líquido sinovial de los 50 pacientes tratados de gonartrosis de grado III-IV mediante infiltración intra-articular de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa en una rodilla, con la otra rodilla tratada mediante infiltración intra-articular contralateral con 60mg de ácido hialurónico de 2'5 millones de daltons de peso molecular.

## **IV - MATERIAL Y MÉTODO**



## IV - MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio ha sido autorizado por el Comité ético de investigaciones clínicas (CEIC) de Hospital Ramón y Cajal de Madrid, y aprobado como ensayo clínico en fase III por la Agencia Española del Medicamento con el número 2018-000375-33 bajo el nombre Gonacell, documento que se adjunta como Anexo 5.

### 4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se planteó un estudio analítico, experimental, longitudinal y prospectivo. Se llevó a cabo un ensayo clínico, controlado y aleatorizado en dos grupos paralelos y evaluador cegado, que estudia la eficacia y seguridad desde el punto de vista clínico del tratamiento de la gonartrosis de grado III-IV mediante infiltración intra-articular de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas procedentes de grasa.

### 4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La población hacia la que estuvo dirigida este ensayo fue constituida por enfermos diagnosticados de gonartrosis de grados III y IV, de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 50 y los 90 años. Dicha población procedía en un 70% de la comunidad de Aragón, población que fue tratada en el centro CRES de Zaragoza, y el otro 30% de la comunidad de Madrid, población que fue tratada en el centro CRES de Madrid.

Con el fin de conseguir los objetivos planteados, se establecieron de forma aleatorizada simple dos grupos homogéneos de pacientes; los primeros 50 fueron tratados de una rodilla seleccionada al azar con el medicamento sujeto a ensayo, y la rodilla contralateral seleccionada como grupo control, con 60mg de ácido hialurónico de 2'5 millones de daltons de peso molecular.

#### 4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Como criterios de inclusión al presente ensayo se establecieron las siguientes condiciones:

- Edad igual o superior a 18 años.
- Gonartrosis de Grado III o Grado IV usando la escala de clasificación de Kellgren-Lawrence.
- Pacientes con dolor continuo en la rodilla a pesar de las terapias conservadoras durante al menos 3 meses.
- Los pacientes deben poder tolerar todos los procedimientos de estudio.
- Los pacientes deben estar dispuestos a dar su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio antes de realizar cualquier procedimiento.
- Los pacientes deben estar dispuestos a estar disponibles para todos los exámenes de referencia, tratamiento y seguimiento requeridos por el protocolo.

Como criterios de exclusión al presente ensayo se establecieron las siguientes condiciones:

- Pacientes con un índice de masa corporal superior a 35
- Pacientes que han recibido una infiltración en cualquiera de las rodillas en las 4 semanas anteriores, incluidos corticosteroides, fármacos con ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas (PRP).
- Pacientes que se han sometido a una cirugía de rodilla dentro de los 6 meses previos a la visita de selección.
- Pacientes que son alérgicos a la anestesia local usada en nuestro ensayo (Lidocaína 2%).
- Desórdenes psiquiátricos
- Enfermedades hepáticas o renales graves y no controladas.
- Inestabilidad hemodinámica o respiratoria.
- VIH o infecciones bacterianas, fúngicas o virales no controladas

- Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, artropatía de lupus, artritis psoriásica, etc...).
- Pacientes embarazadas.
- Participación en otros ensayos clínicos.

#### 4.4 PROCEDIMIENTOS

##### 4.4.1 Obtención del tejido graso

Antes de realizar la extracción del tejido graso por lipoaspirado, en primer lugar clasificaremos al paciente según los criterios de la escala ASA de riesgo quirúrgico (que debe ser menor a 2), para posteriormente, si entra dentro de nuestros criterios de inclusión, realizar una analítica para certificar que el paciente cumple los criterios de inclusión. Dicha analítica se realiza con una extracción de 4'5cc de sangre total en tubo citratado, con el fin de determinar los siguientes parámetros (todos han de ser negativos):

- 1) Sífilis: pruebas serológicas.
- 2) Hepatitis B: AgHBs.
- 3) Hepatitis C: Anti-VHC y pruebas de amplificación genómica del ácido nucleico (NAT).
- 4) VIH I/II: Anti-VIH I/II.

Todos los pacientes incluidos en el presente estudio, fueron sometidos a una micro-liposucción tumescente bajo anestesia local de la zona abdominal, con el fin de obtener 200cc de grasa.

En primer lugar se sitúa al paciente en la camilla del quirófano en decúbito supino, procediendo a la desinfección del área quirúrgica y la preparación del campo quirúrgico con los materiales contenidos en el kit de extracción de grasa de Lyposmol.

En segundo lugar se monitoriza al paciente en cuanto a tensión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y temperatura, y estos signos serán controlados todo el tiempo de permanencia en la clínica.

En tercer lugar se procede a la realización de la anestesia local mediante lidocaína al 2% en las dos zonas de punción en cada flanco del abdomen, normalmente con 10ml de dicho anestésico en cada punto de forma subcutánea, y en cualquier caso, siempre respetando la dosificación habitual de 1mg/Kg y la dosis máxima permitida segura de 5mg/Kg o un máximo de 200mg totales. Tras ello se procede a realizar la anestesia tumescente del tejido graso a intervenir mediante administración subcutánea regional de una solución de Klein modificada en la zona a tratar. Para ello, se realiza una nueva desinfección de ambas zonas preparadas previamente con el anestésico local, como vías de entrada de las cánulas de infiltración tumescente y lipoaspiración. Se realiza dos micro-incisiones con bisturí del 11 de 1mm de diámetro, en cada flanco abdominal, con el fin de introducir una cánula roma multiperforada estéril desechable, para introducir la anestesia tumescente con bomba de infusión mediante solución modificada de Klein. La fórmula modificada es:

- Ringer lactato 500ml por zona a tratar
- Lidocaína 2% 15ml
- Epinefrina 1mg/ml 0'5ml
- Bicarbonato cálcico 5ml

En ocasiones puede ser necesaria la disminución o la eliminación total de la epinefrina, en los casos de que el paciente sufra hipertensión.

La vía de entrada realizada estará todo el tiempo cubierta por una gasa estéril empapada de clorhexidina. Una vez haya hecho efecto la anestesia tumescente, se procederá a realizar la desinfección de la vía de entrada con clorhexidina, por la que se introduce una microcánula de 2'5mm de grosor estéril desechable, conectada por un conector luerlock a una jeringa de vacío de 60ml

vaclock estéril desechable, realizando movimientos rítmicos de delante atrás, con ligeras rotaciones del conjunto, hasta obtener el llenado de la jeringa. Cada jeringa usada, será decantada, uniéndola al soporte decantador mediante un tapón luerlock estéril desechable, y una vez decantada, la grasa quedará en la parte superior y el líquido en la parte inferior. En ese momento se retirará el tapón luerlock de la jeringa y se evacuará en el contenedor de residuos orgánicos la parte líquida de la jeringa, pudiendo volver ser a usada para conectar a la jeringa y realizar una nueva aspiración. Una vez llena una jeringa de grasa pura, se trasvasará con un trasvasador estéril desechable y bajo cámara de flujo laminar al dispositivo que vaya usarse para su digestión. Tras quedar la jeringa vacía, se le colocará un tapón luerlock para ser desechada en el contenedor autorizado para tal uso, de residuos orgánicos. En las primeras jeringas se obtendrá mucho más fluido que grasa, pasando en las últimas a ser sólo grasa, prácticamente. En cualquier caso la coloración de las jeringas siempre será amarillenta anaranjada, sin ser nunca hemática; si así fuese, se añadirá 0'5cc más de adrenalina, para evitar el sangrado. En cualquier caso , nunca se extraerán más de 200ml de lipoaspirado. Al final se obtienen de cada paciente cuatro jeringas de 50cc de grasa pura.



Anestesia local en el punto de abordaje



Anestesia tumescente



Lipoaspirado



Decantación del PLA

*Fig. 13: Proceso de obtención del lipoaspirado procesado o PLA.*

Una vez finalizado el lipoaspirado, se procede a la limpieza de la herida y a la aproximación de los bordes de la misma mediante tiras de aproximación desechables, cubriéndose finalmente la zona con un apósito estéril y un conjunto de gasas estériles.

Una vez finalizado el proceso de lipoaspirado y realizada la cura de la herida quirúrgica, se continúa con la monitorización comentada con anterioridad de los siguientes signos vitales y se controlan los siguientes parámetros:

- 1) Ausencia de sangrado
- 2) Inexistencia de dolor y/o molestias
- 3) Escala analógica visual del dolor

Todos los parámetros anteriormente comentados se controlarán cada 5 mn., hasta haber pasado un total máximo posterior a la intervención de 30 minutos. Los criterios para dar el alta y permitir la salida del paciente del área serán:

- 1) Signos vitales estables y en valores normales en los últimos 30 minutos.
- 2) No tener náuseas y/o vómitos en los últimos 15 minutos.
- 3) No haber recibido opiáceos durante los últimos 30 minutos.
- 4) Saturación de oxígeno mayor a 95 %, con aire ambiental durante 15 minutos.
- 5) Herida quirúrgica en condiciones y sin sangrado.
- 6) Dolor controlado y puntuación menor a 4 en la Escala Visual Análoga.

A las 24 horas se procede a la cura y retirada, si procede, del punto de aproximación. Se prescriben de forma preventiva como profilaxis un derivado de penicilina (Cefuroxima 500), en dosis de 1/12h, en un mínimo de 4-5 tomas (la primera dosis la mañana antes de la cirugía); en el caso de ser alérgico el paciente, se realizará la profilaxis antibiótica con un macrólido de amplio espectro, 24 horas

antes y hasta 48 horas después, para evitar posibles infecciones (se recomienda azitromicina 500).

#### **4.4.2 Procesado del PLA para obtener el medicamento sometido a ensayo compuesto de SVF**

Todas las maniobras descritas a continuación se realizaron bajo campana de flujo laminar, con el fin de asegurar la completa esterilidad y bioseguridad durante el procesado.

En primer lugar se procede, al lavado de la grasa con el fin de obtener un lipoaspirado procesado (PLA). Para ello se cogen las jeringas sin vástago obtenidas en el cirugía, previamente decantadas, con un contenido de unos 40cc de grasa aparente. Se procede al rellenado de dicha jeringa con ringer lactato, con la ayuda de un trasvasador, hasta llegar al máximo de la jeringa (50cc). Se coloca un tapón estéril y se agita durante 1 minuto la jeringa de forma suave y rítmica. Tras ello se introducen en la centrifugadora de forma compensada las cuatro jeringas, realizando una centrifugación suave a 400 RPM durante 1 minuto. Tras ellos se extraen con sumo cuidado de no perder la verticalidad las jeringas y se procede al desechado de la parte líquida. Este proceso se repetirá dos veces, para asegurar la correcta obtención del PLA.

Una vez obtenido el PLA, se procede a trasladarlo a un tubo falcon de 50cc estéril; se deberán rellenar los 4 tubos falcon con PLA hasta un total de 35cc; en ese momento se mezclan 15cc de ringer lactato previamente atemperado a 37°C con la colagenasa del kit Lyposmol, agitando bien la mezcla, para inmediatamente extraerla e introducirla en el tubo falcon con el PLA. Se procede a un agitado de dicha mezcla durante al menos 1 minuto de forma enérgica. En ese momento, se introducen los tubos falcon con PLA y colagenasa a digerir durante 45 minutos en un incubador agitador a 37°C, situando los tubos horizontalmente.

Una vez finalizado el proceso de digestión, se procede al aislado de la fracción estromal vascular sin neutralizar (SVF); para ello se procede a realizar una centrifugación durante 10 minutos a 1800 RPM. Una vez finalizada, se extraen los tubos con sumo cuidado, evitando movimientos bruscos y manteniendo siempre la verticalidad. Se abren los tubos bajo campana de flujo laminar y se procede al volcado de la grasa y líquido hasta dejar un máximo de 7cc finales que contengan la fracción estromal vascular. Se vortea el resto hasta obtener su total disolución en el líquido. En ese momento, se mezcla este producto, con 5cc de suero pobre en plaquetas del propio paciente y 35cc de ringer lactato; se agita durante 30 segundos suavemente y se vuelve a centrifugar 10 minutos a 1800 RPM.

Una vez finalizada la centrifugación, se extraen los tubos con sumo cuidado, evitando movimientos bruscos y manteniendo siempre la verticalidad. Se abren los tubos bajo campana de flujo laminar y se procede a la aspiración de los posibles restos grasos sobrenadantes en superficie.

Eliminados todos los restos grasos, se procede al volcado de todo el líquido debiendo dejar los últimos 5-7cc. Estos se vortean el mínimo posible en pequeños ciclos para poder garantizar la correcta disolución del pellet celular en el líquido y se trasladan aspirando a una jeringa luerlock del tamaño apropiado para el volumen total obtenido, con una aguja de 21G de 40mm, estando el producto listo para su uso clínico.



Fig. 14: Proceso de obtención de la fracción estromal vascular.

No obstante y como paso previo antes de inyectar al paciente, se realiza el test de colagenasa de lyposmol EKC, con el fin de asegurar la ausencia de la misma en el producto final. En el bote de muestra positiva se sitúa 1ml de colagenasa pura, en el control negativo 1ml del plasma pobre en plaquetas del propio paciente y en el tubo problema 1ml del SVF obtenido. Debe observarse una clara fluorescencia de color verde al estimular con luz de Wood el bote de muestra positiva, y una mínima fluorescencia en los otros dos, de forma que la del tubo problema sea similar en intensidad a la del control negativo, mucho menor que el control positivo.

En el caso de detectar alguna incidencia durante el procesado, se desecha el producto si la incidencia ha podido afectar a la esterilidad y bioseguridad del producto.

#### 4.4.3 Contaje y estudio de la viabilidad celular

Para determinar la viabilidad celular, en el momento del aislamiento y después de cada pase de cultivo, se utilizó el método de exclusión del azul Trypan. Este colorante no es permeable en células cuya membrana está intacta (células

vivas) y sin embargo, penetra en células muertas cuya integridad de membrana se encuentra alterada. Por tanto, esas células muertas, bajo el microscopio óptico, adquieren una coloración azul.

El conteo celular se realizó en un contador celular Biorad TC20 (figura 15). Para ello, se tomó una alícuota de 10  $\mu$ l obtenida directamente de la SVF de la suspensión celular, previamente homogeneizada, y se diluyó en el mismo volumen de una solución de azul Trypan al 0,4% en NaCl 0,15 M (Sigma-Aldrich). La viabilidad celular se evaluó, considerando el porcentaje de células viables (no teñidas) respecto del número total de células.

El número de células nucleadas presentes en las muestras originales fue de  $3,21 \times 10^6 \pm 0,44 \times 10^6$  por ml, con una vitalidad (viabilidad) media del  $82 \pm 9\%$ .



*Fig. 15: Contaje celular y evaluación de la viabilidad celular.*

#### **4.4.4 Caracterización fenotípica mediante citometría de flujo del medicamento de SVF sometido a ensayo**

Para la caracterización fenotípica mediante citometría de flujo se tomó una alícuota de cada muestra de SVF para ser sometida a lisis eritrocitaria mediante choque hiposmótico (ZenBio, NC, USA) para posteriormente filtrarla por una malla de nylon de 50  $\mu\text{m}$ . La solución celular obtenida se diluyó en tampón fosfato sin  $\text{Ca}^{2+}$  ni  $\text{Mg}^{2+}$  (PBS, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) 1:10 para obtener una solución celular de trabajo diluida, la que se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente y obscuridad con los siguientes anticuerpos conjugados con fluorocromos: CD45-FITC, CD31-PE, CD34-PerCP, CD146-PerCP (todos de Sysmex, Kobe, Japan). Para la exclusión de las células muertas se utilizó DAPI y para la exclusión de dobletes se enfrentaron los parámetros tamaño y área. Para los ajustes de los voltajes y las compensaciones se utilizaron los controles adecuados (isotipos conjugados y marcadores de uno en uno, respectivamente). Para la adquisición de las muestras se utilizó un citómetro de flujo BD FACSCelesta (Becton Dickinson, NJ, USA) (figura 16) equipado con el software BD Diva (Becton Dickinson). Para el análisis de resultados se utilizó Flowing software 2.5.1 (Perttu Terho, Turku, Finland).



Fig. 16: Citómetro de flujo BD FACSCeleta

Los resultados de la caracterización fenotípica de tres muestras representativas, expresados en %, quedan reflejados en la siguiente figura:

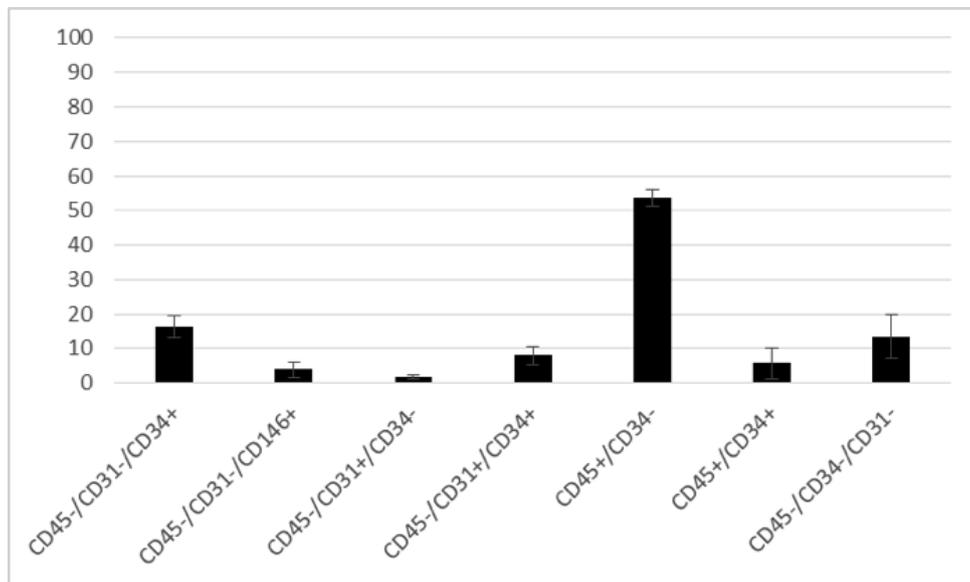


Fig. 17: Caracterización fenotípica del medicamento de SVF sometido a ensayo.

#### 4.4.5 Implante en rodilla del medicamento de SVF sometido a ensayo

Se coloca al paciente en decúbito supino con las rodillas extendidas, relajadas (cuádriceps “blando”) y separadas. La vía de abordaje para realizar la artrocentesis se realiza de forma clásica, por el borde superolateral de la rótula); desplazando previamente la rótula hacia el lado por donde se punciona se facilita la inserción. La dirección de la aguja es siempre paralela a la cara inferior de la rótula, perpendicular al muslo. Previamente a la infiltración del medicamento sometido a ensayo, se realiza anestesia local subcutánea en el punto de infiltración elegido con 2ml de lidocaína al 2%.

Antes de realizar la infiltración intra-articular del medicamento sometido a ensayo, para garantizar que la infiltración se esta produciendo dentro de la articulación, se deberá aspirar mínimamente antes de proceder a introducir líquido, observando que sale un mínimo de líquido sinovial.



*Fig. 18: Infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular.*

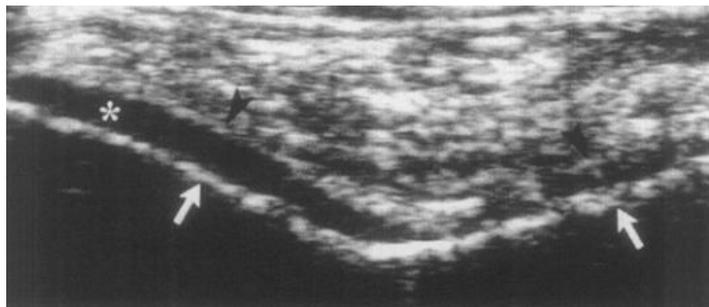
Una vez realizado el implante intra-articular, se coloca un apósito adhesivo estéril cubriendo la zona de infiltración y se invita a que el paciente realice suaves movimientos de flexo-extensión de la articulación infiltrada.

#### **4.4.6 Implante en rodilla del AH en el grupo control**

Se siguió el mismo protocolo descrito en el punto anterior (4.4.5).

#### **4.4.7 Valoración por imagen del estado articular mediante ecografía**

Se incluyó un control ecográfico articular inicial y final mediante ecógrafo E-CUBE 7 (Alpinion Medical Systems Co., Gyeonggi-do, Korea), siguiendo el protocolo definido por Grassi et al., 1999 (42). Brevemente, se definió derrame intra-articular como la presencia de contenido hipoecoico en el receso supra-patelar mayor de 4 mm de diámetro máximo anteroposterior. El derrame se cuantificó subjetivamente en 4 estadios (0 ausencia, 1 derrame leve, 2 moderado, 3 intenso). Asimismo, se evaluaron 3 parámetros ecográficos del cartílago articular femoral: claridad, integridad de la interfase cartílago-tejido blando y grosor en mm en las siguientes 6 localizaciones: cóndilo externo, cóndilo interno y receso intercondíleo inmediatamente supra-patelares y 1,5 cm por debajo. La claridad del cartílago articular se clasificó semi-cuantitativa y subjetivamente en 4 grados: 0 = ausencia de ecos internos, 1 = mínima presencia, 2 = presencia moderada, 3 = presencia intensa. La integridad de la interfase cartílago-tejido blando se puntuó subjetivamente en 4 estadios: 0 = normal, 1 = cambios leves, 2 = moderados, 3 = intensos. La puntuación final de los parámetros claridad, integridad y grosor resultó de la media de las puntuaciones en las 6 localizaciones anatómicas comentadas.



*Fig. 19: Corte transversal lateral ecográfico de una gonartrosis de grado IV (7.5-MHz transductor lineal), que muestra pérdida de cartílago articular, lo que resulta en un estrechamiento asimétrico de la distancia entre huesos, con mayor intensidad de la interfase hueso-cartílago posterior.*

*\* = cartílago*

*punta de flecha negra = cartílago-tejido blando interfaz*

*flechas blancas = interfaz hueso-cartílago posterior.*

#### **4.4.8 Determinación del perfil anabólico / catabólico y anti-inflamatorio / pro-inflamatorio del líquido sinovial mediante test ELISA**

Como complemento a los datos clínicos observados durante el seguimiento de los pacientes tratados mediante infiltración intra-articular de SVF, se cuantificaron en ambas rodillas los niveles en líquido sinovial de citokinas pro-inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6 e IL8), citokinas anti-inflamatorias (IL10), factores catabólicos (MMP2) y anabólicos (IGF1), antes y a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, mediante test ELISA, en el grupo de 50 pacientes tratado de una rodilla con SVF y de la contralateral con AH. Se siguieron minuciosamente las instrucciones de cada test ELISA (todos de Wuhan Fine Biotech Co., Wuhan, Hubei, China) suministradas por el fabricante, y las placas se leyeron en un lector de placas iMark TM Microplate Absorbance Reader, de BioRad (Hercules, CA, USA), véanse figuras 20 y 21.



*Fig. 20: Lector de placas iMark TM Microplate Absorbance Reader, de BioRad (Hercules, CA, USA).*



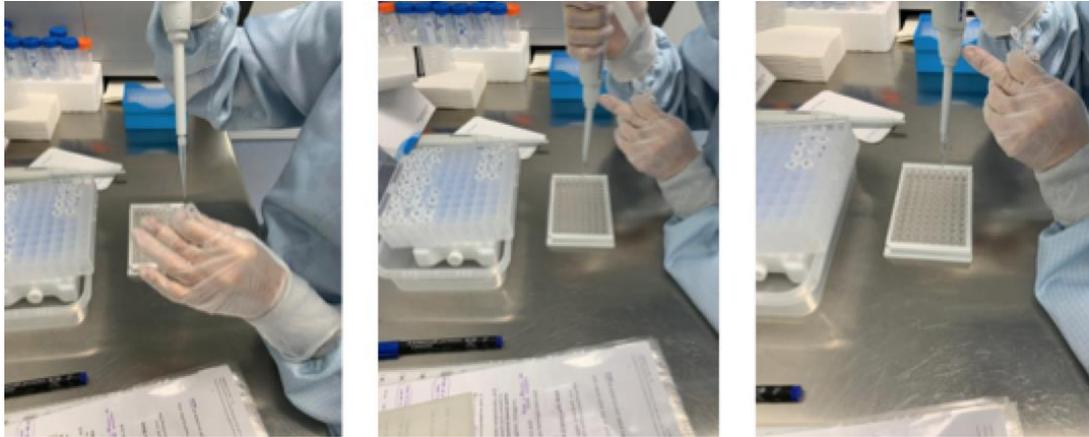
Fig. 21: Test ELISA para IGF-1 humana (FineTEST).

Se extrajeron 1ml de líquido sinovial de cada rodilla, al inicio y a los 12 meses de haber realizado el tratamiento. Todas las muestras se congelaron a ochenta grados centígrados bajo cero ( $-80^{\circ}\text{C}$ ), para ahorrar costes analíticos y evitar sesgos (figura 22). El día de realización de los test ELISA se descongelaron todas las muestras y se prepararon alícuotas de 150  $\mu\text{L}$  para realizar los distintos análisis.



Fig. 22: Muestras preparadas criopreservadas a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

En las placas de los ELISA de 96 pocillos las muestras han de medirse por duplicado. Entre el blanco y los dos estándares ocupan 6 pocillos. Los controles ocupan otros 6 pocillos. Como se median por duplicado cada muestra de cada rodilla, las muestras de líquido sinovial de cada paciente ocuparon 400 pocillos, por lo que hubo que emplear 5 placas de 96 pocillos de cada uno de los test ELISA (véase figura 23).



*Fig. 23: Cargado de las placas de los test ELISA.*

#### 4.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables de este estudio se dividieron en dos grupos: variable independiente y variables dependientes.

##### 4.5.1 Variable independiente

La variable independiente, que se denominó grupo de intervención, consistió en la intervención implementada en cada grupo. Esta variable divide a los sujetos en dos categorías: grupo experimental, los que fueron tratados con el medicamento sometido a ensayo, y grupo control, los que recibieron tratamiento mediante AH. Se trata de una variable cualitativa nominal dicotómica.

##### 4.5.2 Variables dependientes

Las variables dependientes se plantearon para conocer el efecto del tratamiento. Dentro de ellas, fueron variables cuantitativas continuas el balance articular de rodillas, tanto activo como pasivo, el índice de Lequesne, el cuestionario WOMAC, el test VAS, el perfil citoquínico del líquido sinovial, el

índice de satisfacción CRES-4. Además se añadió como variable cualitativa la evaluación ecográfica del estado articular.

#### 4.6 INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

##### 4.6.1 Medición del balance articular de rodilla

Para evaluar la movilidad de la rodilla se usó la medición del balance articular mediante goniometría, tanto del balance articular pasivo como activo.

##### 4.6.2 Evaluación ecográfica del estado del cartílago articular

Se incluyó un control ecográfico articular inicial y final mediante ecógrafo E-CUBE 7 (Alpinion Medical Systems Co., Gyeonggi-do, Korea), siguiendo el protocolo definido por Grassi et al., 1999 (42).

##### 4.6.3 Escalas de valoración

Para evaluar los cambios obtenidos por la aplicación del tratamiento experimental objeto de esta Tesis Doctoral, usaremos tres escalas de valoración, que vamos a explicar brevemente a continuación y que constan como anexos en el presente trabajo.

###### 4.6.3.1 Escala Analógica Visual del dolor (EVA o VAS)

Permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente con la máxima reproducibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros. La valoración será:

1 Dolor leve si el paciente puntúa el dolor como menor de 3.

2 Dolor moderado si la valoración se sitúa entre 4 y 7.

3 Dolor severo si la valoración es igual o superior a 8.

#### 4.6.3.2 Cuestionario WOMAC

Las universidades de Western Ontario y McMaster diseñaron el cuestionario WOMAC en 1988 para medir la sintomatología y la discapacidad física percibida por la población con osteoartrosis de cadera o de rodilla mediante una entrevista personal. Este cuestionario se ha empleado en distintas poblaciones, como la meniscopatía o la osteoartrosis (ésta última es una de las más beneficiadas). Su utilidad se basa en la capacidad de evaluar cambios clínicos percibidos por el paciente en su estado de salud como resultado de una intervención. La adecuación de sus propiedades métricas se ha demostrado en una multitud de investigaciones, especialmente su sensibilidad al cambio.

Este instrumento se ha utilizado ampliamente en estudios que evalúan la efectividad de la artroplastia total de cadera o la artroplastia total de rodilla. Su adaptación al español se realizó en 1999 para la población con osteoartrosis de cadera y de rodilla, mientras que su validación se hizo en 2002, siendo utilizada posteriormente en numerosos estudios del ámbito español. A pesar de su extensión (24 ítems, 5 para evaluar el dolor, 2 para evaluar la rigidez y 17 para evaluar las actividades de vida diaria), es el único instrumento específico encontrado que se ha adaptado en la población española con esta enfermedad osteoarticular de cadera y de rodilla.

#### 4.6.3.3 Índice de Lequesne

El Índice Algo-Funcional de Lequesne (1987) se compone de un cuestionario cuyo objetivo es medir las repercusiones dolorosas y funcionales de la gonartrosis. Este índice está compuesto por 10 apartados que evalúan tres áreas, dolor o molestias (5 apartados), máxima distancia caminando (1 apartado) y actividades de vida diaria (4 apartados). La puntuación oscila entre 0 (ningún tipo de dolor o incapacidad) y 24 (dolor e incapacidad máximas). Una puntuación superior a 14 se considera extremadamente grave, de 11 a 13 muy grave, de 8 a 10 grave, de 5 a 7 moderada y 4 o menos leve.

#### 4.6.3.4 Índice de satisfacción CRES-4

Se analiza el índice satisfacción de los pacientes sometidos a ensayo con el tratamiento recibido, mediante la utilización la escala CRES-4 adaptada al español.

#### 4.7 PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

La única intervención consistió en los primeros 50 pacientes afectados de gonartrosis de grados III-IV en infiltrar el medicamento sometido a ensayo en una de las rodillas afectadas, seleccionada al azar, e infiltrar en la rodilla contralateral el AH usado como control. En los siguientes 50 pacientes se les infiltró el medicamento sometido a ensayo en ambas rodillas directamente. En todos los casos todos los pacientes fueron informados debidamente por el investigador y firmaron de forma voluntaria el consentimiento informado del ensayo.

La recogida de datos de todas las variables evaluadas en el ensayo se realizó en todos los casos de form inicial, a los 3, 6 y 12 meses, de haber realizado el tratamiento.

#### 4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico de todos los datos se ha usado el software de estadística SPSS versión 22 (IBM).

En primer lugar se realizó el análisis descriptivo de los datos obtenidos para todas las variables dependientes, tanto a nivel inicial como en las posteriores evaluaciones realizadas a los 3, 6 y 12 meses de haber realizado el tratamiento. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo. Las variables cualitativas se describieron en frecuencia y porcentaje, realizándose también una normalización a porcentaje de

las distintas variables cuantitativas obtenidas en las diferentes escalas con el fin de poder compararlas de forma más sencilla.

Se realizó la prueba de normalidad de nuestras variables cuantitativas con la prueba de con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, prueba que demostró que nuestra muestra no seguía una distribución normal, por lo que para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) debimos aplicar el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon. Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas considerando un nivel de significación  $\alpha=0,05$  La estructuración de estos análisis fue realizada en función de los objetivos establecidos para este estudio, teniendo en cuenta la gravedad de la afectación, el sexo y los grupos de edad. Además, se verificó la comparabilidad de todos los grupos sometidos a ensayo.

Por último, se realizaron análisis de las correlaciones entre el índice de satisfacción del paciente y la reducción observada en el dolor, la mejoría observada en el cuestionario WOMAC y la observada en el índice de Lequesne, respectivamente.



## **V - RESULTADOS**



## V - RESULTADOS

En este apartado veremos un análisis descriptivo y gráfico de los resultados obtenidos de las principales variables objeto de estudio de nuestro trabajo, incluyendo la prueba de normalidad de las variables cuantitativas con el fin de decidir la aplicación de test paramétricos o no paramétricos.

### 5.1 ANÁLISIS DE LA MUESTRA INICIAL

En nuestro ensayo han sido sometidos a estudio una muestra de 100 pacientes afectados de gonartrosis bilateral sintomática, de grados III y IV (distribuidas al 50%), 56 hombres (56%) y 44 mujeres (44%), con una edad comprendida entre los 50 y los 89 años, siendo la edad media 65'08 y la mediana 61'5 tal y como se muestra en las siguientes gráficas (Fig. 24 y 25):



Fig. 24: Distribución de la muestra por sexo.

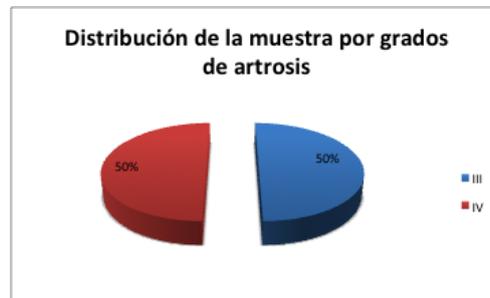


Fig. 25: Distribución de la muestra por grado de artrosis.

Dividimos la muestra en grupos de edad, con el fin de poder evaluar los resultados de forma individualizada en cada uno de ellos, observando que el grupo de 50 a 59 años de edad está compuesto por 42 pacientes (42%), el grupo de 60 a 69 años de edad por 34 pacientes (34%), el grupo de 70 a 79 años de edad por 8 pacientes (8%) y el grupo de 80 a 89 años de edad por 16 pacientes (16%), tal y como se muestra en la figura 26.



Fig. 26: Distribución de la muestra por grupos de edad.

La evaluación del dolor pre-tratamiento, analizada por la escala analógica visual del dolor VAS, muestra que el 58% de los pacientes sometidos a ensayo padecen un dolor moderado (VAS de 4 a 7) y el 42% un dolor severo (VAS de 8 a 10), véase figura 27.



Fig. 27: Distribución de la muestra según VAS inicial.

La evaluación de la muestra inicial pre-tratamiento, analizada mediante el índice de Lequesne, muestra que el 68% de los pacientes sufre una afectación severa (índice de Lequesne con valores de 11 o más puntos), el 32% una afectación moderada (índice de Lequesne de 5 a 10 puntos), véase figura 28.

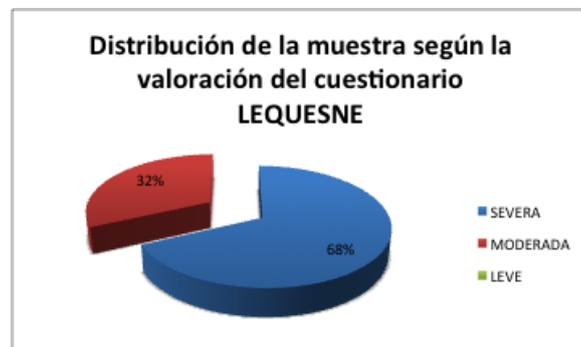


Fig. 28: Distribución de la muestra según el índice de Lequesne inicial.

La evaluación de la muestra inicial pre-tratamiento, analizada mediante el cuestionario WOMAC, muestra que el 87% de los pacientes sufre una afectación considerada severa (puntuación WOMAC mayor a 29 puntos), el 36% moderada (puntuación WOMAC de 15 a 28 puntos), véase figura 29.

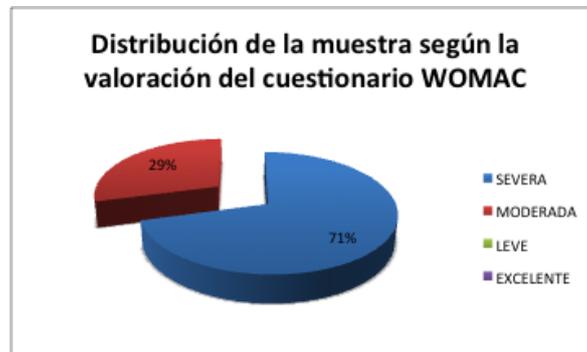


Fig. 29: Distribución de la muestra según el cuestionario WOMAC inicial.

En las tablas 5, 6 y 7 analizamos los aspectos estadísticos básicos en cuanto a los tres test realizados (índice de Lequesne, cuestionario de WOMAC y VAS) de nuestra muestra inicial de 100 rodillas antes de ser sometidas a tratamiento experimental.

Tabla 5: Análisis estadístico básico del índice de Lequesne antes del tratamiento.

ÍNDICE DE LEQUESNE	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica
<b>Dolor</b>	5,66	5,00	1,782	1,335
<b>Distancia</b>	3,83	4,00	2,264	1,505
<b>AVD</b>	3,445	3,500	2,449	1,5649
<b>Total</b>	12,935	12,500	16,392	4,0487

Tabla 6: Análisis estadístico básico del cuestionario WOMAC antes del tratamiento.

CUESTIONARIO WOMAC	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica
<b>Dolor</b>	14,07	13,00	8,530	2,921
<b>Rigidez</b>	3,64	4,00	5,808	2,410
<b>Función</b>	29,21	28,00	169,056	13,002
<b>Total</b>	46,92	45,50	257,852	16,058

Tabla 7: Análisis estadístico básico del VAS antes del tratamiento.

VAS	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica
-----	-------	---------	----------	-------------------

<b>Dolor</b>	7,39	7,00	2,159	1,470
--------------	------	------	-------	-------

Por último, la distribución de la muestra inicial pre-tratamiento, también se realizó en base al balance articular (BA) pasivo y activo explorado en cada rodilla, evidenciándose que el 50% de las rodillas sometidas a tratamiento poseían un balance articular completo, el 45% un balance articular ligeramente limitado o limitado, y sólo un 5% un balance articular muy limitado, véase figuras 30 y 31.

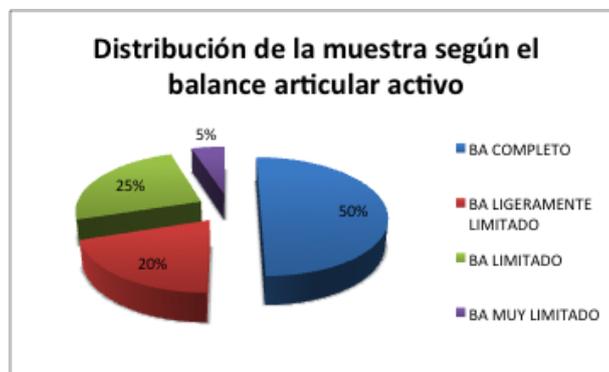


Fig. 30: Distribución de la muestra según el balance articular activo inicial.

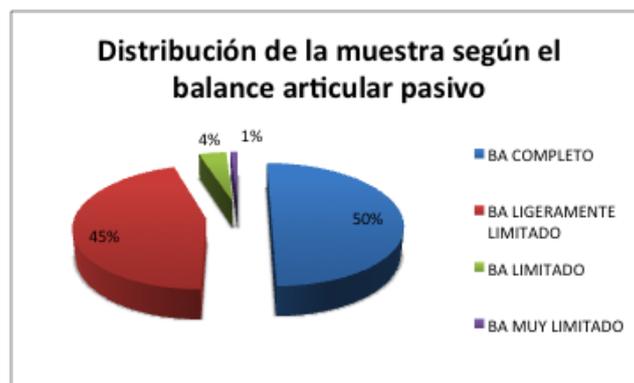


Fig. 31: Distribución de la muestra según el balance articular pasivo inicial.

En las tablas 8 y 9 analizamos los aspectos estadísticos básicos en cuanto a movilidad pasiva y activa de nuestra muestra inicial de 100 rodillas antes de ser sometidas a tratamiento experimental.

*Tabla 8: Análisis estadístico básico del balance articular pasivo antes del tratamiento.*

<b>BA PASIVO</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Varianza</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Flexión</b>	141,40	145,00	99,030	9,951
<b>Extensión</b>	178,45	180,00	5,907	2,430
<b>Rotación interna</b>	8,05	9,00	5,301	2,302
<b>Rotación externa</b>	8,05	9,00	5,301	2,302

*Tabla 9: Análisis estadístico básico del balance articular activo antes del tratamiento.*

<b>BA ACTIVO</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>Varianza</b>	<b>Desviación típica</b>
<b>Flexión</b>	137,40	142,50	202,23	14,222
<b>Extensión</b>	180,00	180,00	,000	,000
<b>Rotación interna</b>	6,75	7,50	11,806	3,436
<b>Rotación externa</b>	6,80	7,50	11,374	3,372

Para obtener un análisis más detallado de los resultados de nuestro ensayo, dividimos la muestra por grupos de edad y grados de artrosis. Así observamos que en nuestra muestra, el grupo de 50 a 59 años de edad contiene 42 rodillas afectadas de gonartrosis grado III (61'9 %) y 32 de grado IV (38'1 %), el grupo de 60 a 69 años de edad contiene 36 rodillas afectadas de gonartrosis grado III (52'94 %) y 32 de grado IV (47'06 %), el grupo de 70 a 79 años de edad contiene 8 rodillas afectadas de gonartrosis grado III (50 %) y 8 de grado IV (50 %), y el grupo de 80 a 89 años de edad contiene 36 rodillas afectadas de gonartrosis grado III (12'5 %) y 28 de grado IV (87'5 %), véase figura 32.

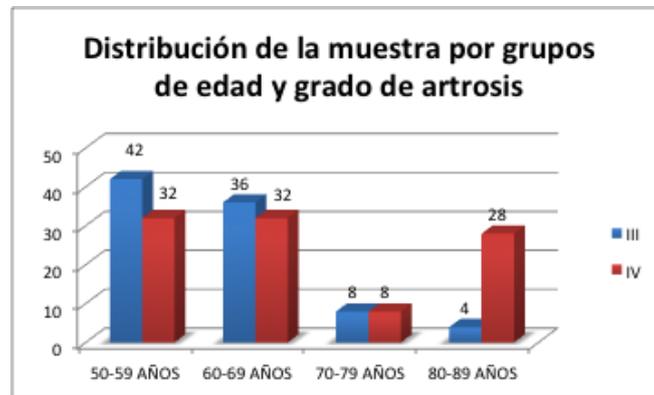


Fig. 32: Distribución de la muestra por grupos de edad y grados de artrosis.

Atendiendo a la división de la muestra sometida a estudio por grupos de edad, analizamos las puntuaciones iniciales obtenidas en las tres escalas de valoración empleadas, el parámetro dolor evaluado en cada una de las escalas, así como el dolor promedio, y el balance articular activo y pasivo explorado.

Así pues, en el grupo de 50 a 59 años, la puntuación media en la escala de WOMAC fue de 41'69 puntos, 11'95 puntos en la escala de Lequesne y 7'07 en la escala VAS; en el grupo de 60 a 69 años, la puntuación media en la escala de WOMAC fue de 45'82 puntos, 12'56 puntos en la escala de Lequesne y 7'41 en la escala VAS; en el grupo de 70 a 79 años, la puntuación media en la escala de WOMAC fue de 50'5 puntos, 14 puntos en la escala de Lequesne y 7'5 en la escala VAS; en el grupo de 80 a 89 años, la puntuación media en la escala de WOMAC fue de 61'19 puntos, 15'78 puntos en la escala de Lequesne y 8'13 en la escala VAS, véase figura 33.

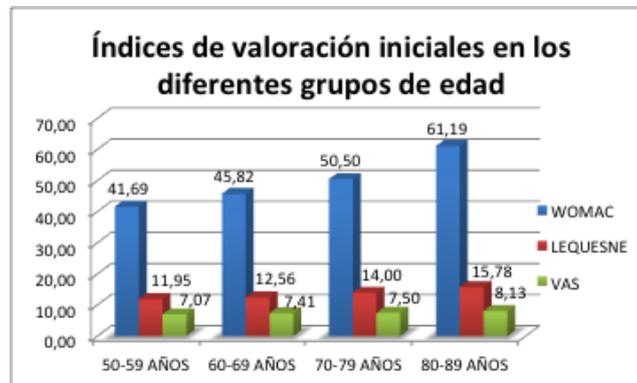


Fig. 33: Índices de valoración iniciales en los diferentes grupos de edad.

En cuanto a la valoración del dolor promedio y el dolor en las distintas escalas empleadas, observamos que en el grupo de 50 a 59 años se obtuvo una puntuación promedio de las tres escalas del dolor de 68'93 %, siendo la puntuación media en la escala de WOMAC respecto al apartado dolor de 67'62 %, 68'45 % en la escala de Lequesne, 70'71 % en la escala VAS; en el grupo de 60 a 69 años se obtuvo una puntuación promedio de las tres escalas del dolor de 71'47 %, siendo la puntuación media en la escala de WOMAC respecto al apartado dolor de 70'44 %, 69'85 % en la escala de Lequesne, 74'12 % en la escala VAS; en el grupo de 70 a 79 años se obtuvo una puntuación promedio de las tres escalas del dolor de 72'5 %, siendo la puntuación media en la escala de WOMAC respecto al apartado dolor de 70'63 %, 71'88 % en la escala de Lequesne, 75 % en la escala VAS; en el grupo de 80 a 89 años se obtuvo una puntuación promedio de las tres escalas del dolor de 78'85 %, siendo la puntuación media en la escala de WOMAC respecto al apartado dolor de 77'19 %, 78'13 % en la escala de Lequesne, 81'25 % en la escala VAS, véase figura 34.

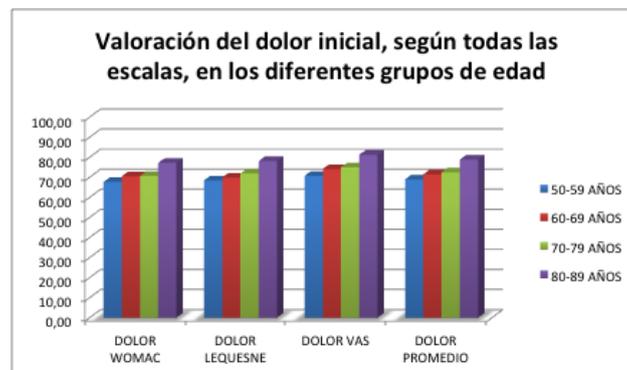


Fig. 34: Valoración del dolor en los diferentes grupos de edad.

Respecto al balance articular observamos que en el grupo de 50 a 59 años el BA activo medio llega al 87'08 % y el pasivo al 92'8 %, en el grupo de 60 a 69 años el BA activo medio llega al 82'89 % y el pasivo al 89'35 %, en el grupo de 70 a 79 años el BA activo medio llega al 76'04 % y el pasivo al 85'99 %, y en el grupo de 80 a 89 años el BA activo medio llega al 68'33 % y el pasivo al 77'29 %, véase figura 35.

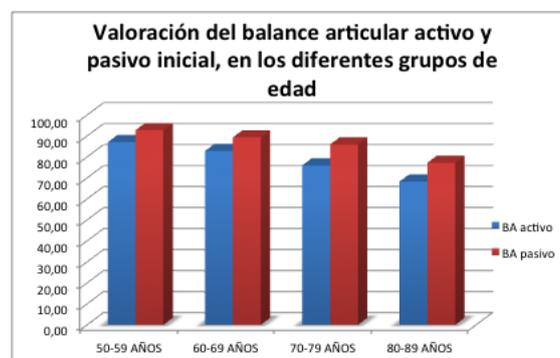


Fig. 35: Valoración del BA activo y pasivo en los diferentes grupos de edad.

Atendiendo a la división de la muestra sometida a estudio por grado de artrosis, según la clasificación de Kellgren y Lawrence, analizamos de nuevo las puntuaciones iniciales obtenidas en las tres escalas de valoración empleadas, el

parámetro dolor evaluado en cada una de las escalas, así como el dolor promedio, y el balance articular activo y pasivo explorado.

Así pues en el grado III de artrosis observamos una puntuación media inicial en el cuestionario WOMAC de 41'04 puntos, 12'1 en el índice de Lequesne y 7'08 puntos en la escala VAS; en el grado IV de artrosis observamos una puntuación media inicial en el cuestionario WOMAC de 52'08 puntos, 13'8 en el índice de Lequesne y 7'7 puntos en la escala VAS, véase figura 36.

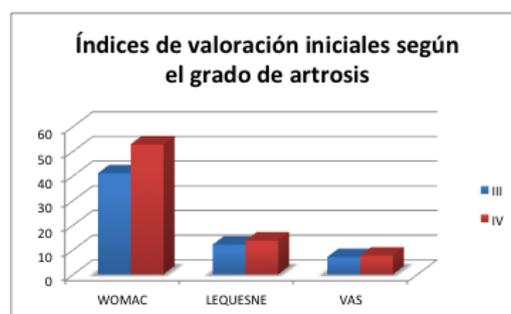


Fig. 36: Índices de valoración iniciales según el grado de artrosis.

En cuanto a la valoración del dolor promedio y el dolor en las distintas escalas empleadas, observamos que en el grupo de artrosis de grado III se obtuvo una puntuación promedio de las tres escalas del dolor de 69 %, siendo la puntuación media en la escala de WOMAC respecto al apartado dolor de 67'7 %, 68'5 % en la escala de Lequesne, 70'8 % en la escala VAS; en el grupo de artrosis de grado IV se obtuvo una puntuación promedio de las tres escalas del dolor de 74'3 %, siendo la puntuación media en la escala de WOMAC respecto al apartado dolor de 73 %, 73 % en la escala de Lequesne, 77 % en la escala VAS, véase figura 37.

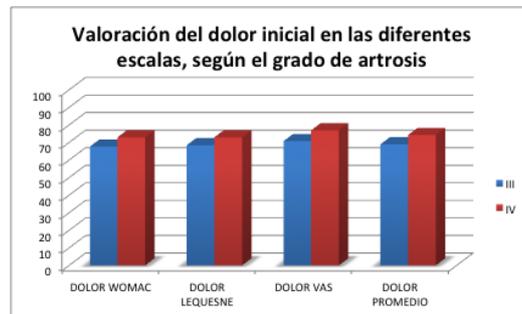


Fig. 37: Valoración del dolor inicial en las diferentes escalas según el grado de artrosis.

Respecto al balance articular observamos que en el grupo de artrosis de grado III el BA activo medio llega al 97'85 % y el pasivo al 98'61 %, y en el grupo de artrosis de grado IV el BA activo medio llega al 65'7 % y el pasivo al 78'6 %, véase figura 38.

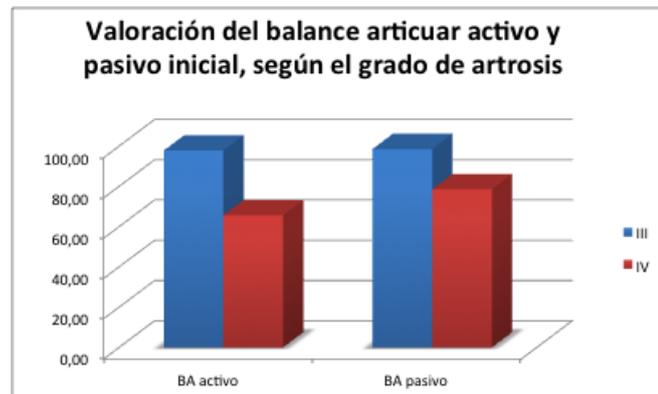


Fig. 38: Valoración del BA activo y pasivo según el grado de artrosis.

Se analizaron los resultados de la evaluación inicial ecográfica del estado del cartílago articular, siguiendo el protocolo descrito por Grassi et al (68), véase figura 39.

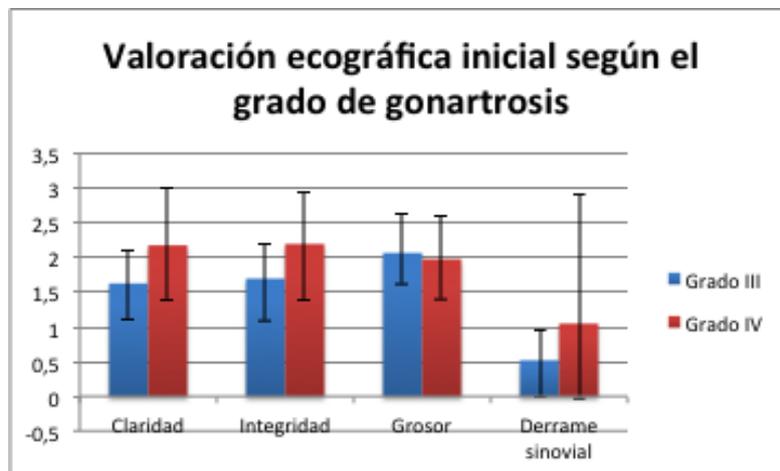


Fig. 39: Valoración ecográfica inicial del estado articular, según protocolo descrito por Grassi et al. (68).

Por último, se analizaron los resultados de la valoración inicial del líquido sinovial, los cuales podemos visualizar en la tabla 10 y la figura 40.

Tabla 10: Perfiles medios pre-tratamiento anabólico / catabólico del líquido sinovial de las rodillas afectada de gonartrosis, expresados en picogramos por mililitro (pg/ml).

PERFIL ANABÓLICO	Valores pre-tratamiento	Desviación standard
IL-10	0,32	0,21
IGF-1	152,24	51,68
<b>PERFIL CATABÓLICO</b>		
IL-1 $\beta$	0,341	0,27
IL-8	49,79	25,31
MMP-2	912,42	125,52
IL-6	35,86	12,58
TNF- $\alpha$	234,78	39,32

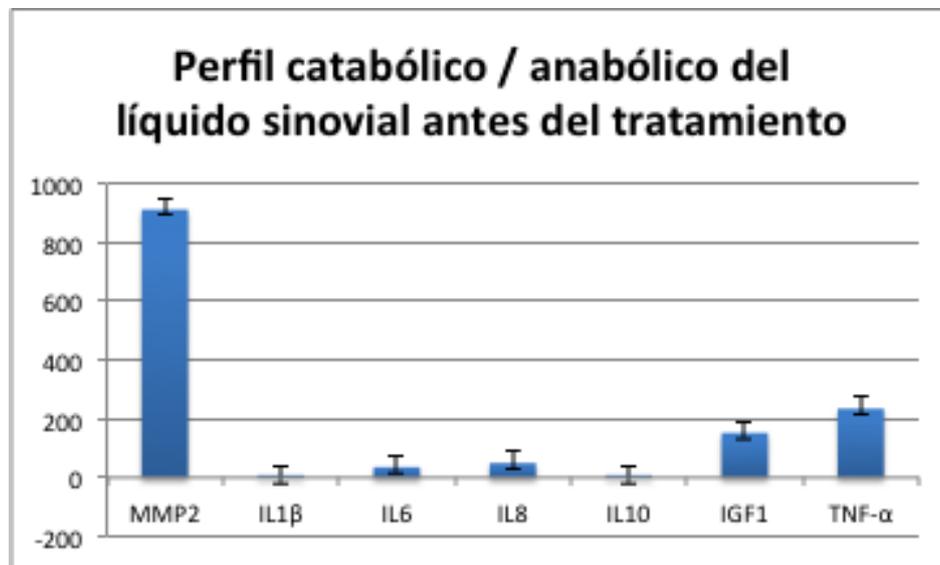


Fig. 40: Representación gráfica de los perfiles medios pre-tratamiento anabólico / catabólico del líquido sinovial de las rodillas afectada de gonartrosis, expresados en picogramos por mililitro (pg/ml).

## 5.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL BALANCE ARTICULAR

En la siguiente tabla se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros del balance articular pasivo, en valores absolutos y normalizados.

Tabla 11: Parámetros descriptivos del BA pasivo.

<b>BA PASIVO</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>
Flexión pasiva inicial	100	141,40	9,951	110	150
Extensión pasiva inicial	100	178,45	2,430	170	180
Rotación externa pasiva inicial	100	8,05	2,302	0	10
Rotación interna pasiva inicial	100	8,05	2,302	0	10
% Flexión pasiva inicial	100	94,2668	6,63350	73,33	100,00
% Extensión pasiva inicial	100	99,1382	1,35127	94,44	100,00
% Rotación externa pasiva inicial	100	80,5000	23,02283	,00	100,00
% Rotación interna pasiva inicial	100	80,5000	23,02283	,00	100,00
% Total pasiva inicial	100	88,6003	13,45980	41,94	100,00
Flexión pasiva final	100	144,25	9,167	120	150
Extensión pasiva final	100	176,89	17,343	7	180
Rotación externa pasiva final	100	8,29	2,883	0	10
Rotación interna pasiva final	100	8,29	2,883	0	10
% Flexión pasiva final	100	96,1667	6,11058	80,00	100,00
% Extensión pasiva final	100	98,2717	9,63474	3,89	100,00
% Rotación externa pasiva final	100	82,9000	28,82532	,00	100,00
% Rotación interna pasiva final	100	82,9000	28,82532	,00	100,00
% Total pasiva final	100	90,0594	17,00463	20,97	100,00

En la tabla 12 se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros del balance articular activo, en valores absolutos y normalizados.

*Tabla 12: Parámetros descriptivos del BA activo.*

<b>BA ACTIVO</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación típica</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>
Flexión activa inicial	100	137,40	14,222	100	150
Extensión activa inicial	100	180,00	,000	180	180
Rotación externa activa inicial	100	6,75	3,436	0	10
Rotación interna activa inicial	100	6,80	3,372	0	10
% Flexión activa inicial	100	91,5999	9,48144	66,67	100,00
% Extensión activa inicial	100	100,0000	,00000	100,00	100,00
% Rotación externa activa inicial	100	67,5000	34,35921	,00	100,00
% Rotación interna activa inicial	100	68,0000	33,72497	,00	100,00
% Total activa inicial	100	81,7749	19,30547	41,67	100,00
Flexión activa final	100	140,45	12,515	110	150
Extensión activa final	100	180,00	,000	180	180
Rotación externa activa final	100	7,25	3,480	0	10
Rotación interna activa final	100	7,40	3,263	0	10
% Flexión activa final	100	93,6333	8,34302	73,33	100,00
% Extensión activa final	100	100,0000	,00000	100,00	100,00
% Rotación externa activa final	100	72,5000	34,79739	,00	100,00
% Rotación interna activa final	100	74,0000	32,62892	,00	100,00
% Total activa final	100	85,0333	18,73149	43,33	100,00

La media inicial normalizada del balance articular pasivo fue de 88'6% y la del balance articular activo de 81'77%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular pasivo de 90'06% y de 85'03% del balance articular activo.

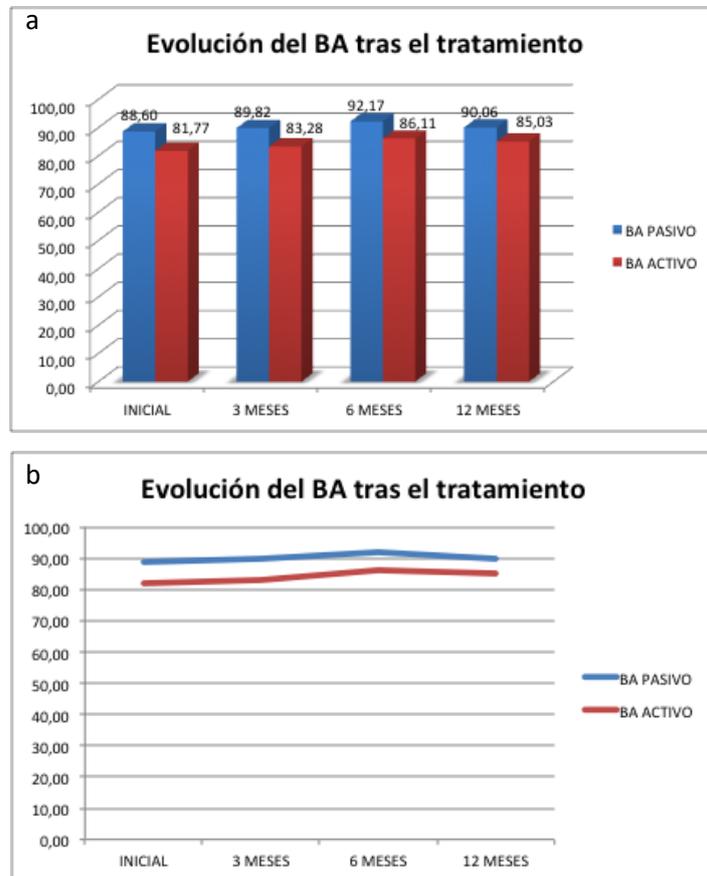


Fig. 41 a y b: Evolución del balance articular pasivo y activo tras el tratamiento.

Realizamos el análisis de distribución de la muestra en cuanto a balance articular pasivo y activo, inicial y final observados, véase tabla 13.

Tabla 13: Test de distribución normal para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final.

	N	Parámetros normales		Z de Kolmogorov-Smirnov	Sig. (bilat)
		Media	Desv. Típica		
BA pasivo inicial	100	88,6003	13,45980	3,015	0,000
BA pasivo final	100	90,0594	17,00463	3,906	0,000
BA activo inicial	100	81,7749	19,30547	3,274	0,000
BA activo final	100	85,0333	18,73149	3,079	0,000

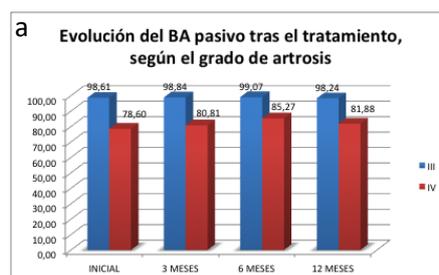
Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de BA pasivo y activo, inicial y final observados, véase tabla 14.

Tabla 14: Contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final.

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
BA pasivo inicial	100	88,6003	13,45980	41,94	100,00
BA pasivo final	100	90,0594	17,00463	20,97	100,00
BA activo inicial	100	81,7749	19,30547	41,67	100,00
BA activo final	100	85,0333	18,73149	43,33	100,00

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
BA pasivo final-BA pasivo inicial	-2,732	0,006
BA activo final-BA activo inicial	-3,585	0,000

La media inicial normalizada del balance articular pasivo fue de 98'61% en el grupo de artrosis de grado III y de 78'6% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular pasivo de 98'24% en el grupo de grado III de artrosis y de 81'88% en el grupo de grado IV, véase figura 42 a y b.



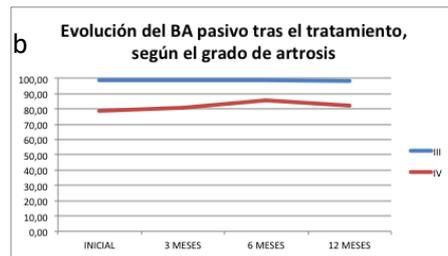


Fig. 42 a y b: Evolución del BA pasivo tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III y IV.

La media inicial normalizada del balance articular activo fue de 97'85% en el grupo de artrosis de grado III y de 65'7% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular activo de 97'82% en el grupo de grado III de artrosis y de 72'25% en el grupo de grado IV, véase figura 43 a y b.

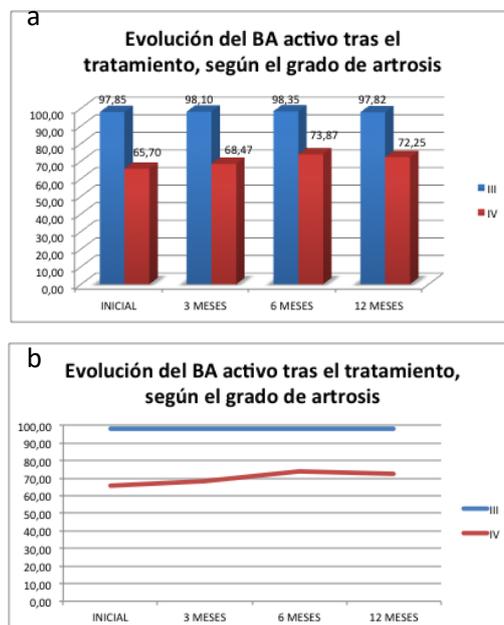


Fig. 43 a y b: Evolución del BA activo tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III y IV.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de BA pasivo y activo, inicial y final observados, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 15.

*Tabla 15: Contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis.*

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
BA pasivo inicial grado III	100	88,6003	13,45980	41,94	100,00
BA pasivo final grado III	100	90,0594	17,00463	20,97	100,00
BA activo inicial grado III	100	81,7749	19,30547	41,67	100,00
BA activo final grado III	100	85,0333	18,73149	43,33	100,00
BA pasivo inicial grado IV	100	88,6003	13,45980	41,94	100,00
BA pasivo final grado IV	100	90,0594	17,00463	20,97	100,00
BA activo inicial grado IV	100	81,7749	19,30547	41,67	100,00
BA activo final grado IV	100	85,0333	18,73149	43,33	100,00

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grado III	-2,842	0,004
BA activo final-BA activo inicial Grado III	0,000	1,000
BA activo final-BA activo inicial Grado IV	-2,814	0,005
BA activo final-BA activo inicial Grado IV	-3,725	0,000

En el grupo de pacientes de 50 a 59 años, la media inicial normalizada del balance articular pasivo fue de 98'88% en el grupo de artrosis de grado III y de 82'91% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular pasivo de 99'33% en el grupo de grado III de artrosis y de 89'04% en el grupo de grado IV. En el mismo grupo, la media inicial normalizada del balance articular activo fue de 98'46% en el grupo de artrosis de grado III y de 68,59% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media

final normalizada del balance articular activo de 98'94% en el grupo de grado III de artrosis y de 77'86% en el grupo de grado IV.

En el grupo de pacientes de 60 a 69 años, la media inicial normalizada del balance articular pasivo fue de 98'39% en el grupo de artrosis de grado III y de 79'19% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular pasivo de 99'04% en el grupo de grado III de artrosis y de 83'35% en el grupo de grado IV. En el mismo grupo, la media inicial normalizada del balance articular activo fue de 97,78% en el grupo de artrosis de grado III y de 66,15% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular activo de 98'47% en el grupo de grado III de artrosis y de 72'92% en el grupo de grado IV.

En el grupo de pacientes de 70 a 79 años, la media inicial normalizada del balance articular pasivo fue de 97'08% en el grupo de artrosis de grado III y de 74'9% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular pasivo de 86'67% en el grupo de grado III de artrosis y de 64'62% en el grupo de grado IV. En el mismo grupo, la media inicial normalizada del balance articular activo fue de 93,13% en el grupo de artrosis de grado III y de 58,96% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular activo de 86'46% en el grupo de grado III de artrosis y de 61'87% en el grupo de grado IV.

En el grupo de pacientes de 80 a 89 años, la media inicial normalizada del balance articular pasivo fue de 100% en el grupo de artrosis de grado III y de 74'05% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular pasivo de 100% en el grupo de grado III de artrosis y de 76'95% en el grupo de grado IV. En el mismo grupo, la media inicial normalizada del balance articular activo fue de 100% en el

grupo de artrosis de grado III y de 63,81% en el grupo de artrosis de grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final normalizada del balance articular activo de 100% en el grupo de grado III de artrosis y de 68,04% en el grupo de grado IV.

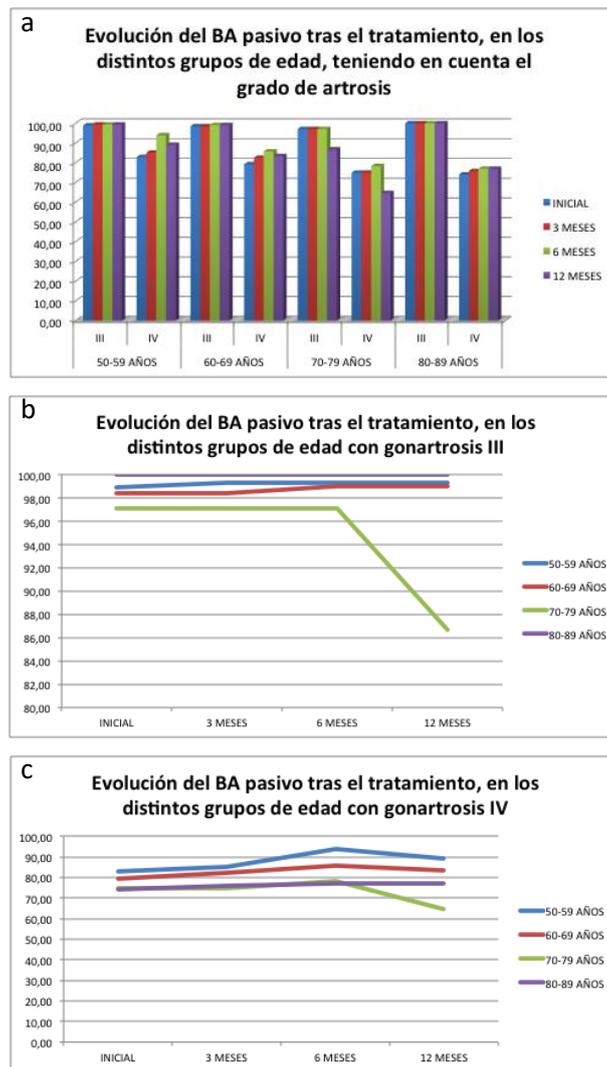


Fig. 44 a, b c: Evolución del BA pasivo (a) tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III (b) y IV (c), distribuidos por grupos de edad.

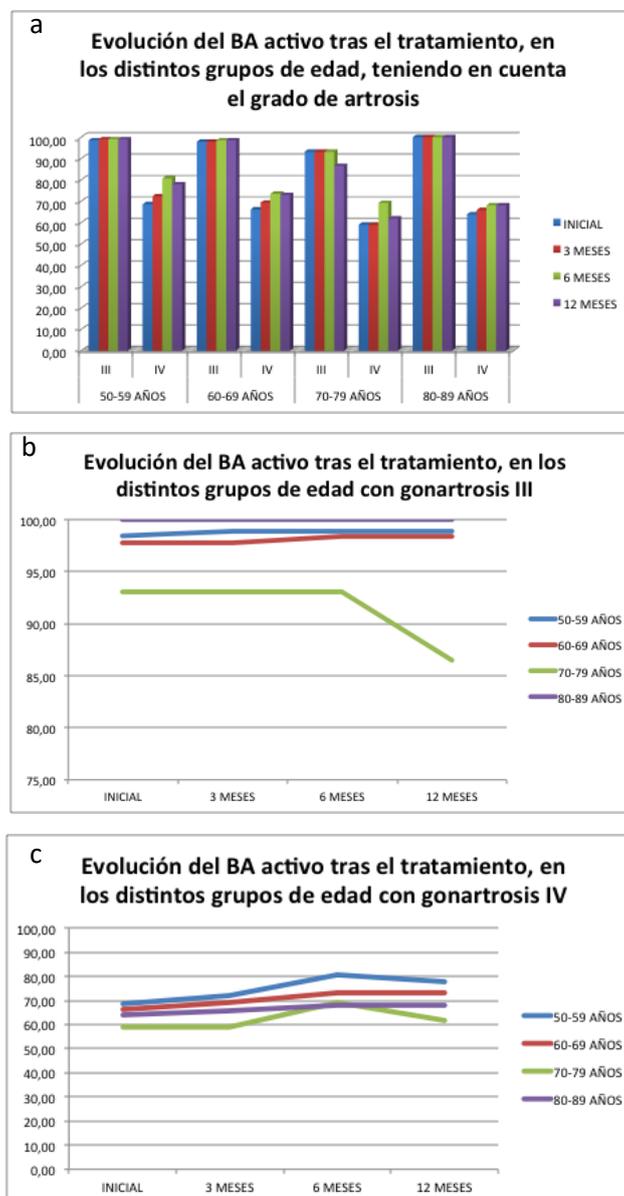


Fig. 45 a, b, c: Evolución del BA activo (a) tras el tratamiento en los pacientes con gonartrosis de grado III (b) y IV (c), distribuidos por grupos de edad.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de BA pasivo y activo, inicial y final observados, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad, véase tabla 16.

*Tabla 16: Contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad.*

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Típica</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>
BA pasivo inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	98'88	5,69325	70,97	100,00
BA pasivo final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	99'33	3,40458	82,64	100,00
BA activo inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	98'46	7,84465	60,00	100,00
BA activo final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	98'94	5,39319	72,50	100,00
BA pasivo inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	82'91	8,31047	70,97	100,00
BA pasivo final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	89'04	21,56794	20,97	100,00
BA activo inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	68'59	5,98392	60,00	60,00
BA activo final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	77'86	16,48223	43,33	100,00
BA pasivo inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	98'39	6,84244	70,97	100,00
BA pasivo final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	99'04	4,09179	82,64	100,00
BA activo inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	97'78	9,42809	60,00	100,00
BA activo final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	98'47	6,48181	72,50	100,00
BA pasivo inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	79'19	10,23867	69,31	100,00
BA pasivo final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	83'35	16,43783	44,31	100,00
BA activo inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	66'15	12,14109	43,33	100,00
BA activo final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	72'92	14,41129	43,33	100,00
BA pasivo inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	97'08	5,83500	83,33	100,00
BA pasivo final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	86'67	26,66500	46,67	100,00
BA activo inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	93'13	13,75000	72,50	100,00
BA activo final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	86'46	27,08333	45,83	100,00
BA pasivo inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	74'9	8,99079	69,31	88,33
BA pasivo final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	64'62	26,85281	43,61	100,00
BA activo inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	58'96	11,96929	43,33	72,50
BA activo final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	61'87	26,72195	43,33	100,00
BA pasivo inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	100	0,00000	100,0	100,00
BA pasivo final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	100	0,00000	100,0	100,00
BA activo inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	100	0,00000	60,00	100,00
BA activo final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	100	0,00000	72,50	100,00

BA pasivo inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	74'05	14,41848	41,94	100,00
BA pasivo final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	76'95	15,35384	43,61	100,00
BA activo inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	63'81	17,06181	41,67	100,00
BA activo final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	68'04	16,78677	43,33	100,00

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	3,000	1,000
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	0,317	1,000
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	2,287	0,022
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	1,964	0,050
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	1,000	0,317
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	0,500	1,000
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	5,500	0,012
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	6,000	0,050
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	0,500	1,000
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	0,500	1,000
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	1,500	1,000
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	3,000	0,070
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	2,214	0,027
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	2,527	0,012

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales del balance articular pasivo y activo, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales del balance articular pasivo y activo, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de

confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 17 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto al balance articular pasivo o activo.

*Tabla 17: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para los datos del BA pasivo y activo, inicial y final.*

BALANCE ARTICULAR	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO
BA pasivo final-BA pasivo inicial		
BA activo final-BA activo inicial		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grado III		
BA activo final-BA activo inicial Grado III		
BA activo final-BA activo inicial Grado IV		
BA activo final-BA activo inicial Grado IV		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		

BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
BA pasivo final-BA pasivo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		
BA activo final-BA activo inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

### 5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ÍNDICE DE LEQUESNE

En la tabla 18 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros del índice de Lequesne.

*Tabla 18: Estadísticos descriptivos del índice de Lequesne inicial y final.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
DOLOR Inicial Lequesne	100	5,66	1,335	4	8
DISTANCIA Inicial Lequesne	100	3,83	1,505	1	8
AVD Inicial Lequesne	100	3,445	1,5649	,5	7,0
Total Inicial Lequesne	100	12,935	4,048	6,0	23,0
% DOLOR Inicial Lequesne	100	70,750	16,687	50,0	100,0
% DISTANCIA Inicial Lequesne	100	47,875	18,807	12,5	100,0
% AVD Inicial Lequesne	100	43,062	19,561	6,25	87,50
% Total Inicial Lequesne	100	53,895	16,869	25,0	95,833
DOLOR 12M Lequesne	100	1,69	1,412	0	5
DISTANCIA 12M Lequesne	100	,89	1,163	0	5
AVD 12M Lequesne	100	,825	1,1836	,0	5,0
Total 12M Lequesne	100	3,405	3,1993	,0	14,0
% DOLOR 12M Lequesne	100	21,125	17,6504	,0	62,5
% DISTANCIA 12M Lequesne	100	11,125	14,5313	,0	62,5
% AVD 12M Lequesne	100	10,312	14,794	,00	62,50
% Total 12M Lequesne	100	14,187	13,330	,0000	58,33

La media inicial del índice de Lequesne inicial fue de 12'94, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 3'41, véase figura 46.

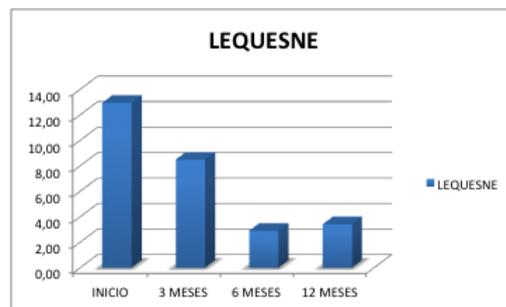


Fig. 46: Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto al índice de Lequesne, inicial y final observados, véase tabla 19.

Tabla 19: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del índice de Lequesne.

Índice de Lequesne	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial	100	12,935	4,0487	6,0	23,0
Final a los 12 meses	100	3,405	3,1993	0,0	14,0

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Índice de Lequesne final a 12 meses - Índice de Lequesne inicial	-8,601	0,000

La media inicial del índice de Lequesne fue de 12'1 en el grado III de artrosis, y de 13'77 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 1'76 en el grado III y de 5'05 en el grado IV, véase figura 47.

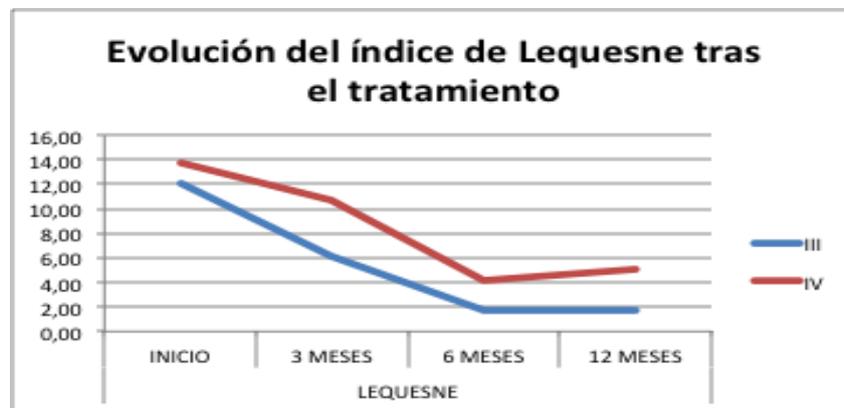


Fig. 47: Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto al índice de Lequesne, inicial y final observados, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 20.

Tabla 20: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis.

Índice de Lequesne	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III	50	12,1	3,94	6,0	19,5
Final a los 12 meses grado III	50	1,76	2,05	0,0	7,0
Inicial grado IV	50	13,77	4,02	6,0	23,0
Final a los 12 meses grado IV	50	5,05	3,31	0,0	14,0

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Lequesne final- Lequesne inicial Grado III	-8,601	0,000
Lequesne final- Lequesne inicial Grado IV	-6,451	0,000

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media inicial del índice de Lequesne fue de 11'35 en el grado III de artrosis, y de

12'94 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 1'31 en el grado III y de 4'09 en el grado IV.

En el grupo de 60 a 69 años la media inicial del índice de Lequesne fue de 12'64 en el grado III de artrosis, y de 12'47 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 1'94 en el grado III y de 4'31 en el grado IV.

En el grupo de 70 a 79 años la media inicial del índice de Lequesne fue de 12'38 en el grado III de artrosis, y de 15'63 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 2'75 en el grado III y de 8 en el grado IV.

En el grupo de 80 a 89 años la media inicial del índice de Lequesne fue de 16'5 en el grado III de artrosis, y de 15'68 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 4 en el grado III y de 6'14 en el grado IV. Véanse las figuras 48 y 49.

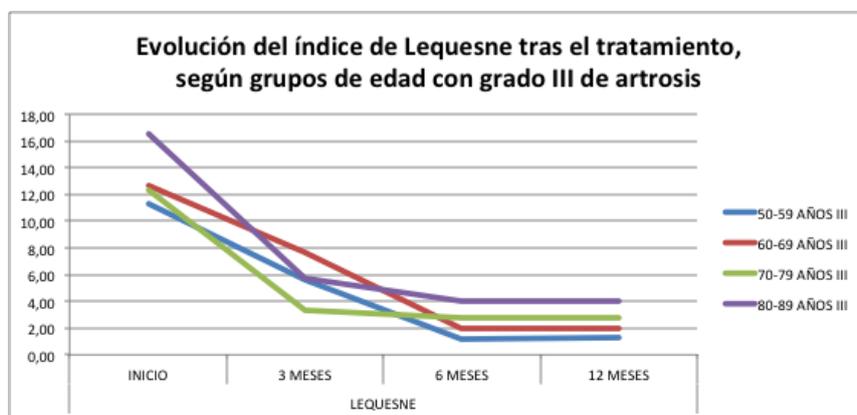


Fig. 48: Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.

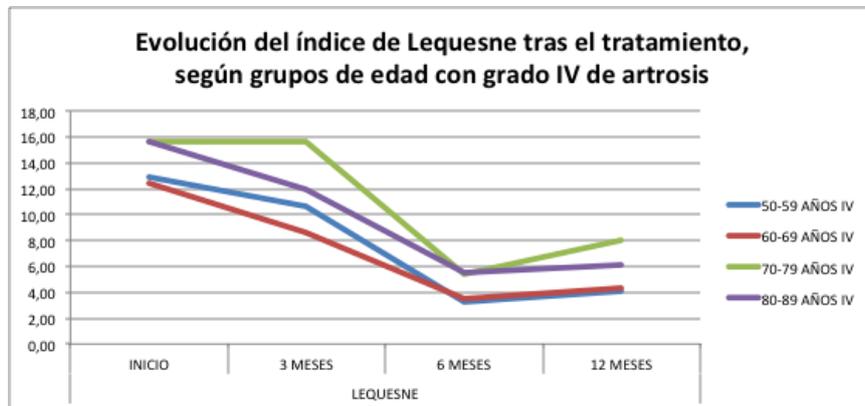


Fig. 49: Evolución del índice de Lequesne tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto al índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 21.

Tabla 21: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Lequesne inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	11'35	3,85	7,00	19,50
Lequesne final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	1,31	1,81	0,00	7,00
Lequesne inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	12'94	3,15	6,50	18,50
Lequesne final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	4,09	2,99	0,00	12,00
Lequesne inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	12'64	3,93	6,00	19,00
Lequesne final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	1,94	2,13	0,00	6,00
Lequesne inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	12,47	4,20	6,00	20,50

Lequesne final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	4,31	3,15	0,00	10,00
Lequesne inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	12,38	4,50	7,00	17,00
Lequesne final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	2,75	2,90	0,00	5,50
Lequesne inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	15,63	4,23	12,00	21,00
Lequesne final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	8,00	4,97	3,00	14,00
Lequesne inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	16,50	2,83	14,50	18,50
Lequesne final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	4	1,41	3,00	5,00
Lequesne inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	15,68	4,13	9,50	23,00
Lequesne final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	6,14	2,84	2,00	12,00

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	4,382	0,0001
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	3,411	0,001
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	3,624	0,000
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	3,301	0,001
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	1,633	0,001
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	1,633	0,001
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Lequesne final- Lequesne inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	3,186	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del índice de Lequesne, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales del índice de Lequesne, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad.

En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05,

aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 22 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto al índice de Lequesne.

*Tabla 22: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el índice de Lequesne, inicial y final.*

INDICE DE LEQUESNE	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO
Final a 12 meses - inicial		
Final a 12 meses - Índice de Lequesne inicial Grado III		
Final a 12 meses - Índice de Lequesne inicial Grado IV		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

#### 5.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL CUESTIONARIO WOMAC

En la tabla 23 se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros del cuestionario WOMAC.

*Tabla 23: Estadísticos descriptivos del cuestionario WOMAC inicial y final.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
DOLOR Inicial WOMAC	100	14,07	2,921	9	20
RIGIDEZ Inicial WOMAC	100	3,64	2,410	0	8
FUNCION Inicial WOMAC	100	29,21	13,002	5	60
Total Inicial WOMAC	100	46,92	16,058	19	88
% DOLOR Inicial WOMAC	100	70,35	14,603	45	100
% DISTANCIA Inicial WOMAC	100	45,500	30,1260	,0	100,0
% AVD Inicial WOMAC	100	42,955882	19,1208405	7,3529	88,2353
% Total Inicial WOMAC	100	48,875000	16,7268484	19,7917	91,6667
VAS Inicial	100	7,39	1,470	5	10
DOLOR 12M WOMAC	100	4,59	3,229	0	12
RIGIDEZ 12M WOMAC	100	1,78	2,063	0	7
FUNCIÓN 12M WOMAC	100	8,62	9,460	0	38
Total 12M WOMAC	100	14,99	13,629	0	57
% DOLOR 12M WOMAC	100	22,95	16,145	0	60
% DISTANCIA 12M WOMAC	100	22,250	25,7820	,0	87,5
% AVD 12M WOMAC	100	12,676471	13,9116796	,0000	55,8824

La media inicial del cuestionario WOMAC inicial fue de 46'92, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 14'99, véase figura 50.

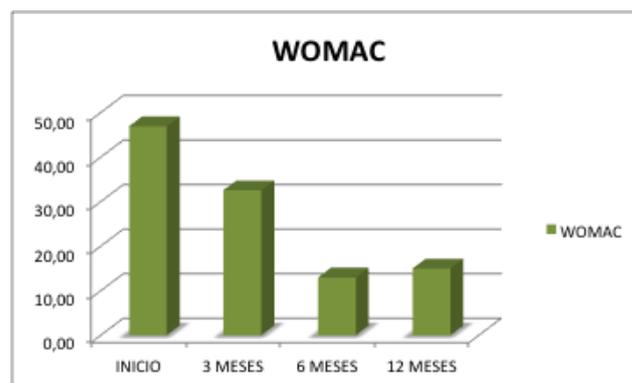


Fig. 50: Evolución del cuestionario de WOMAC tras la realización del tratamiento.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto al cuestionario de WOMAC inicial y final observados, véase tabla 24.

Tabla 24: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC.

WOMAC	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial	100	46,92	16,058	19	88
Final a los 12 meses	100	14,99	13,629	0	57

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Índice de WOMAC final a 12 meses - Índice de WOMAC inicial	-8,665	0,000

La media inicial del cuestionario WOMAC fue de 41'04 en el grado III de artrosis, y de 52'8 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 6'18 en el grado III y de 23'8 en el grado IV, véase figura 51.

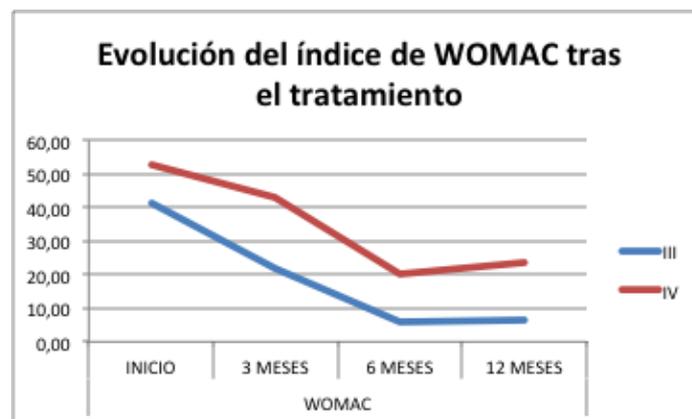


Fig. 51: Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto al cuestionario de WOMAC inicial y final observados, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 25.

*Tabla 25: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis.*

WOMAC	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III	50	42,75	15,3	19,79	75
Final a los 12 meses grado III	50	6,44	7,44	0,0	27,08
Inicial grado IV	50	55	15,95	23,96	91,67
Final a los 12 meses grado IV	50	24,79	13,41	4,17	59,38

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
WOMAC final a 12 meses - WOMAC inicial en grado III	6,099	0,0001
WOMAC final a 12 meses - WOMAC inicial en grado IV	6,044	0,0001

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media inicial del cuestionario WOMAC fue de 37'85 en el grado III de artrosis, y de 47'94 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 3'81 en el grado III y de 20'56 en el grado IV.

En el grupo de 60 a 69 años la media inicial del cuestionario WOMAC fue de 44'22 en el grado III de artrosis, y de 47'63 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 7'72 en el grado III y de 20'19 en el grado IV.

En el grupo de 70 a 79 años la media inicial del cuestionario WOMAC fue de 42'5 en el grado III de artrosis, y de 58'5 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 12'75 en el grado III y de 32'5 en el grado IV.

En el grupo de 80 a 89 años la media inicial del cuestionario WOMAC fue de 51 en el grado III de artrosis, y de 62'64 en el grado IV, registrándose a los 12

meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 10 en el grado III y de 20'14 en el grado IV.

En la figura 52 podemos observar la evolución del WOMAC en el grado III de artrosis teniendo en cuenta los grupos de edad, y en la figura 53 podemos observar la evolución del WOMAC en el grado IV de artrosis teniendo en cuenta los grupos de edad.

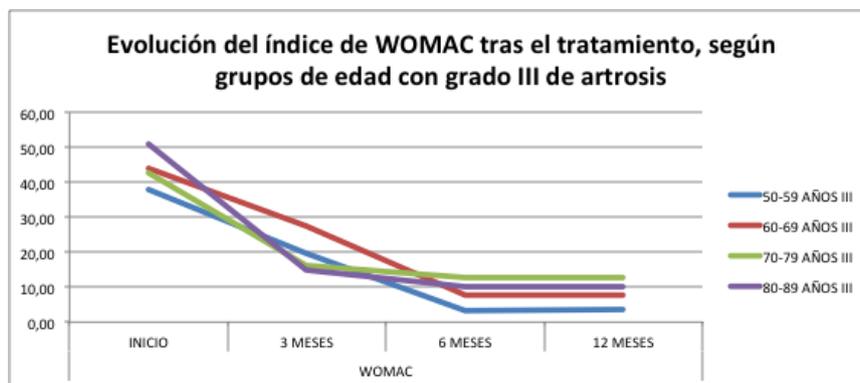


Fig. 52: Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.

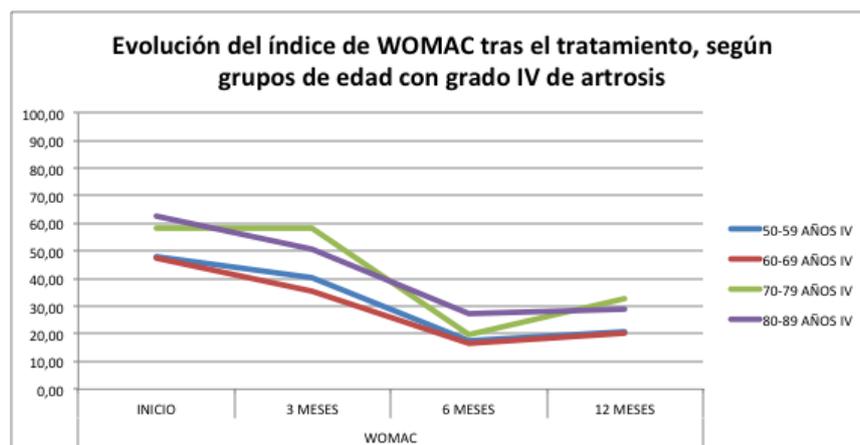


Fig. 53: Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto al cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 26.

*Tabla 26: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.*

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
WOMAC inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	37,85	13,66	19	66
WOMAC final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	3,81	5,69	0,00	26,00
WOMAC inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	47,94	10,78	23	67
WOMAC final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	20,56	10,37	10,00	47
WOMAC inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	44,22	15,44	22	72
WOMAC final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	7,72	7,75	0,00	21
WOMAC inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	47,63	15,9	26,00	80
WOMAC final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	20,19	13,28	4	45
WOMAC inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	42,5	16,94	21	60
WOMAC final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	12,75	9,71	4	25
WOMAC inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	58,5	17,21	46	83
WOMAC final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	32,5	19,5	12	57
WOMAC inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	51	18,38	38	64
WOMAC final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	10	7,07	5	15
WOMAC inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	62,64	14,61	41	88
WOMAC final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	29,14	11,26	11	50

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	4,379	0,0001

WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	-3,411	0,001
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	3,628	0,000
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	3,357	0,001
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	1,633	0,001
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	3,000	0,001
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
WOMAC final- WOMAC inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	3,185	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del cuestionario WOMAC, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales del cuestionario WOMAC, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 27 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto al cuestionario WOMAC.

*Tabla 27: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el cuestionario WOMAC, inicial y final.*

CUESTIONARIO WOMAC	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO
Final a 12 meses - inicial		
Final a 12 meses - inicial Grado III		
Final a 12 meses - inicial Grado IV		

Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

### 5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA ESCALA VAS

En la tabla 28 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros de la escala VAS.

*Tabla 28: Resultados estadísticos descriptivos de la escala VAS inicial y final.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
VAS Inicial	100	7,39	1,470	5	10
VAS final a los 12 meses	100	3,04	1,392	0	6
VAS Inicial normalizado %	100	73'9	14,70	50	100
VAS final a los 12 meses normalizado %	100	30'40	13,92	0,00	60

La media inicial de la escala VAS inicial fue de 7'39, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 3'04, véase figura 54.

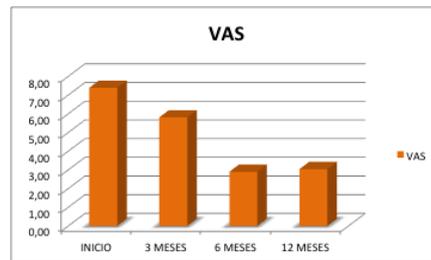


Fig. 54: Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento.

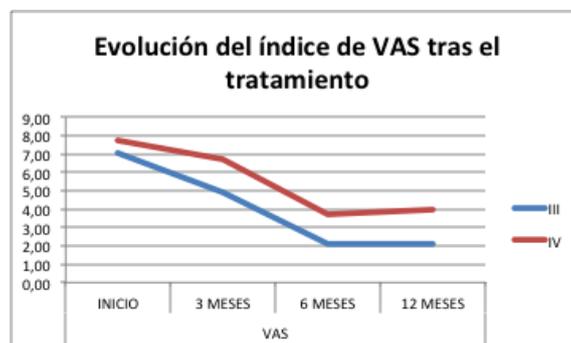
Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de la escala VAS, inicial y final observados, véase tabla 29.

Tabla 29: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala VAS.

VAS	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial	100	7,39	1,470	5	10
Final a los 12 meses	100	3,04	1,392	0	6

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
VAS final a 12 meses - VAS inicial	8,687	0,0001

La media inicial de la escala VAS fue de 7'08 en el grado III de artrosis, y de 7'70 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 2'12 en el grado III y de 3,96 en el grado IV, véase figura 55.



*Fig. 55: Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.*

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de la escala VAS, inicial y final observados, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 30.

*Tabla 30: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis.*

VAS	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III	50	7,08	1,58	5	10
Final a los 12 meses grado III	50	2,12	1,06	0,0	4
Inicial grado IV	50	1,30	15,95	5	10
Final a los 12 meses grado IV	50	3,96	1'03	2	6

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
VAS final a 12 meses - VAS inicial en grado III	-6,134	0,0001
VAS final a 12 meses - VAS inicial en grado IV	-6,143	0,0001

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media inicial de la escala VAS fue de 6'77 en el grado III de artrosis, y de 7'56 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 1'73 en el grado III y de 4 en el grado IV.

En el grupo de 60 a 69 años la media inicial de la escala VAS fue de 7'33 en el grado III de artrosis, y de 7'5 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 2'50 en el grado III y de 3'81 en el grado IV.

En el grupo de 70 a 79 años la media inicial de la escala VAS fue de 7 en el grado III de artrosis, y de 8 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber

realizado el implante una media final de dicho índice de 2'75 en el grado III y de 5 en el grado IV.

En el grupo de 80 a 89 años la media inicial de la escala VAS fue de 9 en el grado III de artrosis, y de 8 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 2'5 en el grado III y de 3'79 en el grado IV.

En la figura 56 podemos observar la evolución de la escala VAS en el grado III de artrosis teniendo en cuenta los grupos de edad, y en la figura 57 podemos observar la evolución de la escala VAS en el grado IV de artrosis teniendo en cuenta los grupos de edad.

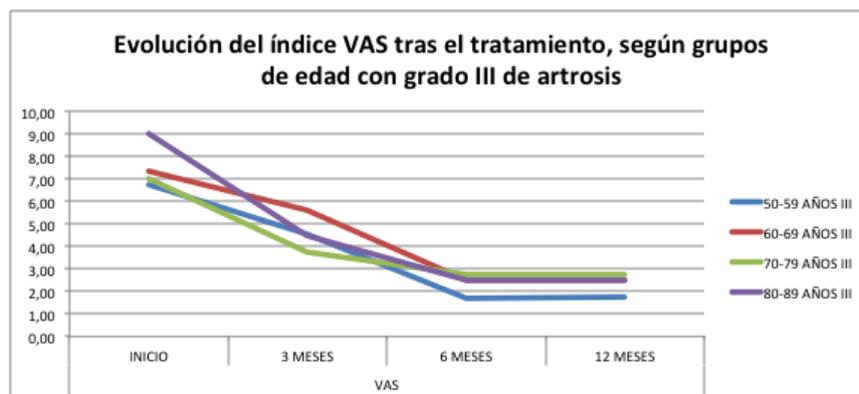
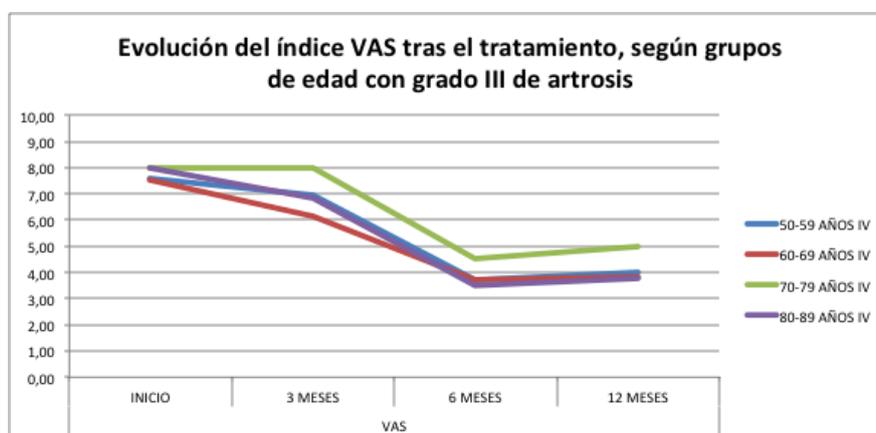


Fig. 56: Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.



*Fig. 57: Evolución de la escala VAS tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV.*

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto a la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 31.

*Tabla 31: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.*

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
VAS inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	6,77	1,7	5	10
VAS final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	1,73	1,08	0	4
VAS inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	7,56	1,21	6	8
VAS final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	4	1,03	2	4
VAS inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	7,34	1,28	6	10
VAS final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	2,5	0,92	0	4
VAS inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	7,5	1,32	5	10
VAS final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	3,81	0,98	2	5
VAS inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	7	1,83	5	9
VAS final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	2,75	0,96	0	4
VAS inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	8	1,83	6	10
VAS final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	5	1,41	3	6
VAS inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	9	0,00	9	8
VAS final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	2,5	0,71	2	3
VAS inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	8	1,3	6	10
VAS final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	3,79	0,89	3	5

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
VAS final- VAS inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	-4,394	0,0001
VAS final- VAS inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	-3,438	0,001
VAS final- VAS inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	-3,644	0,000
VAS final- VAS inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	-3,430	0,001
VAS final- VAS inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	-1,633	0,02
VAS final- VAS inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	-1,633	0,02
VAS final- VAS inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
VAS final- VAS inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	-3,198	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, de la valoración en la escala VAS, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales de la valoración en la escala VAS, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 32 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto a la escala VAS.

*Tabla 32: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para la valoración en la escala VAS, inicial y final.*

VAS	Diferencias estadísticamente significativas
-----	---------------------------------------------

	SI	NO
Final a 12 meses - inicial		
Final a 12 meses - inicial Grado III		
Final a 12 meses - inicial Grado IV		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

#### 5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA EVOLUCIÓN DEL DOLOR

En la tabla 33 se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros del dolor promedio, medido en las diferentes escalas.

*Tabla 33: Estadísticos descriptivos del dolor valorados mediante las tres escalas usadas, VAS, WOMAC y Lequesne, iniciales y finales.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
DOLOR promedio Inicial	100	71,7	15,4	45	100
DOLOR promedio final a los 12 meses	100	24,8	16,4	0	62,5
VAS Inicial normalizado %	100	73'9	14,70	50	100
VAS final a los 12 meses normalizado %	100	30'40	13,9	0	60
Dolor WOMAC inicial normalizado %	100	70,4	14,6	45	100
Dolor WOMAC final a 12 meses normalizado %	100	23	16,1	0	60
Dolor LEQUESNE inicial normalizado %	100	70,8	16,7	50	100
Dolor LEQUESNE final a 12 meses normalizado %	100	21,1	17,1	0	62,5

La media inicial de la escala VAS inicial fue de 73'9, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 30'4. La

media inicial del dolor en la escala WOMAC fue de 70'4, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 23. La media inicial del dolor en el índice de LEQUESNE fue de 70'8, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 21'1. El dolor promediado y normalizado en las tres escalas, fue de una media inicial de 71'7, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 24'8, véase figura 58.

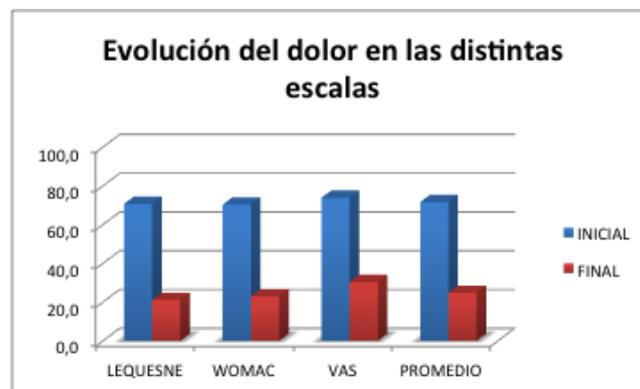


Fig. 58: Evolución del dolor promedio valorado en las tres escalas usadas, VAS, WOMAC y Lequesne tras la realización del tratamiento.

Dado que tenemos el dolor valorado por diferentes escalas (Lequesne, WOMAC y VAS), estudiaremos la posible correlación estadística entre dichas medidas, mediante la prueba de correlación lineal de Pearson, véanse las tablas 34 y 35.

Tabla 34: Coeficientes de determinación de Pearson del dolor medido en las 3 escalas al inicio.

Dolor Inicial	Lequesne	WOMAC	VAS
Lequesne	1	0'961	0'900
WOMAC	0'961	1	0'960

<b>VAS</b>	0'900	0'960	1
------------	-------	-------	---

Tabla 35: Coeficientes de determinación de Pearson del dolor medido en las 3 escalas a los 12 meses.

<b>Dolor Inicial</b>	<b>Lequesne</b>	<b>WOMAC</b>	<b>VAS</b>
<b>Lequesne</b>	1	0'613	0'542
<b>WOMAC</b>	0'613	1	0'586
<b>VAS</b>	0'542	0'586	1

Como vemos, la relación lineal es muy alta entre el dolor valorado por cualquiera de las escalas al inicio, pero esta relación decrece tras realizar el tratamiento, aunque al final, todas las variables continúan teniendo una relación lineal.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados del dolor en las distintas escalas, así como el dolor promediado entre las tres, véase la tabla 36.

Tabla 36: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del dolor promedio valorado mediante las tres escalas usadas, VAS, WOMAC y Lequesne.

<b>DOLOR</b>	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Típica</b>	<b>Mín.</b>	<b>Máx.</b>
VAS Inicial	100	73,9	14,7	50	100
VAS Final a los 12 meses	100	30,4	13,9	0	60
LEQUESNE Inicial	100	70,8	16,7	50	100
LEQUESNE Final a los 12 meses	100	21,1	17,7	0	62,5
WOMAC Inicial	100	70,4	14,6	45	100
WOMAC Final a los 12 meses	100	23	16,1	0	60
PROMEDIO Inicial	100	71,7	15,4	45	100
PROMEDIO Final a los 12 meses	100	24,8	16,4	0	62,5

<b>TEST DE WILCOXON</b>	<b>Z</b>	<b>Sig. asintót. (bilateral)</b>
VAS final a 12 meses - VAS inicial	-8,687	0,0001

Lequesne inicial - final a los 12 meses	-8,720	0,0001
WOMAC inicial - final a los 12 meses	-8,655	0,0001
PROMEDIO inicial - final a los 12 meses	-8,640	0,0001

La media inicial del dolor promediado en las tres escalas valoradas fue de 69% en el grado III de artrosis, y de 74,06% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 15'57 en el grado III y de 33'73 en el grado IV.

En la figura 59 podemos observar la evolución del dolor medio valorado en las tres escalas VAS, WOMAC y Lequesne en el grado III de artrosis teniendo en cuenta los grupos de edad, y en la figura 60 podemos observar la evolución del dolor medio valorado en las tres escalas VAS, WOMAC y Lequesne en el grado IV de artrosis teniendo en cuenta los grupos de edad.

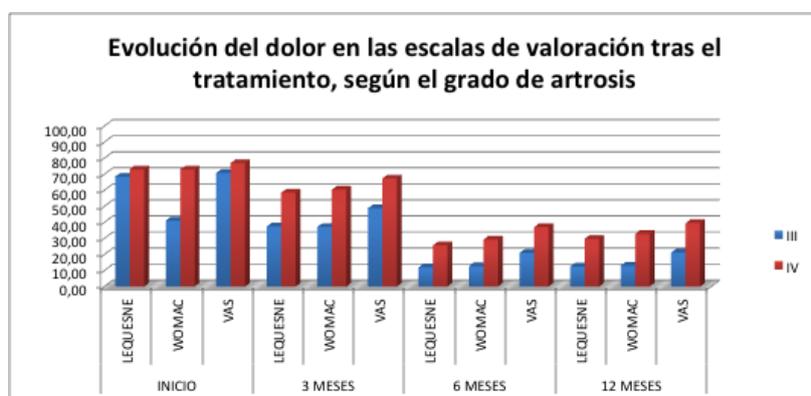


Fig. 59: Evolución del dolor medido en las tres escalas tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.

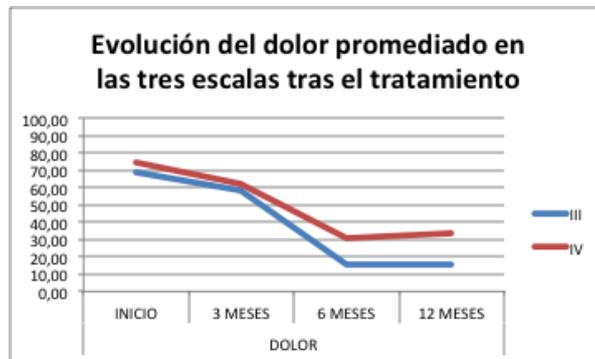


Fig. 60: Evolución del dolor promedio medido en las tres escalas tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados del dolor promedio valorado por las tres escalas usadas, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase la tabla 37.

Tabla 37: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del dolor promedio medido en las 3 escalas, teniendo en cuenta el grado de artrosis.

DOLOR PROMEDIO	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III	50	7,08	1,58	5	10
Final a los 12 meses grado III	50	2,12	1,06	0,0	4
Inicial grado IV	50	1,30	15,95	5	10
Final a los 12 meses grado IV	50	3,96	1'03	2	6

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Dolor promedio final a 12 meses - inicial en grado III	-6,121	0,0001
Dolor promedio final a 12 meses - inicial en grado IV	-6,118	0,0001

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media inicial del dolor promedio fue de 66'35 en el grado III de artrosis, y de 73'13 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una

media final de dicho índice de 12'37 en el grado III y de 33'75 en el grado IV, véase figura 61.

En el grupo de 60 a 69 años la media inicial del dolor promedio fue de 70'93 en el grado III de artrosis, y de 72'08 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 18'01 en el grado III y de 32'14 en el grado IV, véase figura 62.

En el grupo de 70 a 79 años la media inicial del dolor promedio fue de 66'88 en el grado III de artrosis, y de 78'13 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 22'5 en el grado III y de 42'92 en el grado IV, véase figura 63.

En el grupo de 80 a 89 años la media inicial del dolor promedio fue de 90'42 en el grado III de artrosis, y de 77'2 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 21'25 en el grado III y de 35'54 en el grado IV, véase figura 64.

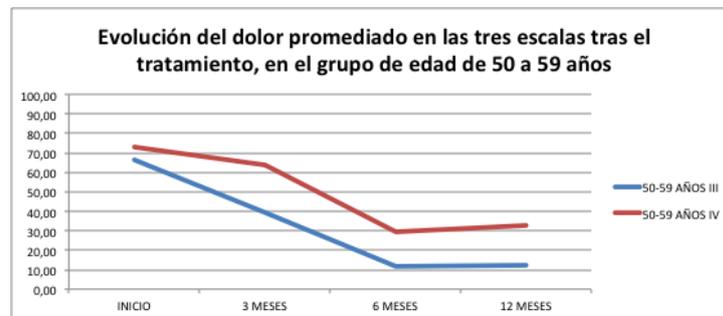


Fig. 61: Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV.

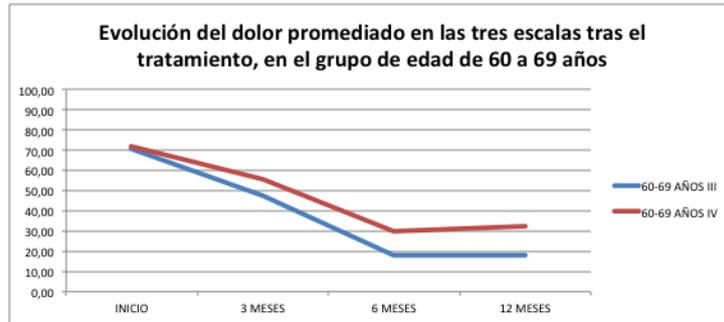


Fig. 62: Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV.

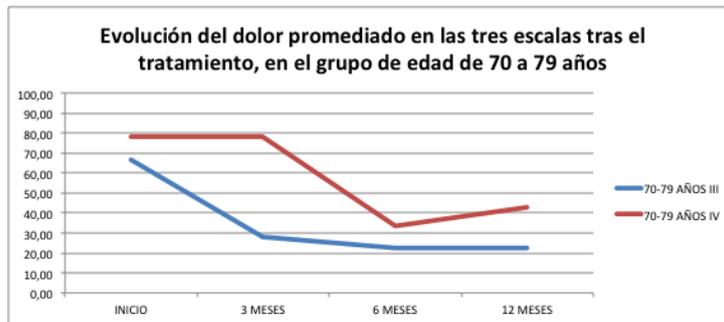


Fig. 63: Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV.

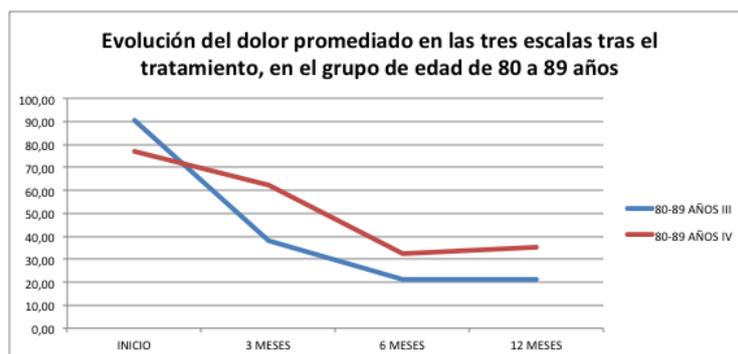


Fig. 64: Evolución del dolor promedio tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años, afectados de gonartrosis de grado III y IV.

En la figura 65 se muestran los porcentajes de disminución del dolor promedio valorado en las tres escalas VAS, WOMAC y Lequesne, obtenidos a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, teniendo en cuenta los grados de artrosis y grupos de edad.

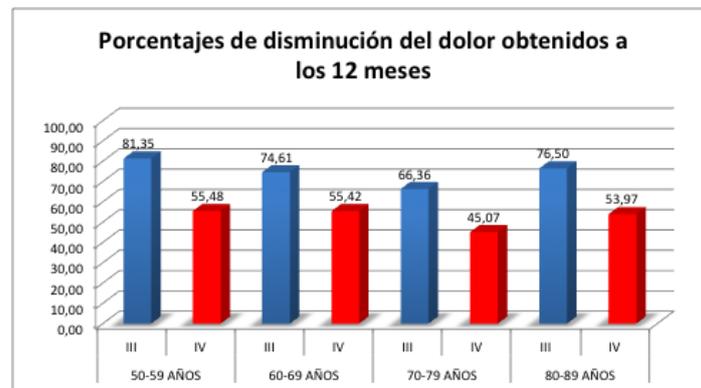


Fig. 65: Porcentajes de disminución del dolor promedio obtenidos a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, con respecto al dolor promedio inicial observado.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto al valor del dolor promedio valorado por las tres escalas usadas, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase la tabla 38.

Tabla 38: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del dolor promedio, teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.

DOLOR PROMEDIO	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	66,35	17,88	48,33	100

Final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	12,73	9,7	1,67	30,83
Inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	73,13	12,52	55	98,33
Final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	32,55	13,25	11,67	60,83
Inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	70,93	13,91	55	93,33
Final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	18,01	9,36	5	34,17
Inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	72,08	13,09	50	98,33
Final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	32,14	10,65	11,67	51,67
Inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	22,5	13,59	6,67	37,5
Final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	22,5	13,59	6,67	37,5
Inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	78,13	17,76	60,83	98,33
Final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	42,92	19,06	20,83	60,83
Inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	90,42	4,12	87,5	93,33
Final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	21,25	13,55	11,67	30,83
Inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	77,2	13,68	60,83	100
Final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	35,54	10,57	25	57,5

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Dolor promedio final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	-4,378	0,0001
Dolor promedio final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	-3,410	0,001
Dolor promedio final-inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	-3,507	0,000
Dolor promedio final-inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	-3,410	0,001
Dolor promedio final-inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	3,500	0,025
Dolor promedio final-inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	3,500	0,025
Dolor promedio final-inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Dolor promedio final-inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	-3,185	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del dolor promedio evaluado por las tres escalas, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales del dolor promedio evaluado por las tres escalas, tanto en general, como por grados de

artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 39 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto al dolor promedio evaluado por las tres escalas.

*Tabla 39: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el dolor promedio evaluado por las tres escalas inicial y final.*

DOLOR PROMEDIO	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO
Final a 12 meses - inicial		
Final a 12 meses - inicial Grado III		
Final a 12 meses - inicial Grado IV		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

## 5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL PERÍMETRO DE MARCHA Y FUNCIÓN

En la tabla 40 se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) y función (WOMAC).

*Tabla 40: Estadísticos descriptivos de los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) y función (WOMAC), iniciales y finales.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
Perímetro de marcha Inicial (Lequesne)	100	47,88	18,81	12,5	100
Perímetro de marcha final a los 12 meses (Lequesne)	100	42,96	19,12	7,35	88,24
Función Inicial (WOMAC)	100	11,13	14,53	0	62,5
Función final a 12 meses (WOMAC)	100	12,68	13,91	0	55,88

La media inicial expresada en porcentaje del parámetro marcha del índice de Lequesne fue de 47'88, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 11,13. La media inicial normalizada del parámetro función en la escala WOMAC fue de 42,96, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 12,68. Si normalizamos estos datos, el porcentaje de mejoría observado en el parámetro perímetro de marcha del índice de Lequesne ha sido de 75'5%, tras los 12 meses de haber realizado el tratamiento, y el porcentaje de mejoría observado en el parámetro función del cuestionario WOMAC ha sido de 53'08%, tras los 12 meses de haber realizado el tratamiento, véase figura 66.



*Fig. 66: Evolución de los parámetro de perímetro de marcha (índice de Lequesne) y función (cuestionario WOMAC) tras la realización del tratamiento.*

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de perímetro de marcha (índice de Lequesne) y función (cuestionario WOMAC), inicial y final observados, véase tabla 41.

*Tabla 41: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de los parámetro de perímetro de marcha (índice de Lequesne) y función (cuestionario WOMAC) tras la realización del tratamiento.*

PERÍMETRO Y FUNCIÓN	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Perímetro de marcha Inicial (Lequesne)	50	51,5	18,15	12,05	100
Perímetro de marcha Final (Lequesne)	50	15,01	16,78	0,0	62,5
Función Inicial (WOMAC)	50	46,94	18,19	0,0	88,24
Función Final a los 12 meses (WOMAC)	50	15,99	14,93	0,0	55,82

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Perímetro de marcha final (Lequesne) - inicial	8,703	0,0001
Función final (WOMAC) - inicial	8,568	0,0001

La media inicial expresada en porcentaje del parámetro marcha del índice de Lequesne, en los casos de grado III de gonartrosis fue de 55'75%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 94%. La media inicial expresada en porcentaje del parámetro marcha del índice de Lequesne, en los casos de grado IV de gonartrosis fue de 48'5%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 83'75%, véase figura 67.

La media inicial normalizada del parámetro función en la escala WOMAC en los casos de grado III de gonartrosis fue de 61'71%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 94'85%. La media inicial normalizada del parámetro función en la escala WOMAC en los casos de grado IV de gonartrosis fue de 55,75%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 83,75%. Si

normalizamos estos datos, el porcentaje de mejoría observado en el parámetro perímetro de marcha del índice de Lequesne ha sido de 52'38%, tras los 12 meses de haber realizado el tratamiento, y el porcentaje de mejoría observado en el parámetro función del cuestionario WOMAC ha sido de 79'79%, tras los 12 meses de haber realizado el tratamiento, véase figura 68.

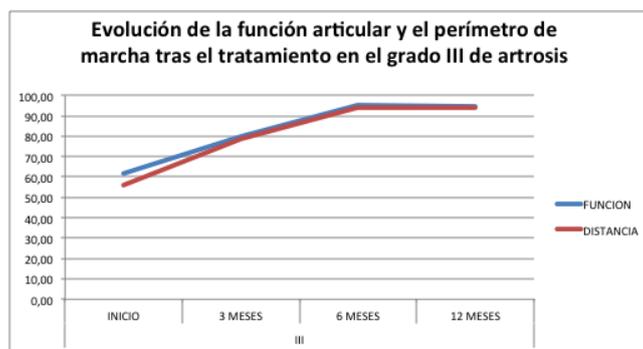


Fig. 67: Evolución del perímetro de marcha (Lequesne) y de la función (WOMAC), tras la realización del tratamiento, en la gonartrosis de grado III.

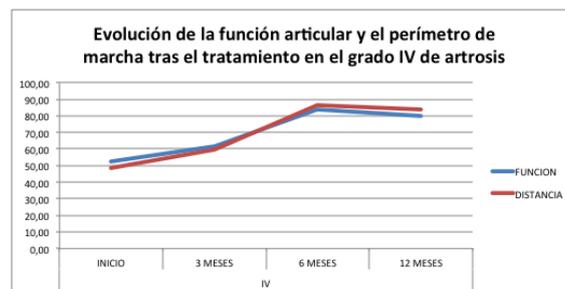


Fig. 68: Evolución del perímetro de marcha (Lequesne) y de la función (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en la gonartrosis de grado IV.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados de perímetro de marcha (índice de Lequesne) y función (cuestionario WOMAC), inicial y final observados, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 42.

*Tabla 42: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) y función (WOMAC), teniendo en cuenta el grado de artrosis.*

PERÍMETRO Y FUNCIÓN	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Perímetro de marcha Inicial grado III	50	44,25	17,72	12,5	75
Perímetro de marcha Final a los 12 meses grado III	50	6	11,64	0,0	37,5
Perímetro de marcha Inicial grado IV	50	51,5	19,34	12,5	100
Perímetro de marcha Final a los 12 meses grado IV	50	16,25	15,41	0,0	62,5
Función Inicial grado III	50	38,29	18,11	11,76	76,47
Función Final a los 12 meses grado III	50	5,15	8,76	0,0	30,88
Función Inicial grado IV	50	47,62	19,14	7,35	88,24
Función Final a los 12 meses grado IV	50	20,21	14,09	0,0	55,88

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Perímetro de marcha Final a los 12 meses - inicial Grado III	6,161	0,0001
Perímetro de marcha Final a los 12 meses - inicial Grado IV	6,126	0,0001
Función Final a los 12 meses - inicial Grado III	6,096	0,0001
Función Final a los 12 meses - inicial Grado III	5,935	0,0001

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años el parámetro medio perímetro de marcha del índice de Lequesne fue de 40'87 en el grado III de artrosis, y de 48'44 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 8'33 en el grado III y de 14'06 en el grado IV, véanse figuras 69 y 70.

En el grupo de 60 a 69 años el parámetro medio perímetro de marcha del índice de Lequesne fue de 46'53 en el grado III de artrosis, y de 44'53 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de

dicho parámetro de 6'94 en el grado III y de 11'72 en el grado IV, véanse figuras 70 y 71.

En el grupo de 70 a 79 años el parámetro medio perímetro de marcha del índice de Lequesne fue de 46'88 en el grado III de artrosis, y de 62'5 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 9'38 en el grado III y de 31'25 en el grado IV, véanse figuras 72 y 73.

En el grupo de 80 a 89 años el parámetro medio perímetro de marcha del índice de Lequesne fue de 62'5 en el grado III de artrosis, y de 59'82 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 18'75 en el grado III y de 19'64 en el grado IV, véanse figuras 74 y 75.

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años el parámetro medio función del cuestionario de WOMAC fue de 34,67 en el grado III de artrosis, y de 41,27 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 2,49 en el grado III y de 16,54 en el grado IV, véanse figuras 69 y 70.

En el grupo de 60 a 69 años el parámetro medio función del cuestionario de WOMAC fue de 41,67 en el grado III de artrosis, y de 41,08 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 6'94 en el grado III y de 15,9 en el grado IV, véanse figuras 71 y 72.

En el grupo de 70 a 79 años el parámetro medio función del cuestionario de WOMAC fue de 41,91 en el grado III de artrosis, y de 54,41 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 12,5 en el grado III y de 29,04 en el grado IV, véanse figuras 73 y 74.

En el grupo de 80 a 89 años el parámetro medio función del cuestionario de WOMAC fue de 47,79 en el grado III de artrosis, y de 60,4 en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho parámetro de 8,82 en el grado III y de 26,79 en el grado IV, véanse figuras 75 y 76.

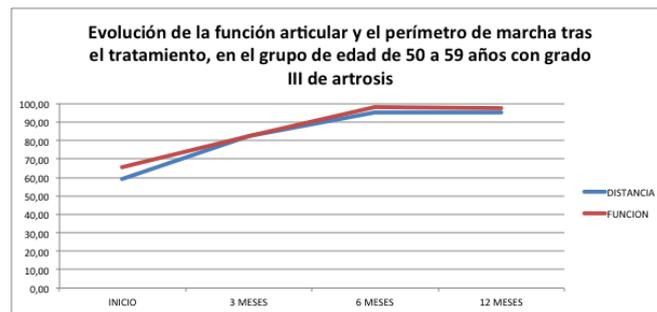


Fig. 69: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años, afectados de gonartrosis de grado III.

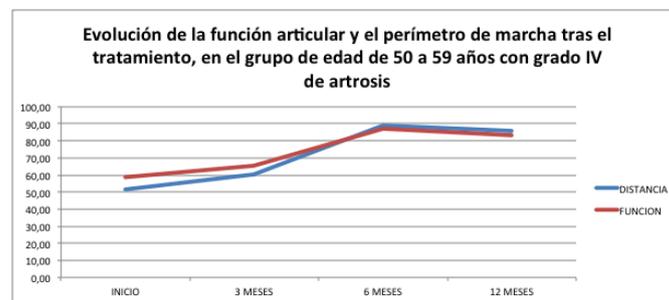


Fig. 70: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años, afectados de gonartrosis de grado IV.

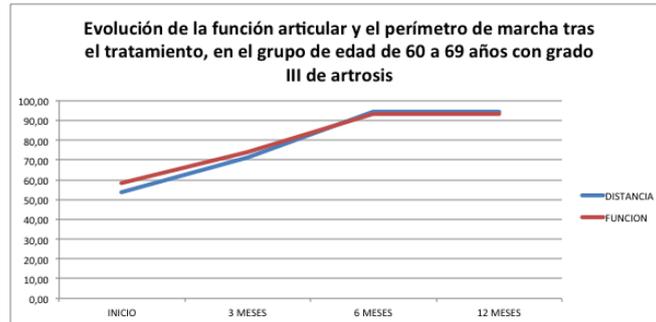


Fig. 71: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años, afectados de gonartrosis de grado III.

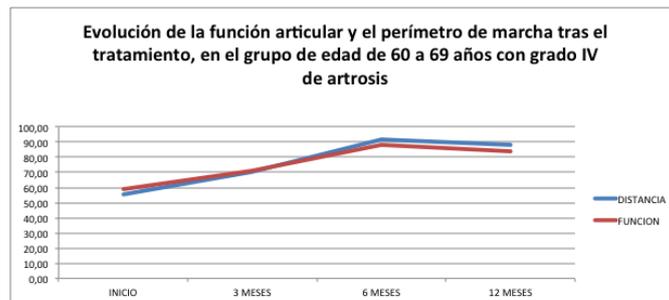


Fig. 72: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años, afectados de gonartrosis de grado IV.

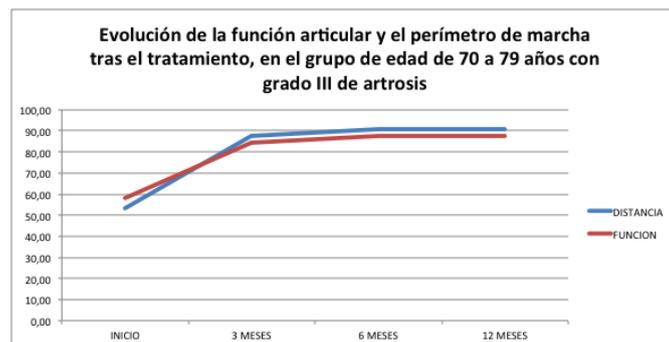


Fig. 73: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años, afectados de gonartrosis de grado III.

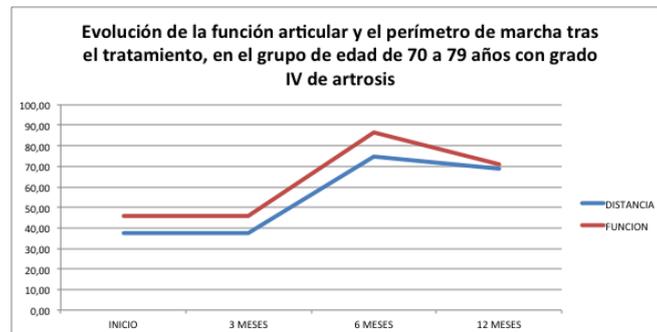


Fig. 74: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años, afectados de gonartrosis de grado IV.

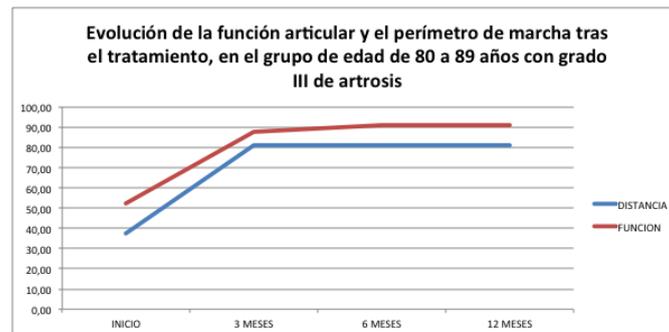


Fig. 75: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años, afectados de gonartrosis de grado III.

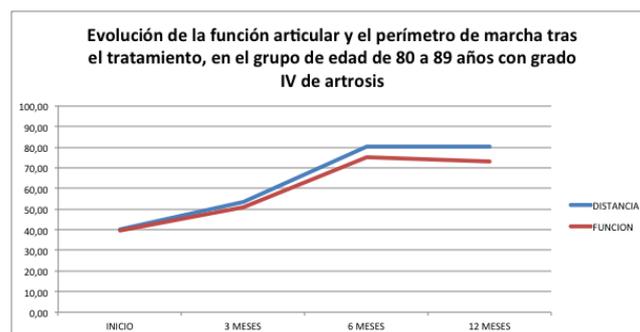


Fig. 76: Evolución de la función articular y el perímetro de marcha tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años, afectados de gonartrosis de grado IV.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto al perímetro de marcha valorado por el índice de Lequesne y la función valorada por el cuestionario de WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 43.

*Tabla 43: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de los parámetros perímetro de marcha (Lequesne) función (WOMAC) teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.*

PERÍMETRO Y FUNCIÓN	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Perímetro inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	40'87	17,16	25	75
Perímetro final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	8'33	12'91	0	25
Perímetro inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	48'44	15'05	12'5	75
Perímetro final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	14'06	14'34	0	50
Perímetro inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	46'53	18'09	12'5	75
Perímetro final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	6'94	9,33	0	23'5
Perímetro inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	44'53	19'35	12'5	75
Perímetro final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	11'72	13'28	0	37'5
Perímetro inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	46'88	18'75	25	62'5
Perímetro final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	9'38	11'97	0	25
Perímetro inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	62'5	17,68	50	87'5
Perímetro final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	31'25	16'14	12'5	50
Perímetro inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	62'5	17'68	50	75
Perímetro final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	18'75	26'52	0	37'5
Perímetro inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	59'82	21'47	25	100
Perímetro final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	19'64	16'78	0	62'5
Función inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	34'67	17'17	11'76	75

Función final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	1'47	3'6	0	8'82
Función inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	41'27	13'65	7'35	64'7
Función final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	16'54	11'13	4'41	42'6
Función inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	41'67	18'77	13'24	76'4
Función final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	6'94	9'33	0	23'5
Función inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	41'08	20'07	13'24	80'9
Función final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	15'9	15'04	0	42'6
Función inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	41'91	19'53	14'71	60'3
Función final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	12'5	11'86	0	26'5
Función inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	54'41	21'88	39'71	86'7
Función final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	29'04	20'03	8'82	55'9
Función inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	47'79	28'08	27'94	67'6
Función final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	18'75	26'52	0	37'5
Función inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	60'4	17'26	35'29	88'2
Función final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	26'79	11'92	5'88	47'1

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Perímetro final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	-4,449	0,0001
Perímetro final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	-3,471	0,001
Perímetro final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	-3,656	0,000
Perímetro final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	-3,451	0,001
Perímetro final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	-1,633	0,02
Perímetro final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	-1,633	0,02
Perímetro final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Perímetro final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	-3,225	0,001
Función final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	-4,380	0,0001
Función final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	-3,354	0,001
Función final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	-3,623	0,000
Función final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	-3,295	0,001
Función final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	3,000	0,025
Función final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	3,000	0,025
Función final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Función final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	-3,183	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, de perímetro de marcha y función, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, de perímetro de marcha y función, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 44 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto a perímetro de marcha y función se refiere.

*Tabla 44: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para los datos de perímetro de marcha y función, inicial y final.*

PERÍMETRO Y FUNCIÓN	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO
Perímetro final - inicial		
Función final- inicial		
Perímetro de marcha Final a los 12 meses - inicial Grado III		
Perímetro de marcha Final a los 12 meses - inicial Grado IV		
Función Final a los 12 meses - inicial Grado III		
Función Final a los 12 meses - inicial Grado III		
Perímetro final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Perímetro final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Perímetro final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		

Perímetro final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Perímetro final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Perímetro final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Perímetro final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Perímetro final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		
Función final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Función final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Función final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Función final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Función final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Función final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Función final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Función final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

#### 5.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA CAPACIDAD PARA REALIZAR LAS AVD

En la tabla 45 se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales del parámetro AVD del índice Lequesne.

*Tabla 45: Estadísticos descriptivos de las AVD del índice de Lequesne inicial y final.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
AVD Inicial	100	3,45	1,56	0,5	7
AVD final a los 12 meses	100	0,83	1,18	0	5
AVD Inicial normalizado %	100	56,94	19,56	12,5	93,75
AVD final a los 12 meses normalizado %	100	89,6	14,79	37,5	100

La media inicial normalizada del parámetro AVD (Lequesne) inicial fue de 56'94%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 89'69%, véase figura 77.

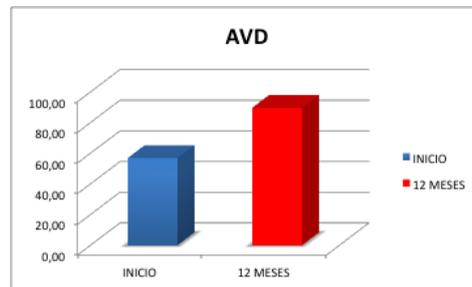


Fig. 77: Mejoría observada a los 12 meses del tratamiento respecto al parámetro AVD del índice de Lequesne.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados del parámetro AVD del índice de Lequesne, inicial y final, véase tabla 46.

Tabla 46: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del parámetro AVD del índice de Lequesne.

AVD	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial	100	56,94	19,56	12,5	93,75
Final a los 12 meses	100	89,6	14,79	37,5	100

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
AVD final a 12 meses - AVD inicial	8,539	0,0001

La media inicial normalizada del parámetro AVD (Lequesne) fue de 61'5% en el grado III de artrosis, y de 52'38% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 96'5% en el grado III y de 82'88% en el grado IV, véase figura 78.



Fig. 78: Evolución de la capacidad para realizar las AVD según el índice de Lequesne, tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados del parámetro AVD del índice de Lequesne, inicial y final,, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 47.

Tabla 47: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala AVD, teniendo en cuenta el grado de artrosis.

AVD (Lequesne)	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III	50	61,5	18,4	25	87,5
Final a los 12 meses grado III	50	96,5	8,5	75	100
Inicial grado IV	50	52,4	19,8	12,5	93,8
Final a los 12 meses grado IV	50	82,9	16,6	37,5	100

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
AVD final a 12 meses - inicial en grado III	5,973	0,0001
AVD final a 12 meses - inicial en grado IV	6,050	0,0001

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media inicial de la capacidad para realizar AVD (Lequesne) fue de 65'38% en el grado III de artrosis, y de 58'59% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 98'08% en el grado III y de 90'23% en el grado IV, véase figura 79.

En el grupo de 60 a 69 años la media inicial de la capacidad para realizar AVD (Lequesne) fue de 57'99% en el grado III de artrosis, y de 58'98% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 95'83% en el grado III y de 85'16% en el grado IV, véase figura 80.

En el grupo de 70 a 79 años la media inicial de la capacidad para realizar AVD (Lequesne) fue de 57'81% en el grado III de artrosis, y de 45'31% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 93'75% en el grado III y de 68'75% en el grado IV, véase figura 81.

En el grupo de 80 a 89 años la media inicial de la capacidad para realizar AVD (Lequesne) fue de 50% en el grado III de artrosis, y de 39'73% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 87'5% en el grado III y de 75'89% en el grado IV, véase figura 82.



Fig. 79: Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años afectados de gonartrosis de grado III y

IV.

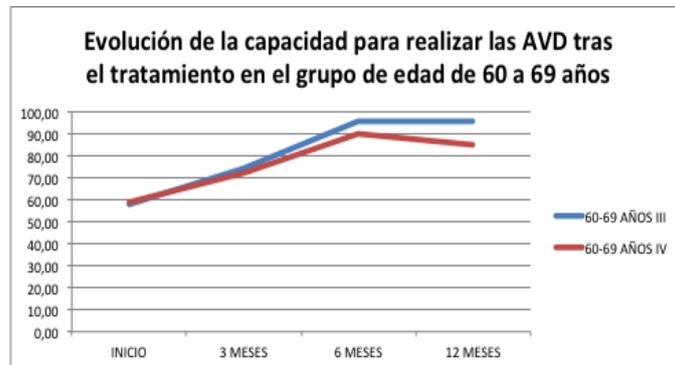


Fig. 80: Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.

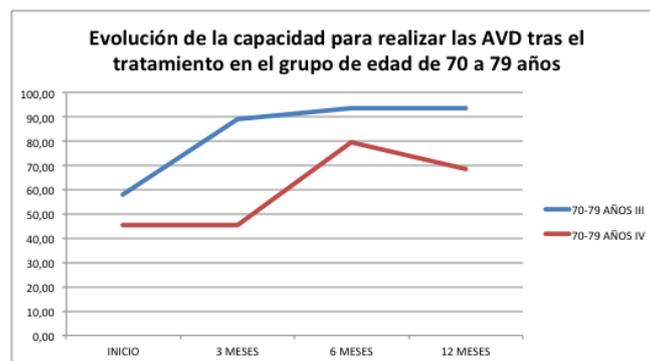


Fig. 81: Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.



*Fig. 82: Evolución de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.*

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto al parámetro AVD del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 48.

*Tabla 48: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final de la capacidad para realizar las AVD (Lequesne), teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.*

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
AVD inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	65,38	17,52	31,25	87,5
AVD final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	98,08	6,79	75	100
AVD inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	58,59	14,59	31,25	93,75
AVD final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	90,23	11,40	62,50	100
AVD inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	57,99	18,66	25	87,50
AVD final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	95,83	9,59	75	100
AVD inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	59,89	21,40	18,75	87,50
AVD final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	85,16	16,75	50	100
AVD inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	57,81	21,27	37,50	87,50
AVD final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	93,75	8,84	81,25	100
AVD inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	45,31	22,46	12,50	62,50
AVD final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	68,75	26,02	37,50	100
AVD inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	50	26,52	31,25	68,75
AVD final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	87,50	17,68	75	100
AVD inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	39,73	17,27	12,50	68,75

AVD final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	75,89	14,88	50	100
------------------------------------------	----	-------	-------	----	-----

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
AVD final- AVD inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	4,385	0,0001
AVD final- AVD inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	3,450	0,001
AVD final- AVD inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	3,644	0,000
AVD final- AVD inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	3,431	0,001
AVD final- AVD inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	1,633	0,02
AVD final- AVD inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	3,000	0,025
AVD final- AVD inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
AVD final- AVD inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	3,213	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del parámetro AVD del índice de Lequesne, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del parámetro AVD del índice de Lequesne, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 49 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto al parámetro AVD del índice de Lequesne.

*Tabla 49: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el parámetro AVD del índice de Lequesne.*

AVD	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO
Final a 12 meses - inicial		
Final a 12 meses - inicial Grado III		
Final a 12 meses - inicial Grado IV		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

### 5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA RIGIDEZ

En la tabla 50 se muestran los estadísticos descriptivos iniciales y finales del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC.

*Tabla 50: Estadísticos descriptivos del parámetro rigidez (WOMAC) inicial y final.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
Rigidez Inicial	100	3,45	1,56	0,5	7
Rigidez final a los 12 meses	100	0,83	1,18	0	5
Rigidez Inicial normalizado %	100	56,94	19,56	12,5	93,75
Rigidez final a los 12 meses normalizado %	100	89,6	14,79	37,5	100

La media inicial normalizada del parámetro rigidez (WOMAC) inicial fue de 45'5%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 22'25%, véase figura 83.

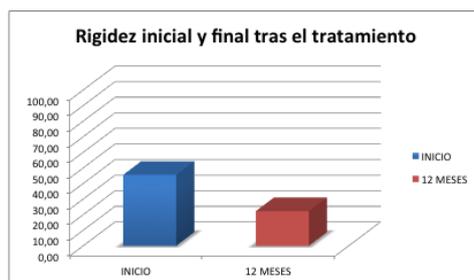


Fig. 83: Mejoría observada a los 12 meses del tratamiento respecto al parámetro rigidez del cuestionario WOMAC.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC, inicial y final, véase tabla 51.

Tabla 51: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC.

Rigidez	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial	100	45,5	30,13	0	100
Final a los 12 meses	100	22,25	25,78	0	87'5

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Rigidez final a 12 meses - Rigidez inicial	-8,199	0,0001

La media inicial normalizada del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC fue de 18'25% en el grado III de artrosis, y de 72'75% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 1% en el grado III y de 43'5% en el grado IV, véase figura 84.

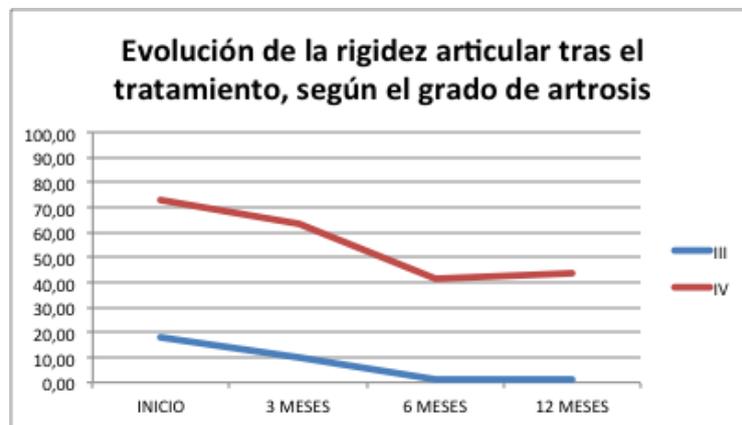


Fig. 84: Evolución del parámetro rigidez (WOMAC), tras la realización del tratamiento, según el grado de artrosis.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores observados del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 52.

Tabla 52: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis.

Rigidez (WOMAC)	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Inicial grado III	50	19,1	13,3	0	62,5
Final a los 12 meses grado III	50	1,5	5,4	0	25
Inicial grado IV	50	72,8	13,3	50	100
Final a los 12 meses grado IV	50	43,5	20,1	12,5	87,5

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
AVD final a 12 meses - inicial en grado III	-5,639	0,0001
AVD final a 12 meses - inicial en grado IV	-5,956	0,0001

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media inicial normalizada del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC fue de

15'87% en el grado III de artrosis, y de 68'75% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 0'96% en el grado III y de 40'63% en el grado IV, véase figura 85.

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 60 a 69 años la media inicial normalizada del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC fue de 23'61% en el grado III de artrosis, y de 68'75% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 1'39% en el grado III y de 39'84% en el grado IV, véase figura 86.

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 70 a 79 años la media inicial normalizada del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC fue de 12'5% en el grado III de artrosis, y de 78'13% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 0% en el grado III y de 56'25% en el grado IV, véase figura 87.

Si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 80 a 89 años la media inicial normalizada del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC fue de 12'5% en el grado III de artrosis, y de 80'36% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el implante una media final de dicho índice de 0% en el grado III y de 47'32% en el grado IV, véase figura 88.

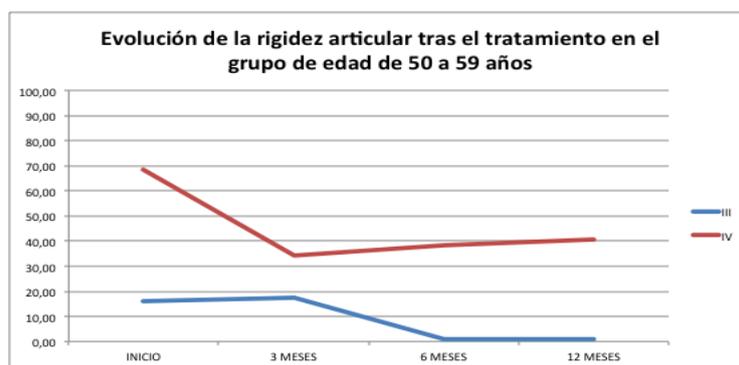


Fig. 85: Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 50 a 59 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.

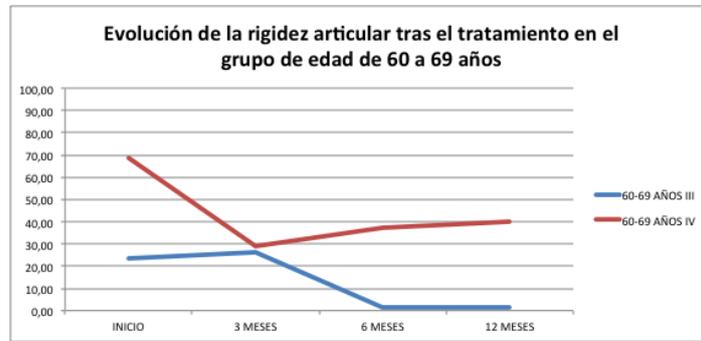


Fig. 86: Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 60 a 69 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.

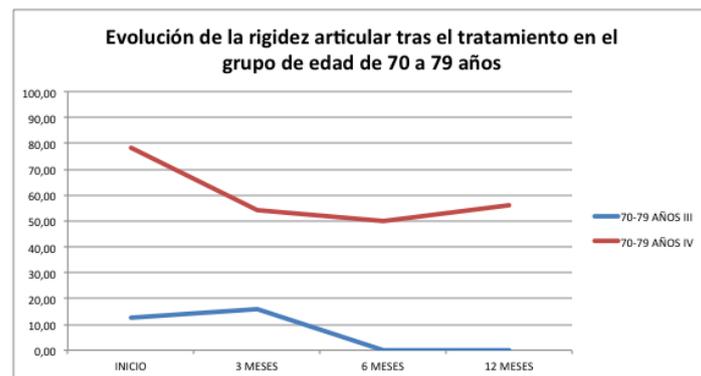


Fig. 87: Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 70 a 79 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.

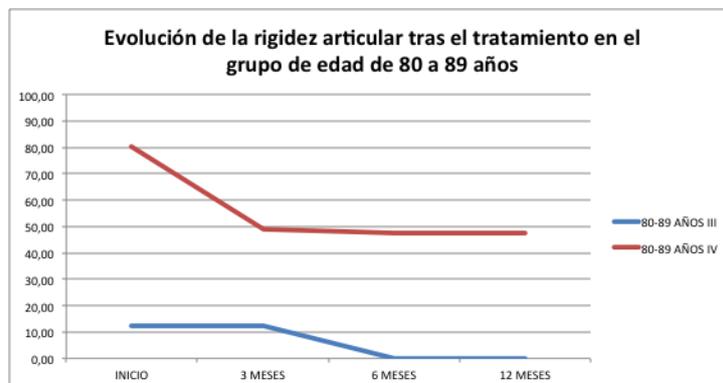


Fig. 88: Evolución de la rigidez (WOMAC) tras la realización del tratamiento, en el grupo de edad de 80 a 89 años afectados de gonartrosis de grado III y IV.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (pre-post) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables pre y post (inicio y después de 12 meses), en cuanto al parámetro rigidez (WOMAC), véase tabla 53.

Tabla 53: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del parámetro rigidez (WOMAC), teniendo en cuenta el grado de artrosis y el grupo de edad.

	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
Rigidez inicial grado III Grupo de 50 a 59 años	26	33,17	27,6	0	75
Rigidez final grado III Grupo de 50 a 59 años	26	13,94	23,27	0	75
Rigidez inicial grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	40,63	27,95	0	75
Rigidez final grado IV Grupo de 50 a 59 años	16	19,53	20,9	0	62,5
Rigidez inicial grado III Grupo de 60 a 69 años	18	43,75	28,2	0	87,50
Rigidez final grado III Grupo de 60 a 69 años	18	17,36	20,17	0	62,5
Rigidez inicial grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	46,09	24,46	12,5	87,50
Rigidez final grado IV Grupo de 60 a 69 años	16	21,88	27,95	0	87,5
Rigidez inicial grado III Grupo de 70 a 79 años	4	43,75	37,5	0	75
Rigidez final grado III Grupo de 70 a 79 años	4	18,75	23,94	0	50
Rigidez inicial grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	46,88	41,3	0	87,5
Rigidez final grado IV Grupo de 70 a 79 años	4	37,5	44,9	0	87,5
Rigidez inicial grado III Grupo de 80 a 89 años	2	81,25	26,52	62,5	100
Rigidez final grado III Grupo de 80 a 89 años	2	50	17,68	37,5	62,5
Rigidez inicial grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	70,5	28,84	12,50	100
Rigidez final grado IV Grupo de 80 a 89 años	14	40,18	27,38	0	87,5

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
------------------	---	---------------------------

Rigidez final - inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III	-3,899	0,0001
Rigidez final - inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV	-3,359	0,001
Rigidez final - inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III	-3,568	0,000
Rigidez final - inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV	-3,288	0,001
Rigidez final - inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III	-1,414	0,157
Rigidez final - inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV	-1,342	0,180
Rigidez final - inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Rigidez final - inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV	-3,219	0,001

Establecemos  $H_0$  como la hipótesis de que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad, y  $H_1$  como la hipótesis de que si existen diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros iniciales y finales, del parámetro rigidez del cuestionario WOMAC, tanto en general, como por grados de artrosis y por grupos de edad. En los casos en que los p-valores calculados sean menores de 0'05, rechazaremos la hipótesis  $H_0$  y aceptaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existirá una diferencia estadísticamente significativa, y en los casos en que los p-valores calculados sean mayores de 0'05, aceptaremos la hipótesis  $H_0$  y rechazaremos  $H_1$ , por lo que podremos afirmar con un nivel de confianza del 95% que no existirá una diferencia estadísticamente significativa.

En la tabla 54 se resumen los casos en los que existen diferencias estadísticamente significativas y en los que no, en cuanto al parámetro rigidez del cuestionario WOMAC.

*Tabla 54: Resultados del análisis del contraste de hipótesis para el parámetro rigidez del cuestionario WOMAC.*

RIGIDEZ	Diferencias estadísticamente significativas	
	SI	NO

Final a 12 meses - inicial		
Final a 12 meses - inicial Grado III		
Final a 12 meses - inicial Grado IV		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 50 a 59 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 60 a 69 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado III		
Final- inicial Grupo de 70 a 79 años Grado IV		
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado III	*Imposible calcular	
Final- inicial Grupo de 80 a 89 años Grado IV		

#### 5.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO ARTICULAR

Se analiza la evolución inicial y final del seguimiento ecográfico articular, según protocolo de Grassi et al. (42), realizando un análisis comparativo entre el grupo tratado mediante el implante intra-articular de SVF procedente de grasa y el grupo tratado mediante el implante intra-articular de 60mg de ácido hialurónico de 2'5 millones de Daltons, teniendo en cuenta el grado de gonartrosis diagnosticado.

En la tabla 55 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución ecográfica articular, según el grado de artrosis, en los casos tratados con SVF.

*Tabla 55: Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución ecográfica articular, según el grado de artrosis, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de SVF.*

Seguimiento ecográfico SVF	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
<b>Inicial grado III</b>	50	1,48	0,67	4	10
Claridad		1,63			
Integridad		1,7			
Grosor		2,07			

Derrame sinovial		0,52			
<b>Final a los 12 meses grado III</b>	50	1,2	0,77	0	7
Claridad		1,1			
Integridad		1,35			
Grosor		2,12			
Derrame sinovial		0,25			
<b>Inicial grado IV</b>	50	1,85	0,54	2	8
Claridad		2,18			
Integridad		2,2			
Grosor		1,98			
Derrame sinovial		1,05			
<b>Final a los 12 meses grado IV</b>	50	1,68	0,52	2	10
Claridad		1,98			
Integridad		2,16			
Grosor		1,61			
Derrame sinovial		0,98			

En la tabla 56 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución ecográfica articular, según el grado de artrosis, en los casos tratados con AH.

*Tabla 56: Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución ecográfica articular, según el grado de artrosis, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de AH.*

Seguimiento ecográfico AH	N	Media	Desviación Típica	Mín.	Máx.
<b>Inicial grado III</b>	50	1,48	0,67	4	10
Claridad		1,63			
Integridad		1,7			
Grosor		2,07			
Derrame sinovial		0,52			
<b>Final a los 12 meses grado III</b>	50	1,49	0,69	3	9
Claridad		1,69			

Integridad		1,81			
Grosor		1,98			
Derrame sinovial		0,47			
<b>Inicial grado IV</b>	50	1,85	0,54	2	8
Claridad		2,18			
Integridad		2,2			
Grosor		1,98			
Derrame sinovial		1,05			
<b>Final a los 12 meses grado IV</b>	50	1,97	0,64	2	8
Claridad		2,34			
Integridad		2,68			
Grosor		1,54			
Derrame sinovial		1,32			

En la figura 89 se muestran los resultados comparativos finales entre ambos grupos tratados de gonartrosis de grado III, respecto a la valoración inicial.

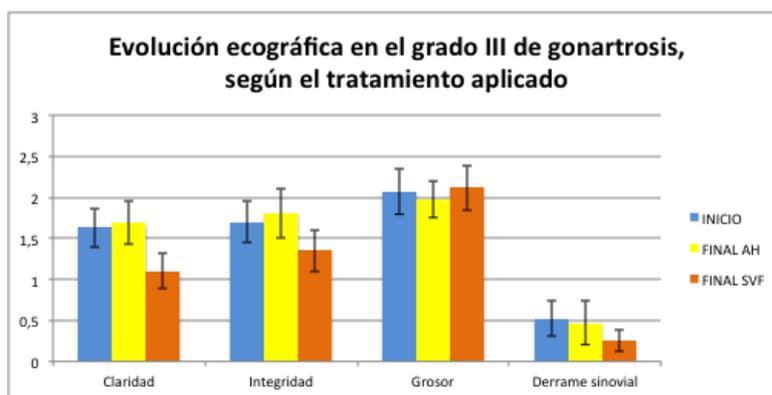


Fig. 89: Resultados comparativos finales entre ambos grupos tratados de gonartrosis de grado III.

En la figura 90 se muestran los resultados comparativos finales entre ambos grupos tratados de gonartrosis de grado IV, respecto a la valoración inicial.

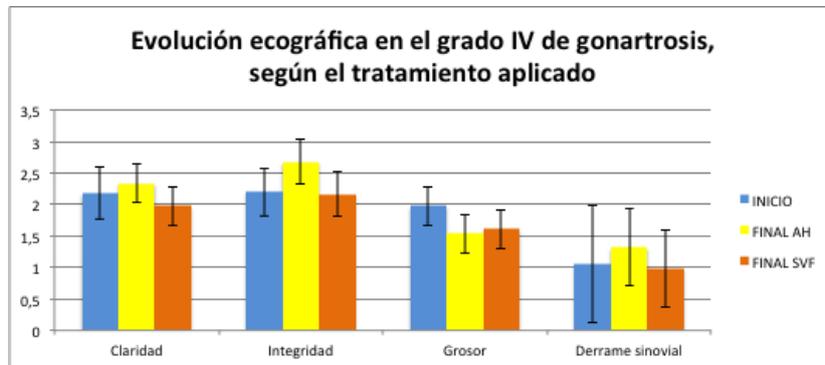


Fig. 90: Resultados comparativos finales entre ambos grupos tratados de gonartrosis de grado IV.

El estudio de la claridad e integridad de la interfase cartílago-tejido blando en el grupo tratado mediante SVF, mostró una leve mejoría en el grupo de grado IV y una clara mejoría en el grupo de grado III. No se observaron cambios significativos en ningún grupo con respecto a la medida del grosor. Con respecto a la valoración ecográfica del derrame sinovial en el mismo grupo de tratamiento, se observó una evidente mejoría en el grupo de grado III, siendo esta mejoría mucho menor en el grupo de grado IV.

El estudio ecográfico no mostró cambios significativos en ninguno de los grados de gonartrosis del grupo tratado mediante AH, aunque hemos de significar que los escasos cambios observados se correspondían con un empeoramiento de la valoración ecográfica de la integridad articular.

#### 5.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL SEGUIMIENTO ANALÍTICO DEL LÍQUIDO SINOVIOL

Se analiza la evolución inicial y final del seguimiento de la composición del líquido sinovial en cuanto a los niveles de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8), citoquinas antiinflamatorias (IL-10), factores catabólicos (MMP-2) y anabólicos (IGF-1), antes y a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, mediante test ELISA, realizando un análisis comparativo entre el grupo tratado

mediante el implante intra-articular de SVF procedente de grasa y el grupo tratado mediante el implante intra-articular de 60mg de ácido hialurónico de 2'5 millones de Daltons.

En la tabla 57 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales del análisis del líquido sinovial, según el grado de artrosis, en los casos tratados con SVF.

*Tabla 57: Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución del análisis del perfil anabólico catabólico del líquido sinovial mediante test ELISA, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de SVF.*

<b>Seguimiento composición del líquido sinovial SVF</b>	<b>N</b>	<b>Media (pg/ml)</b>	<b>Desviación Típica</b>
<b>Inicial</b>	100		
IL-1 $\beta$		0,341	0,27
IL-6		35,86	12,58
IL-8		49,79	25,31
IL-10		0,32	0,21
MMP-2		912,42	125,52
IGF-1		152,24	51,68
TNF- $\alpha$		234,78	39,32
<b>Final a los 12 meses</b>	100		
IL-1 $\beta$		0,231	0,11
IL-6		14,97	7,36
IL-8		31,48	12,28
IL-10		22,98	8,45
MMP-2		180,26	53,32
IGF-1		655,61	128,32
TNF- $\alpha$		78,45	18,31

En la tabla 58 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales del análisis del líquido sinovial, según el grado de artrosis, en los casos tratados con AH.

*Tabla 58: Estadísticos descriptivos iniciales y finales de la evolución del análisis del perfil anabólico catabólico del líquido sinovial mediante test ELISA, en los casos de gonartrosis tratados mediante infiltración intra-articular de AH.*

<b>Seguimiento composición del líquido sinovial AH</b>	<b>N</b>	<b>Media (pg/ml)</b>	<b>Desviación Típica</b>
<b>Inicial</b>	100		
IL-1 $\beta$		0,341	0,27
IL-6		35,86	12,58
IL-8		49,79	25,31
IL-10		0,32	0,21
MMP-2		912,42	125,52
IGF-1		152,24	51,68
TNF- $\alpha$		234,78	39,32
<b>Final a los 12 meses</b>	100		
IL-1 $\beta$		0,33	0,08
IL-6		31,35	6,46
IL-8		42,67	10,71
IL-10		0,38	0,08
MMP-2		790,67	62,76
IGF-1		179,54	23,45
TNF- $\alpha$		187,67	31,24

En los casos tratados mediante infiltración intra-articular de SVF procedente de grasa, los perfiles catabólico y anabólico observados en el líquido sinovial a través del seguimiento de los niveles de metaloproteinas 2 (MMP-2) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) disminuyeron un 80,24% y aumentaron un 330,64%, respectivamente. Así mismo, analizando los perfiles pro-

inflamatorio y antiinflamatorio observados en el líquido sinovial a través del seguimiento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8) y citoquinas anti-inflamatorias (IL-10), disminuyeron un 66,58% en el caso del TNF- $\alpha$ , un 32,26% en el caso de la IL-1 $\beta$ , un 58,25% en el caso de la IL-6 y un 36,77% en el caso de la IL-8, y aumentó un 7080% en el caso de la IL-10, véase figura 91.

En los casos tratados mediante infiltración intra-articular de 60mg de ácido hialurónico de 2'5 millones de daltons de peso molecular, los perfiles catabólico y anabólico observados en el líquido sinovial a través del seguimiento de los niveles de metaloproteinasa 2 (MMP-2) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) disminuyeron un 13,34% y aumentaron un 17,93%, respectivamente. Así mismo, analizando los perfiles pro-inflamatorio y antiinflamatorio observados en el líquido sinovial a través del seguimiento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8) y citoquinas anti-inflamatorias (IL-10), disminuyeron un 20,06% en el caso del TNF- $\alpha$ , un 3,22% en el caso de la IL-1 $\beta$ , un 12,57% en el caso de la IL-6 y un 14,3% en el caso de la IL-8, y aumentó un 18,75% en el caso de la IL-10, véase figura 91.

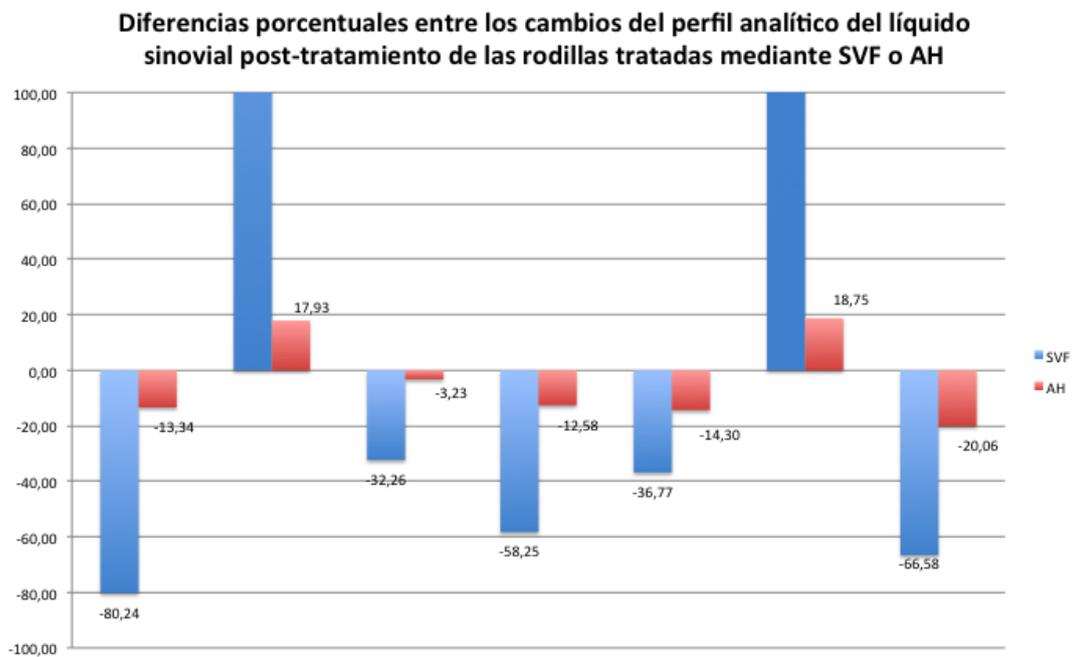


Fig. 91: Diferencias porcentuales entre los cambios del perfil analítico del líquido sinovial post-tratamiento de las rodillas tratadas mediante SVF o AH.

## 5.12 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL ÍNDICE DE SATISFACCIÓN

Se analiza el índice satisfacción de los pacientes sometidos a ensayo con el tratamiento recibido, mediante la utilización la escala CRES-4 adaptada al español para valorar la satisfacción del paciente tras el tratamiento, realizada a los 12 meses de haber recibido el implante (tabla 59):

Tabla 59: Índice de satisfacción CRES-4.

GRADO DE SATISFACCIÓN	PUNTUACIÓN
Extremadamente satisfecho	95-100
Muy satisfecho	80-94
Satisfecho	60-79
Poco satisfecho	40-59
Descontento	0-39

En la tabla 60 se muestran los resultados estadísticos descriptivos de dicho índice.

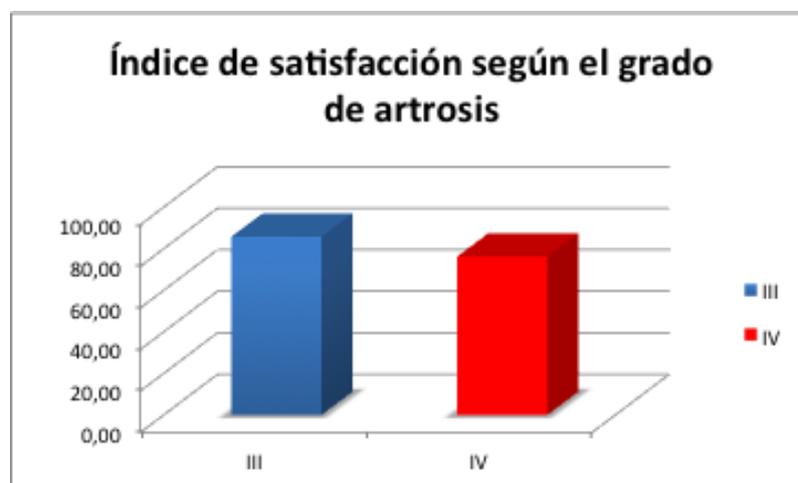
*Tabla 60: Estadísticos descriptivos del índice de satisfacción.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
<b>Índice de satisfacción</b>	100	81	18,23	20	100

Analizando el mismo parámetro, teniendo en cuenta el grado de artrosis, observamos los siguientes estadísticos descriptivos (véase tabla 61 y figura 92):

*Tabla 61: Estadísticos descriptivos del índice de satisfacción, según el grado de artrosis*

INDICE DE SATISFACCIÓN	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
Grado III	50	85,8	12,95	60	100
Grado IV	50	76,2	21,37	20	100



*Fig. 92: Índice de satisfacción, teniendo en cuenta el grado de artrosis.*

Analizando el mismo parámetro, teniendo en cuenta la edad y el grado de artrosis, observamos los siguientes estadísticos descriptivos, véase tabla 62 y figura 93.

Tabla 62: Estadísticos descriptivos del índice de satisfacción, según el grupo de edad y grado de artrosis.

Índice de satisfacción	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
Grupo de 50 a 59 años grado III	26	83,2	13,76	60	100
Grupo de 50 a 59 años grado IV	16	75	21,29	20	100
Grupo de 60 a 69 años grado III	18	91,11	9	80	100
Grupo de 60 a 69 años grado IV	16	76,25	22,47	30	100
Grupo de 70 a 79 años grado III	4	75	12,91	60	90
Grupo de 70 a 79 años grado IV	4	72,5	5	70	80
Grupo de 80 a 89 años grado III	2	75	35,36	50	100
Grupo de 80 a 89 años grado IV	14	81,33	22,95	30	100

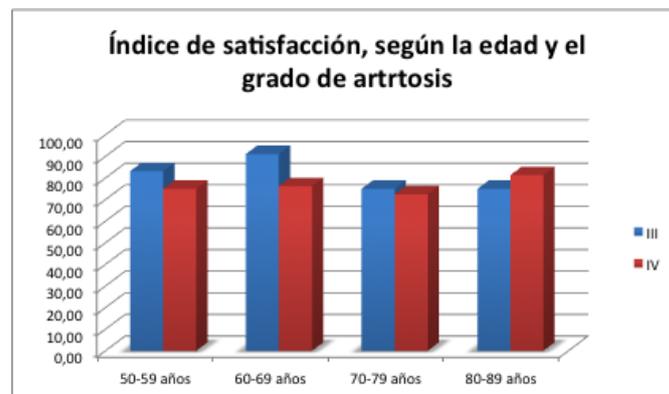


Fig. 93: Índice de satisfacción, teniendo en cuenta la edad y el grado de artrosis.

Analizaremos a continuación la posible relación del índice de satisfacción con las mejorías observadas en varias de las variables medidas, a los 12 meses de haber realizado el tratamiento.

En primer lugar analizamos la posible relación logarítmica del porcentaje de disminución del dolor obtenido tras el tratamiento, con el índice de satisfacción expresado por el paciente, véase figura 94.

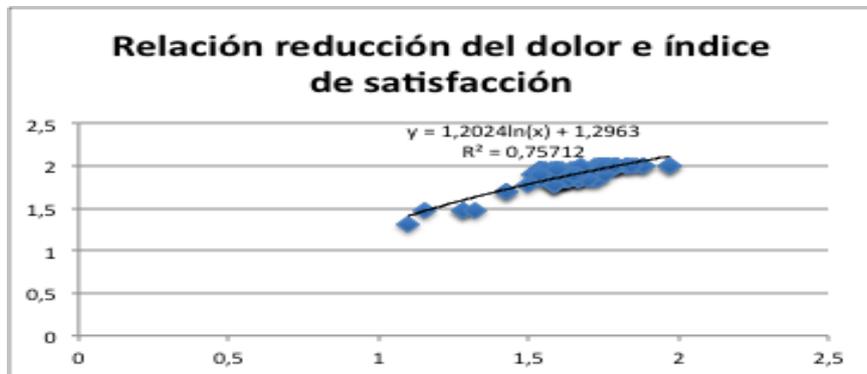


Fig. 94: Relación logarítmica del índice de satisfacción con el porcentaje de disminución del dolor obtenido tras el tratamiento.

Como puede verse en la figura 94 el valor de  $R^2$  es de 0'75712, por lo que podemos afirmar que ambos valores mantienen una relación logarítmica alta.

En segundo lugar analizamos la posible relación logarítmica del porcentaje de mejoría del cuestionario de WOMAC obtenido tras el tratamiento, con el índice de satisfacción expresado por el paciente, véase figura 95.

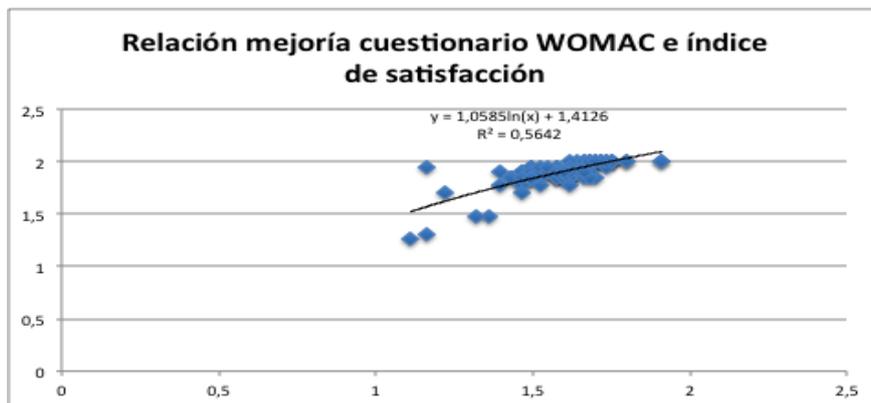


Fig. 95: Relación logarítmica del índice de satisfacción con el porcentaje de mejoría en el cuestionario WOMAC obtenido tras el tratamiento.

Como puede verse en la figura 95, el valor de  $R^2$  es de 0'5462, por lo que podemos afirmar que ambos valores mantienen una relación logarítmica media.

Por último, analizamos la posible relación logarítmica del porcentaje de mejoría del índice de Lequesne obtenido tras el tratamiento, con el índice de satisfacción expresado por el paciente, véase figura 96.

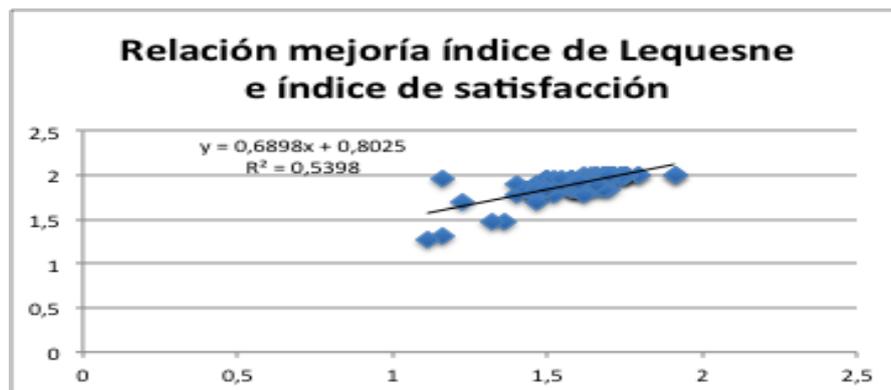


Fig. 96: Relación logarítmica del índice de satisfacción con el porcentaje de mejoría en el índice de Lequesne obtenido tras el tratamiento.

Como puede verse en la figura 96, el valor de  $R^2$  es de 0'5398, por lo que podemos afirmar que ambos valores mantienen una relación logarítmica media.

### 5.13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE EL GRUPO TRATADO CON SVF Y EL GRUPO TRATADO INICIALMENTE CON AH

#### 5.13.1 Análisis del índice de Lequesne entre los grupos de SVF y AH

En la tabla 63 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros del índice de Lequesne normalizados, en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 63: Estadísticos descriptivos del índice de Lequesne inicial y final, en ambos grupos de tratamiento.

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
% Total Inicial Lequesne SVF	100	52,805312	16,8696993	25,0000	95,8333
% Total 12M Lequesne SVF	100	14,187500	13,3306204	,0000	58,3333
% Total Inicial Lequesne AH	100	52,805312	16,8696993	25,0000	95,8333
% Total 12M Lequesne AH	100	52,99546667	18,59872685	20,0000	90,0000

La media inicial normalizada del índice de Lequesne inicial fue de 53'89%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, una media final de dicho índice de 14'19% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 52,99% en los casos de las rodillas tratadas con AH, véase figura 97.

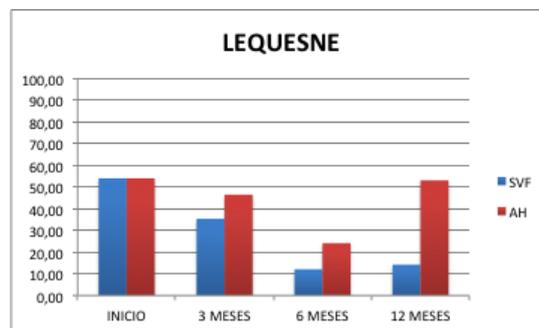


Fig. 97: Evolución del índice de Lequesne tras la realización de ambos tipos de tratamiento.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores normalizados observados del índice de Lequesne en los grupos tratados con SVF o con AH, inicial y final, véase tabla 64.

Tabla 64: Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, en ambos grupos de tratamiento.

Índice de Lequesne	N	Media	Desviación típica	Min.	Max.
SVF	50	14,331	13,321	0,000	58,333
AH	50	52,731	18,504	20,000	90,000

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Lequesne final SVF - Lequesne final AH	7,487	0,0001

La media inicial normalizada del índice de Lequesne fue de 50'42% en el grado III de artrosis, y de 57'38% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, una media final de dicho índice en los casos de grado III de 7'33% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 49,23% en los casos de las rodillas tratadas con AH, y una media final de dicho índice en los casos de grado IV de 21'04% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 56'76% en los casos de las rodillas tratadas con AH, véanse figuras 98.

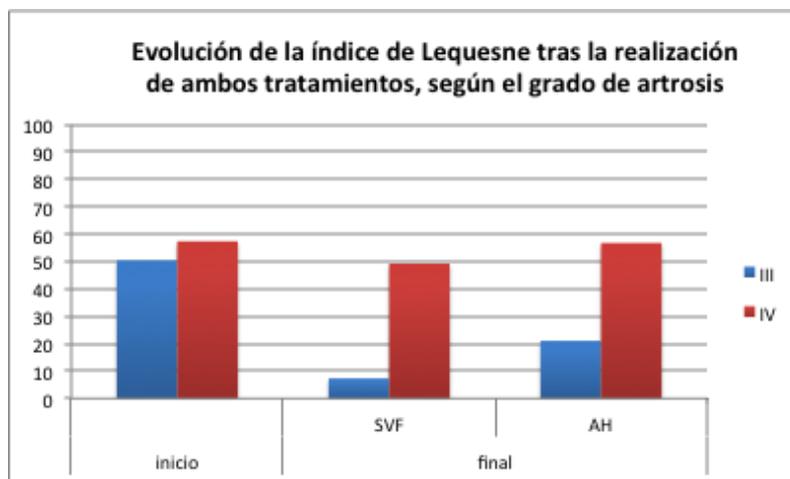


Fig. 98: Evolución del índice de Lequesne tras la realización de ambos tipos de tratamiento, según el grado de artrosis.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores normalizados observados del índice de Lequesne en los grupos tratados

con SVF o con AH, inicial y final teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 65.

*Tabla 65: Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, teniendo en cuenta el grado de artrosis, en ambos grupos de tratamiento.*

Índice de Lequesne	N	Media	Desviación típica	Min.	Max.
SVF Grado III	25	7,483	8,557	0,000	29,167
AH Grado III	25	48,621	17,426	24,330	85,000
SVF Grado IV	25	21,216	13,882	0,000	58,333
AH Grado IV	25	57,305	18,601	20,000	90,000

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Lequesne final grado III SVF- Lequesne final grado III AH	5,909	0,0001
Lequesne final grado IV SVF- Lequesne final grado IV AH	4,552	0,0001

Respecto al índice de Lequesne, en el grado III de artrosis, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del grupo tratado con SVF y el grupo tratado con AH, pasados 12 meses del total del índice de Lequesne en el grado de artrosis III.

Respecto al índice de Lequesne, en el grado IV de artrosis, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del grupo tratado con SVF y el grupo tratado con AH, pasados 12 meses del total del índice de Lequesne en el grado de artrosis IV.

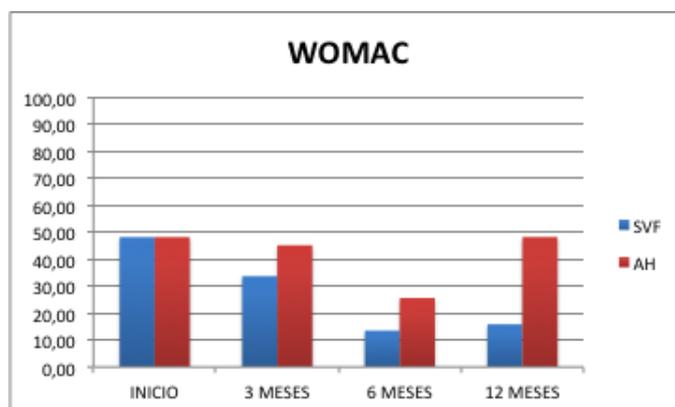
### 5.13.2 Análisis del cuestionario WOMAC entre los grupos de SVF y AH

En la tabla 66 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales normalizados de todos los parámetros del cuestionario de WOMAC , en ambos grupos de tratamiento.

*Tabla 66: Estadísticos descriptivos del cuestionario WOMAC inicial y final, en ambos grupos de tratamiento.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
% Total Inicial WOMAC SVF	100	48,875	16,72684	19,79	91,67
% Total 12M WOMAC SVF	100	15,61458	14,19678	,0000	59,38
% Total Inicial WOMAC AH	100	48,875	16,72684	19,79	91,67
% Total 12M WOMAC AH	100	48,1524	17,22782	10,0000	90,0000

La media inicial normalizada del cuestionario WOMAC inicial fue de 48'12%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, una media final de dicho índice de 15'81% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 48'15% en los casos de las rodillas tratadas con AH, véase figura 99.



*Fig. 99: Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización de ambos tipos de tratamiento.*

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores normalizados observados del cuestionario WOMAC en los grupos tratados con SVF o con AH, inicial y final, véase tabla 67.

*Tabla 67: Contraste de hipótesis para las variables finales del total del cuestionario WOMAC, en ambos grupos de tratamiento.*

WOMAC	N	Media	Desviación típica	Min.	Max.
SVF	50	15,772	14,181	0,000	59,375
AH	50	47,977	17,225	10,000	90,000

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
WOMAC final SVF- WOMAC final AH	8,330	0,0001

La media inicial normalizada del cuestionario WOMAC fue de 42'75% en el grado III de artrosis, y de 57'38% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, una media final de dicho índice en los casos de grado III de 6'44% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 41'87% en los casos de las rodillas tratadas con AH, y una media final de dicho índice en los casos de grado IV de 24'79% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 54'44% en los casos de las rodillas tratadas con AH, véase figura 100.

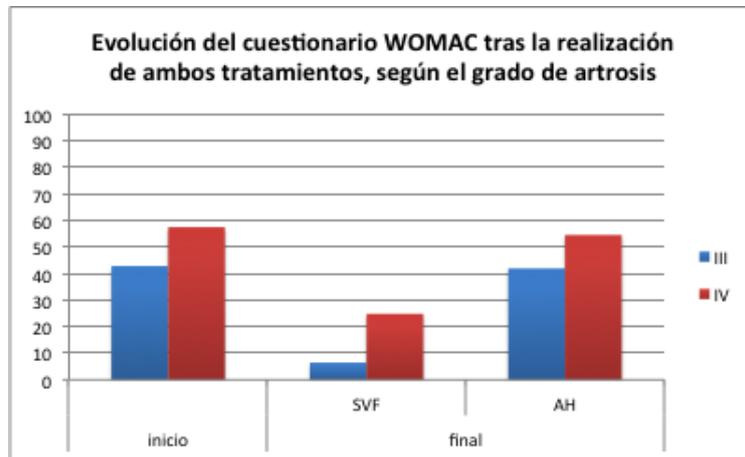


Fig. 100: Evolución del cuestionario WOMAC tras la realización de ambos tipos de tratamiento, según el grado de artrosis.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (SVF-AH) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del índice de Lequesne (después de 12 meses) de los dos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 68.

Tabla 68: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total del cuestionario WOMAC, teniendo en cuenta el grado de artrosis.

WOMAC	N	Media	Desviación típica	Min.	Max.
SVF Grado III	25	6,569	7,461	0,000	27,083
AH Grado III	25	41,385	15,776	10,000	75,640
SVF Grado IV	25	4,167	59,375	0	49
AH Grado IV	25	25,000	90,000	0	49

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
WOMAC final grado III SVF- WOMAC final grado III AH	5,649	0,0001
WOMAC final grado IV SVF- WOMAC final grado IV AH	6,091	0,0001

Respecto al cuestionario WOMAC, en el grado III de artrosis, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del grupo tratado con SVF y el grupo tratado con AH, pasados 12 meses del total del cuestionario WOMAC en el grado de artrosis III.

Respecto al cuestionario WOMAC, en el grado IV de artrosis, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del grupo tratado con SVF y el grupo tratado con AH, pasados 12 meses del total del cuestionario WOMAC en el grado de artrosis IV.

### 5.13.3 Análisis de la escala VAS entre los grupos de SVF y AH

En la tabla 69 se muestran los resultados estadísticos descriptivos iniciales y finales de todos los parámetros de la escala VAS normalizados, en ambos grupos de tratamiento.

*Tabla 69: Estadísticos descriptivos de la escala VAS inicial y final, en ambos grupos de tratamiento.*

	N	Media	Desviación típica	Mín.	Máx.
% Total Inicial VAS SVF	100	73,9	14,72684	50	100
% Total 12M VAS SVF	100	30'4	13,92048	0	60
% Total Inicial VAS AH	100	73'9	14,72684	50	100
% Total 12M VAS AH	100	69'2	15'22093	40	100

La media inicial normalizada de la escala VAS inicial fue de 72'8%, registrándose a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, una media final de dicho índice de 31'4% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 69,2% en los casos de las rodillas tratadas con AH, véase figura 101.

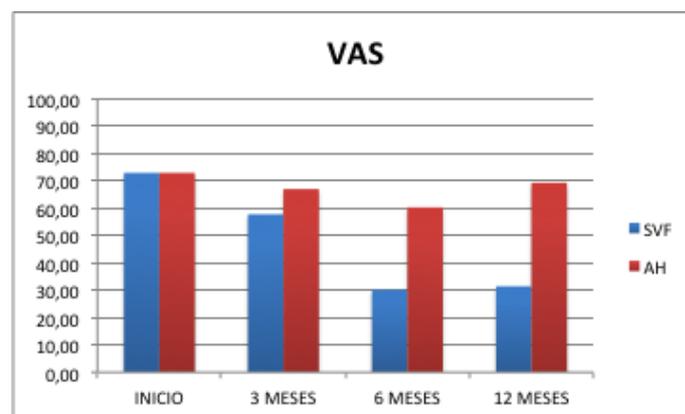


Fig. 101: Evolución del cuestionario VAS tras la realización de ambos tipos de tratamiento.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores normalizados observados en la escala VAS en los grupos tratados con SVF o con AH, inicial y final, véase tabla 70.

Tabla 70: Contraste de hipótesis para las variables finales del total de la escala VAS, en ambos grupos de tratamiento.

VAS	N	Media	Desviación típica	Mín.	Max.
SVF	50	30,505	13,951	0	60
AH	50	69,091	15,259	40	100

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
VAS final SVF- VAS final AH	8,441	0,0001

La media inicial normalizada de la escala VAS fue de 70'8% en el grado III de artrosis, y de 77% en el grado IV, registrándose a los 12 meses de haber realizado el tratamiento, una media final de dicho índice en los casos de grado III de 21'2% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 63'2% en los casos de las rodillas tratadas con AH, y una media final de dicho índice en los casos de grado III de 39'6% en los casos de las rodillas tratadas con SVF, y de 74'8% en los casos de las rodillas tratadas con AH, véase figura 102.

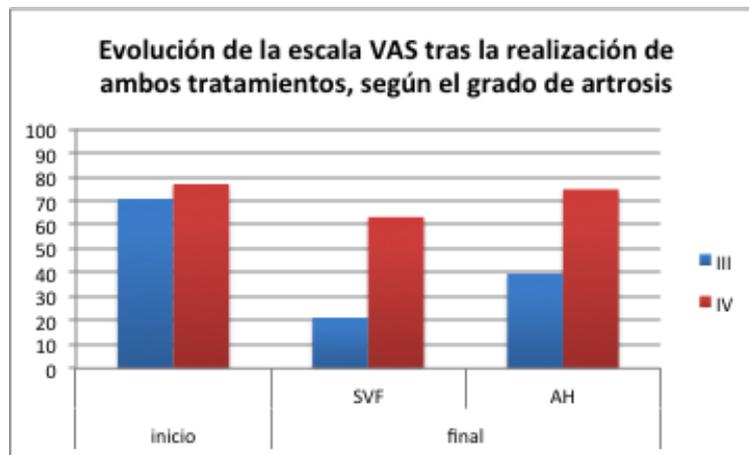


Fig. 102: Evolución de la escala VAS tras la realización de ambos tipos de tratamiento, según el grado de artrosis.

Como sabemos que nuestras variables no se distribuyen de forma normal, para realizar los contrastes de hipótesis para muestras relacionadas (SVF-AH) aplicamos el test no paramétrico de rangos de Wilcoxon para ver si podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que si hay una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales de la escala VAS (después de 12 meses) de los dos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta el grado de artrosis, véase tabla 71.

Tabla 71: Contraste de hipótesis para las variables inicial y final del total de la escala VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis.

VAS	N	Media	Desviación típica	Min.	Max.
SVF Grado III	25	21,224	10,730	0	40
AH Grado III	25	63,265	14,774	40	100
SVF Grado IV	25	39,592	10,400	20	60
AH Grado IV	25	74,898	13,712	50	100

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
VAS final grado III SVF- VAS final grado III AH	5'835	0,0001
VAS final grado IV SVF- VAS final grado IV AH	6,153	0,0001

Respecto a la escala VAS, en el grado III de artrosis, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del grupo tratado con SVF y el grupo tratado con AH, pasados 12 meses del total de la escala VAS en el grado de artrosis III.

Respecto a la escala VAS, en el grado IV de artrosis, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales del grupo tratado con SVF y el grupo tratado con AH, pasados 12 meses del total de la escala VAS en el grado de artrosis IV.

#### 5.13.4 Análisis de todas las escalas entre los grupos de SVF y AH

En el grado III de artrosis, si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 44'14% en el grupo tratado con AH, y de 9'62% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 60 a 69 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 45'22% en el grupo tratado con AH, y de 14'58% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 70 a 79 años la media final a los 12 meses

normalizada del índice de Lequesne fue de 52'15% en el grupo tratado con AH, y de 18'75% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 80 a 89 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 55'52% en el grupo tratado con AH, y de 18'75% en el grupo tratado con SVF, véanse figuras 103 y 104.

En el grado III de artrosis, si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media final a los 12 meses normalizada del cuestionario de WOMAC fue de 32'48% en el grupo tratado con AH, y de 10'19% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 60 a 69 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 33'73% en el grupo tratado con AH, y de 14'44% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 70 a 79 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 40'94% en el grupo tratado con AH, y de 21'25% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 80 a 89 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 59'95% en el grupo tratado con AH, y de 20% en el grupo tratado con SVF, véanse figuras 103 y 104.

En el grado III de artrosis, si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media final a los 12 meses normalizada de la escala VAS fue de 47% en el grupo tratado con AH, y de 17'31% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 60 a 69 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 61% en el grupo tratado con AH, y de 25% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 70 a 79 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 68% en el grupo tratado con AH, y de 27'5% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 80 a 89 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 79% en el grupo tratado con AH, y de 25% en el grupo tratado con SVF, véanse figuras 103 y 104.

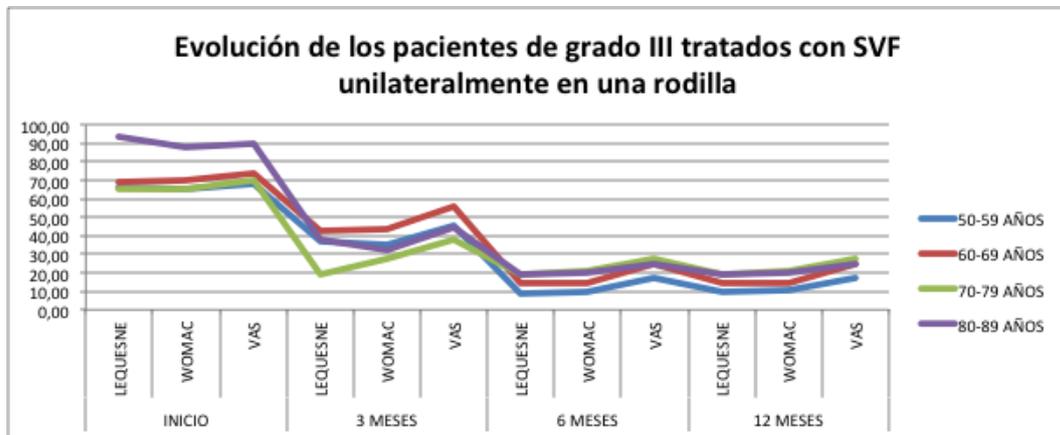


Fig. 103: Evolución de los casos tratados unilateralmente con SVF (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.

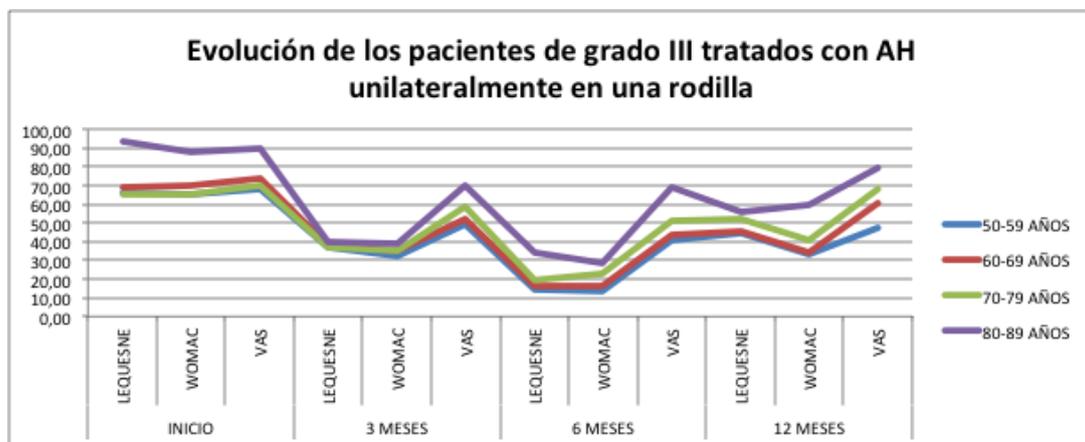


Fig. 104: Evolución de los casos tratados unilateralmente con AH (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado III.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores normalizados observados en las 3 escalas (Lequesne , WOMAC y VAS), en los grupos tratados con SVF o con AH, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 72.

Tabla 72: Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, WOMAC y VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis (III) y el grupo de edad.

Índice de Lequesne	N	Media	Desviación típica	Min.	Max.
SVF	50	51,616	13,801	32,840	79,000
AH	50	18,533	5,694	9,615	27,500

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Valores finales de las 3 escalas en todos los grupos de edad con gonartrosis de grado III tratados con AH o SVF	3,020	0,003

Respecto a los valores finales de las tres escalas (Lequesne , WOMAC y VAS), en el grado III de artrosis de los pacientes, en cada uno de los grupos de edad (50 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años y 80 a 89 años), en los pacientes tratados en una rodilla con SVF y en la contralateral con AH, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales a los 12 meses de los tres índices en ambos grupos de tratamiento y en todos los grupos de edad, con grado III de artrosis.

En el grado IV de artrosis, si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 52'32% en el grupo tratado con AH, y de 27'34% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 60 a 69 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 53'48% en el grupo tratado con AH, y de 27'34% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 70 a 79 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 58'77% en el grupo tratado con AH, y de 37'5% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 80 a 89 años la

media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 62'46% en el grupo tratado con AH, y de 33'04% en el grupo tratado con SVF, véanse figuras 105 y 106.

En el grado IV de artrosis, si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media final a los 12 meses normalizada del cuestionario de WOMAC fue de 40'05% en el grupo tratado con AH, y de 30'31% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 60 a 69 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 45'12% en el grupo tratado con AH, y de 30'94% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 70 a 79 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 64'33% en el grupo tratado con AH, y de 41'25% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 80 a 89 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 68'24% en el grupo tratado con AH, y de 35'71% en el grupo tratado con SVF, véanse figuras 105 y 106.

En el grado IV de artrosis, si tenemos en cuenta los grupos de edad, en el grupo de 50 a 59 años la media final a los 12 meses normalizada de la escala VAS fue de 68% en el grupo tratado con AH, y de 40% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 60 a 69 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 70% en el grupo tratado con AH, y de 38'13% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 70 a 79 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 80% en el grupo tratado con AH, y de 50% en el grupo tratado con SVF; en el grupo de 80 a 89 años la media final a los 12 meses normalizada del índice de Lequesne fue de 81% en el grupo tratado con AH, y de 37'86% en el grupo tratado con SVF, véanse figuras 105 y 106.

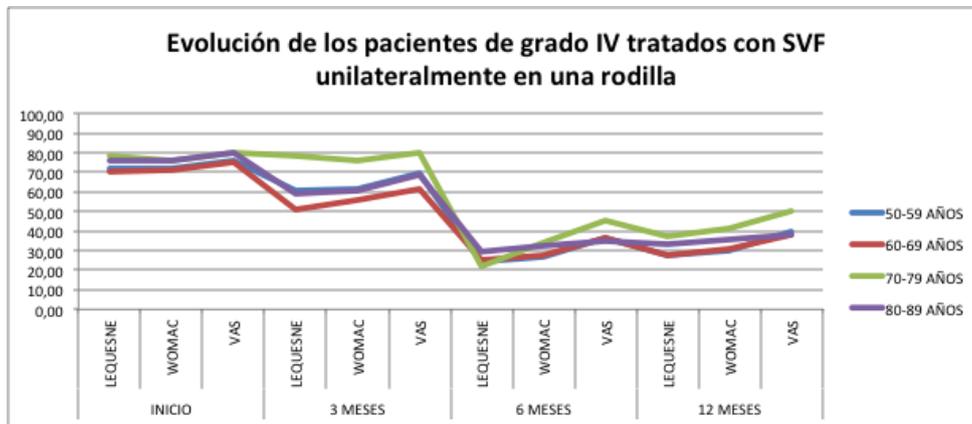


Fig. 105: Evolución de los casos tratados unilateralmente con SVF (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV.

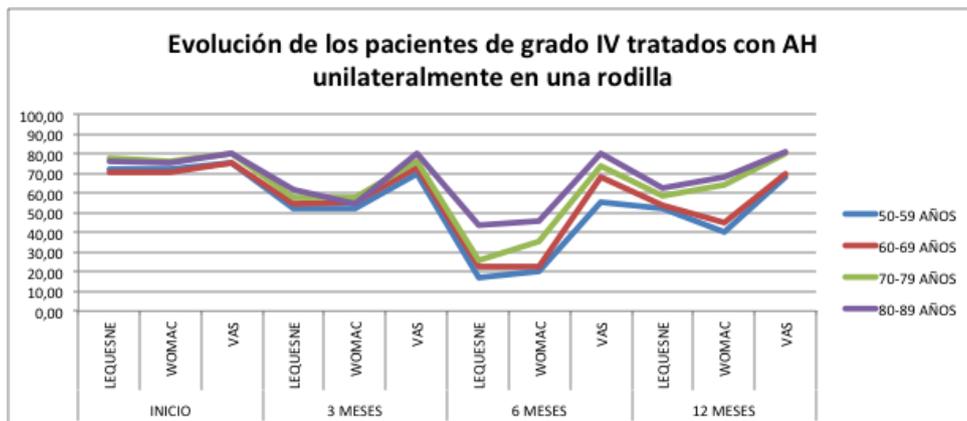


Fig. 106: Evolución de los casos tratados unilateralmente con AH (Lequesne, WOMAC y VAS) tras la realización del tratamiento, en los diferentes grupo de edad afectados de gonartrosis de grado IV.

Realizamos el análisis del contraste de hipótesis de la muestra en cuanto a los valores normalizados observados en las 3 escalas (Lequesne , WOMAC y VAS), en los grupos tratados con SVF o con AH, inicial y final, teniendo en cuenta el grado de artrosis y los grupos de edad, véase tabla 73.

Tabla 73: Contraste de hipótesis para las variables finales del total del índice de Lequesne, WOMAC y VAS, teniendo en cuenta el grado de artrosis (IV) y el grupo de edad.

Índice de Lequesne	N	Media	Desviación típica	Mín.	Max.
SVF	50	61,981	12,696	40,050	81,000
AH	50	35,785	6,508	27,344	50,000

TEST DE WILCOXON	Z	Sig. asintót. (bilateral)
Valores finales de las 3 escalas en todos los grupos de edad con gonartrosis de grado IV tratados con AH o SVF	3,020	0,003

Respecto a los valores finales de las tres escalas (Lequesne , WOMAC y VAS), en el grado IV de artrosis de los pacientes, en cada uno de los grupos de edad (50 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años y 80 a 89 años), en los pacientes tratados en una rodilla con SVF y en la contralateral con AH, dados los p-valores calculados menores de 0'05, rechazamos la hipótesis  $H_0$  y aceptamos  $H_1$ , por lo que podemos afirmar con un nivel de confianza del 95% que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las variables finales a los 12 meses de los tres índices en ambos grupos de tratamiento y en todos los grupos de edad, con grado IV de artrosis.

## **VI - DISCUSIÓN**



## VI - DISCUSIÓN

El uso de SVF tiene un gran potencial como agente terapéutico en medicina regenerativa, especialmente en aplicaciones ortopédicas. Estudios preliminares sugieren que su uso es seguro y eficaz en el tratamiento de la osteoartritis (87, 88), lo que se reproduce en nuestro estudio en el que la seguridad se ha evaluado mediante el seguimiento de los pacientes durante un año. Las reacciones adversas fueron leves y transitorias, en su mayoría molestias abdominales derivadas de la obtención del lipoaspirado. Al igual que en otros estudios, tampoco hubo complicaciones reseñables en pacientes de edad avanzada (85). Respecto a la infiltración de la SVF, el efecto adverso más frecuente fue una leve y transitoria sinovitis, probablemente provocada por el volumen inyectado, tal y como describen otros autores (89).

Actualmente sigue existiendo controversia en cuanto a qué tipo de células madre mesenquimales usar en el tratamiento de la artrosis de rodilla, existiendo autores como Centeno et al. que continúan defendiendo el uso de la fracción estromal procedente de médula ósea como mejor opción terapéutica frente a otros tipos celulares, aunque cada vez son más los autores que defienden el uso de la fracción estromal vascular procedente de tejido graso como mejor opción terapéutica en el caso de la artrosis, tales como Michalek et. al o Pack et al (85, 90). La opción actualmente preferente de usar la fracción estromal vascular procedente del tejido graso se basa fundamentalmente en varios aspectos. Por un lado en la mayor facilidad de acceso al tejido graso, con menores riesgos y efectos secundarios que la aspiración de médula ósea, que precisa de taladrar un hueso. Por otro lado, se ha demostrado que las células madre mesenquimales adultas procedentes del tejido graso, son prácticamente idénticas, en cuanto a su caracterización por citometría de flujo, a las células madre mesenquimales procedentes de médula ósea, poseyendo ambas los mismos marcadores de membrana, siendo para ambas positivos los *cluster* de diferenciación (CD) o marcadores de membrana CD29, CD44, CD73, CD90 y CD105, y negativos CD34, CD45, CD117, CD133, CD271, CD14 y HLA-DR (Polloni A et al. 2012) (91). De hecho, los mismos autores demuestran capacidades similares para producir colágeno tipo I de ambos tipos

celulares, mediante la demostración de niveles expresión similares de micro RNA (mRNA) de colágeno tipo I en los cultivos de dichas células. Por otro lado, Jang Y. et al en 2014 (92), afirman que la fracción estromal vascular del tejido graso contenía aproximadamente seis veces más células nucleadas que la procedente de médula ósea, siendo las células adherentes de la fracción estromal vascular del tejido graso cuatro veces mayores que en las procedentes de médula ósea. Además afirman que la frecuencia de la unidad formadora de colonias en la fracción estromal vascular procedente del tejido graso (0'5%) es mayor que en la procedente de médula ósea (0'01%). En dicho estudio también afirman que la población de células madre mesenquimales (MSC) (CD45-, CD31-, CD90+, CD105+) fue de 4.28% en la fracción estromal vascular procedente de grasa, mientras que sólo lo fue el 0.42% en la procedente de médula ósea. En la misma línea afirman que la población de células del estroma (CD34+, CD31-, CD146-) fue del 32% en la fracción estromal vascular procedente de grasa, mientras que sólo del 16% en la procedente de médula ósea. Por último, confirmaron que la condrogénesis in vitro demostró que no se formaron micromasas en la fracción estromal procedente de médula ósea cuando se ponían en cultivo, mientras que se formaron claramente cuando se ponía a cultivo la fracción estromal vascular procedente de grasa (92). Todo ello parece confirmar la similitud entre las células madre mesenquimales adultas contenidas en las fracciones estromales tanto de médula ósea como de la grasa, confirmándose un mejor perfil pro condrogénico en el caso de la fracción estromal vascular procedentes de grasa con respecto a las de médula ósea. Además, a todos estos hechos, le debemos sumar la mayor facilidad de acceso a la fracción estromal vascular del tejido graso, con menores posibles efectos secundarios, lo que hacen de esta fracción estromal vascular grasa el candidato ideal actualmente para ser usadas como medicamento en el tratamiento de la gonartrosis. Por último, reseñar que en el estudio publicado por Di Matteo B. et al. en el 2019 (93), donde realizan una revisión sistemática de la evidencia clínica observada sobre todos los estudios publicados sobre el tratamiento de la gonartrosis mediante la infiltración intra-articular de células madre mesenquimales mínimamente manipuladas, se ha demostrado que tanto la infiltración intra-articular de la fracción estromal procedente de médula ósea, como la de SVF son seguras y tienen un efecto beneficioso a corto plazo en el tratamiento de la degeneración del cartílago de la rodilla, concluyendo que actualmente, no hay evidencia sobre la superioridad de

la médula ósea o el tejido adiposo como fuente de MSCs mínimamente manipuladas (93).

Otro de los temas discutidos en la actualidad respecto a los estudios y ensayos clínicos basados en el uso de aspirados de fracciones estromales procedentes de diferentes tejidos, o en el uso de las células madre mesenquimales adultas contenidas en ellos, tanto sin ser sometidas a manipulación sustancial, como siendo sometidas a expansión celular, es el nivel de evidencia científica que se deriva de dichos estudios. Jevotovsky et al. en 2018 (94), realizaron una revisión sistémica de 61 estudios para observar los niveles de evidencia científica de los distintos estudios publicados que habían usado MSCs en el tratamiento de la artrosis (94). Los niveles de evidencia fueron definidos por Marx et al. (82) en el 2015, declarando el nivel de evidencia como nivel I, el ensayo controlado aleatorizado, nivel II, los estudios de cohortes prospectivos o estudios observacionales con efectos dramáticos, nivel III los estudios de cohortes retrospectivos o estudios de casos y controles, nivel IV los estudios de series de casos y nivel V los estudios basados en mecanismos de razonamiento (95). Estos niveles de evidencia ayudan a los médicos a tomar decisiones clínicas. En esta revisión se identificaron un total de 2390 pacientes en 61 estudios. La mayoría de los estudios utilizaban células madre derivadas de tejido adiposo ( $n = 29$ ) o células madre derivadas de médula ósea células ( $n = 30$ ). La mayoría de los estudios (57%) fueron pruebas de nivel IV que consisten en series de casos terapéuticos sin grupos comparativos. Solo cinco y nueve estudios fueron evidencia de nivel I y nivel II, respectivamente, con un total de 288 pacientes. Además, el 11% eran estudios de cohorte retrospectivos de nivel III y el 8% fueron informes de casos de un solo paciente de nivel V. Estos datos publicados destacan la necesidad de más evidencia de nivel I y nivel II para evaluar el papel del tratamiento con MSCs en pacientes con artrosis. Sin embargo, la mayoría de los estudios han informado resultados positivos y una asociación entre la terapia con MSCs y mejora sintomática y radiológica en estos pacientes (94).

También existe cierta controversia actualmente en cuanto al uso de las células madre mesenquimales adultas procedentes del tejido graso y contenidas en la fracción estromal vascular del mismo, de forma autóloga o alogénica. Galipeau, J. et al en el 2018 (96), demostraron que, de acuerdo con los datos preclínicos

existentes hasta la fecha, las MSCs alogénicas no han mostrado una inmunogenicidad significativa hasta ahora en ensayos clínicos en humanos, sin embargo, no se han traducido con una eficacia terapéutica similar (96). Las posibles razones de los resultados clínicos altamente variables incluyen la inducción de respuestas inmunes en diferentes células según los tejidos tratados, la variabilidad de la dosificación y la imprevisibilidad de las MSCs adaptadas al cultivo y/o criopreservadas (96). El uso de MSC autólogo es una opción terapéutica segura ya que las células no provocarán una respuesta inmune, sin embargo, presenta algunas limitaciones serias para una aplicación clínica amplia (96). Zhang J. et al. en el 2015 (97), afirmaron que obtener un número suficiente de MSCs podía ser un factor limitante inicial, ya que una gran cantidad de médula ósea o tejido adiposo podía ser difícil de extraer o no estar disponible en el sujeto. En segundo lugar, Kharbanda S. et al. en el 2014 (98), afirmaron que dado que un alto porcentaje de la población de pacientes objetivo en este tipo de tratamientos es de edad avanzada o puede tener comorbilidades, las MSCs autólogas podían tener una eficacia terapéutica reducida que resultase en malos resultados clínicos. Incluso si hubiese MSCs sanas disponibles, su aplicación clínica para situaciones urgentes sería insostenible debido al tiempo requerido para extraerlas y expandirlas (98). Según Pereira Chilima, T.D. et al. (2018) (99), todo esto hace que el uso de MSC alogénicas sea una alternativa muy atractiva, ya que los donantes pueden ser seleccionados previamente para tener células con un alto potencial terapéutico, preparadas a escala clínica, analizadas para determinar el potencial terapéutico después de la producción y almacenadas en dosis clínicas preparadas que pueden ser fácilmente para necesidades clínicas urgentes. Este escenario a menudo se conoce como el esquema de "donante universal". La baja inmunogenicidad inherente de las MSC alogénicas, debido a la falta o reducción de la expresión de los antígenos MHC de clase II, puede hacerlas candidatas viables para el trasplante alogénico (134). Las MSC expresan bajos niveles de complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) clase I, carecen de MHC clase II y moléculas co-estimuladoras y son inherentemente inmunosupresoras (Lukomska B. et al. 2019) (100). De la revisión sistemática ya comentada realizada por Jevotovskiy et al. en 2018 (94), sobre 61 estudios con un total de 2390 pacientes para observar los niveles de evidencia científica de los distintos estudios publicados que habían usado MSCs en el tratamiento de la artrosis se deriva que hay suficiente evidencia en el literatura y

datos de práctica clínica mundial, para respaldar la seguridad y eficacia general de SVF en el tratamiento de la gonartrosis, tanto a nivel del uso alogénico como autólogo (94). De hecho, todos los estudios clínicos publicados sobre el tratamiento de la gonartrosis con SVF, informan de la ausencia de eventos adversos graves y la simple existencia en alguno de ellos de efectos peri-inyectables leves y transitorios, y en todos ellos se reportan buenos resultados clínicos, al menos en lo que a reducción del dolor se refiere y mejora de la calidad de vida, y en cuanto a mejoría del estado del cartílago, sobre todo en la ralentización de su deterioro (Pereira Chilima, T.D. et al 2018) (99).

En cuanto a la dosificación ideal de la fracción estromal vascular como tratamiento de la gonartrosis, hemos de reconocer que no existen muchos estudios y que se precisan establecer muchos más para llegar a obtener una dosis óptima estandarizada para cada grado y tipo de gonartrosis. En el estudio publicado por Garza J.R. et al. en el 2020 (15), treinta y nueve pacientes fueron asignados al azar a dosis altas de SVF, con un contenido celular en el SVF de 30 millones de células), dosis bajas de SVF (con un contenido celular en el SVF de 15 millones de células) o placebo (con ninguna célula). El SVF se obtuvo mediante liposucción, se procesó para crear el implante celular y se inyectó durante la misma visita clínica. Su evolución se evaluó mediante el cuestionario WOMAC y se evaluaron también imágenes de resonancia magnética antes del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses después de la infiltración intra-articular. A pesar de que en dicho estudio no se pudo evidenciar un cambio estadísticamente significativo en cuanto a mejoría en el espesor del cartílago, si que se comprobó la eficacia y seguridad del tratamiento evaluada en un periodo 12 meses en cuanto a la mejoría observada durante este tiempo de los pacientes sometidos a dosis bajas y altas de SVF, comparada con los tratados mediante placebo, concluyendo dicho estudio que el tratamiento de la gonartrosis moderada mediante infiltración intra-articular de las dos dosis empleadas en el ensayo, redujeron significativamente el dolor y los síntomas de gonartrosis en todos los pacientes durante dichos 12 meses (15). Las reducciones de dolor y mejorías observadas e la escala WOMAC en dicho estudio, son similares a las observadas en nuestro tesis doctoral. En el estudio publicado por Hong Z. et al en 2019 (89), se incluyeron 16 pacientes afectados de gonartrosis de grado II y III, y se les trato una rodilla con SVF con un contenido medio de 7 millones de células

( $\pm 3 \times 10^6$ ), y en la rodilla contralateral con ácido hialurónico de 0'8 Kilodaltons, se les realizó un seguimiento a 12 meses tras las infiltraciones intra-articulares mediante la evaluación del cuestionario WOMAC, la escala VAS, la medición del balance articular, y una evaluación por imagen del estado de los cartílagos articulares al inicio, a los 6 meses y a los 12 meses mediante Resonancia nuclear magnética de tres Teslas (RNM), incluyéndose una valoración MOCART cuantitativa y cualitativa del tejido de reparación del cartílago. Las rodillas tratadas con SVF mostraron una mejoría significativa en la escala VAS, las puntuaciones de WOMAC y el balance articular a los 12 meses de la visita de seguimiento en comparación con el valor inicial, pero aunque dichas mejorías fueron superiores en todos los casos de las rodillas tratadas con SVF con respecto a las tratadas con el ácido hialurónico, dichas diferencias no se mostraron estadísticamente significativas. En cuanto a la evaluación por imagen del estado del cartílago las imágenes de RNM analizadas cualitativamente y cuantitativamente con la evaluación MOCART, si mostraron una mejoría estadísticamente significativa en las rodillas tratadas mediante infiltración intra-articular de SVF con respecto a las tratadas mediante infiltración intra-articular de ácido hialurónico, concluyendo dicho estudio que el tratamiento autólogo con SVF derivado del tejido adiposo es seguro y puede aliviar eficazmente el dolor, mejorar la función y reparar defectos del cartílago en pacientes con gonartrosis (89). Estudiando comparativamente estos resultados con los resultados obtenidos en nuestro estudio, evidenciamos que la mejoría observada en cuanto al balance articular se refiere, fue algo superior a la observada en nuestra Tesis Doctoral, pudiendo deberse esto al mayor grado de afectación de los pacientes tratados en nuestro estudio, ya que los resultados en cuanto a mejoría en la escala VAS y en el Cuestionario WOMAC a 12 meses vista, son muy similares en ambos estudios. En otro estudio de casos y controles multicéntrico publicado por Michalek J. et al en el 2019 (101), 29 pacientes mayores de 80 años con gonartrosis de grados II, III y IV, fueron sometidos a tratamiento de su gonartrosis mediante la infiltración intra-articular de SVF con un contenido celular de 15 millones de células nucleadas, estableciendo un seguimiento mediante la evaluación de la escala de dolor VAS, la escala KOOS y la evaluación del balance articular, durante 36 meses. Los resultados de dicho estudio son similares a los observados en nuestro estudio en cuanto a disminución del dolor, mejora de la calidad de vida y de la movilidad, observándose la mayor disminución

entre los 12 y 24 meses, observándose un cierto repunte sintomático en la evaluación a 36 meses. En nuestro estudio, también se objetiva en algunos casos de los grupos tratados con SVF una mejoría estadísticamente significativa en cuanto al balance articular pasivo o activo al finalizar el tratamiento, sobre todo en los grupos de edad más jóvenes (de 50 a 59 años y de 60 a 69 años) y en mayor medida en los grados de afectación menor (grados III) (101).

El mismo autor publicó anteriormente en otro estudio una serie de casos tratados de 1114 pacientes, afectados de gonartrosis de grados II, III y IV, mediante la infiltración de SVF con un contenido de 15 millones de células nucleadas, estableciendo un seguimiento a 12 meses, arrojando resultados similares a los observados en nuestro ensayo en cuanto a la mejoría observada en la escala VAS y la mejora de la calidad de vida evaluada mediante la escala KOOS, concluyendo dicho estudio que la terapia de la gonartrosis moderada a severa (grados II, III y IV) mediante la infiltración intra-articular de fracción estromal vascular autóloga procedente del tejido graso es una estrategia segura y clínicamente efectiva que conduce a una mejor calidad de vida (85). Es de reseñar que en ninguno de sus dos estudios comentados el autor usa ningún tipo de control. Por último, comentar que en el estudio publicado por Yokota N. et al en el 2017 (102), 13 pacientes afectados de gonatrosis de grados III y IV, fueron tratados mediante infiltración intra-articular de SVF con un contenido total de 30 millones de células nucleadas, sometiéndoles a seguimiento durante 6 meses mediante el uso de la escala VAS y del cuestionario WOMAC, objetivándose unos resultados muy similares a los observados por nuestro estudio a los 6 meses de haber realizado el tratamiento (102).

También he de comentar que se han publicado muchos estudios, combinando la infiltración intra-articular de SVF con otro tipo de medicamentos o productos sanitarios, o incluso cirugías o cinesiterapia coadyuvantes, pero muy pocos han sido los que han buscado un estudio comparativo entre el tratamiento de la gonartrosis mediante la simple infiltración de SVF intra-articular, o la combinación de esta con una o varias de las técnicas comentadas. En un estudio de cohorte retrospectivo, Pak et al. e el 2011 (103), inyectaron SVF con PRP y ácido hialurónico en la rodilla, la cadera y las articulaciones femorales de pacientes con artrosis y observaron una mejora estable al menos durante 3 meses del 50-60% en

las puntuaciones de los balances articulares y la escala VAS. Además, la resonancia magnética confirmó una regeneración significativa de los defectos del cartílago (128). Kim Y.S. et al. en el 2015 (104) realizó otro estudio de cohorte retrospectivo donde evaluaron a 54 pacientes (56 rodillas) que fueron examinados con una artroscopia de segunda revisión después de la implantación de MSCs intra-articularmente en rodillas afectadas de gonartrosis. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos: 37 pacientes (39 rodillas) fueron tratados con implante de MSC únicamente (grupo 1), y 17 pacientes (17 rodillas) fueron implantados con MSC cargados en un *scaffold* de fibrina (grupo 2). Los resultados clínicos se evaluaron de acuerdo con el Comité Internacional de Documentación de la Rodilla (IKDC) y la escala de actividad de Tegner, y la reparación del cartílago se evaluó siguiendo los criterios de la Sociedad Internacional de Reparación del Cartílago (ICRS) grado. Los resultados clínicos y artroscópicos de la implantación de MSCs fueron alentadores en ambos grupos, aunque no hubo diferencias significativas en las puntuaciones de resultado entre los grupos. Sin embargo, en una segunda artroscopia, hubo mejores grados ICRS en el grupo 2 (104).

El estudio de Koh Y.G. et al en el 2013 (105), compararon el efecto del implante intra-articular de SVF combinado con PRP después del desbridamiento artroscópico en 18 pacientes con artrosis de rodilla. El estudio confirmó que la combinación era segura y capaz de mejorar todos los criterios clínicos relacionados, incluidas las puntuaciones obtenidas en las escalas VAS y el cuestionario WOMAC (105). En otro estudio de los mismos autores publicado en 2015 (106), los resultados de la artroscopia de segunda revisión y otras observaciones clínicas demostraron que la terapia de infiltración intra-articular de SVF más PRP mejoró ligeramente los índices de dolor y síntomas en comparación con otro grupo que recibió PRP solo. Además, los resultados de los exámenes artroscópicos mostraron una mayor regeneración de fibrocartílago en pacientes que recibieron la combinación de ambos medicamentos en comparación a los que sólo recibieron PRP (106). El mismo autor, en el estudio retrospectivo publicado en 2015, los pacientes con artrosis de rodilla recibieron ADSC implantados, que al principio parecían tener un gran potencial de tratamiento. Sin embargo, se demostró que la artroscopía de segunda revisión tenía un 76% de éxito en la reparación (106). Van Pham P. et al en el 2014 (107), realizaron una serie de casos en 21 pacientes con artrosis de rodilla que recibieron SVF y PRP. Las mejores puntuaciones en las escalas de VAS y Lysholm,

así como el aumento del grosor del cartílago, se reportaron después de 8,5 meses de tratamiento (107). En 2016, Pak et al. (108) descubrieron que la matriz extracelular de tejido adiposo autólogo, cuando se usaba en combinación con SVF y PRP, podía aumentar la efectividad del tratamiento. Todas las puntuaciones en todas las escalas mejoraron después de tres meses de tratamiento (108). Según el estudio de Bansal et al. de 2017 (109), los niveles de dolor de pacientes que fueron tratados mediante infiltración intra-articular de SVF más PRP se redujeron, especialmente a los 3 meses de haber realizado el tratamiento. Además, también demostraron que las combinaciones de estos enfoques de tratamiento con el ejercicio físico y la rehabilitación podía mejorar más la calidad de vida de los pacientes con gonartrosis (109). A pesar de los beneficios observados en los estudios anteriores, todos se clasificaron como series de casos, muchos de ellos sin un grupo de control adecuado, por lo que no se puede extraer de ellos más conclusiones que las comentadas. Este hecho subraya la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo de la terapia mediante implante intra-articular de SVF en gonartrosis, combinando o no con otro tipo de tratamientos con las terapias adyuvantes comentadas con anterioridad.

Respecto a la valoración de posibles mejorías en el tratamiento de la gonartrosis mediante la infiltración intra-articular de SVF con o sin terapias adyuvantes, sólo algunos estudios como los publicados por Pak J. et al en el 2011 (103), Koh Y.G. et al en el 2013 (105) y Kim Y.S. en el 2015 (104), mostraron un aumento significativo en el grosor del cartílago en el análisis de la resonancia magnética. Según Van Pham P. et al (2014) (107), esta observación solo se ha observado en la administración de dosis altas de SVF.

En nuestro estudio, desde el punto de vista funcional y del dolor, el índice de satisfacción de los pacientes con gonartrosis de grado III fue mayor que el de los pacientes con grado IV en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de mayor edad, lo que sugiere que los grados más avanzados de la patología conllevan una mejora clínica menor, o quizá las expectativas de los pacientes más afectados por la patología eran mayores. De hecho, esta observación también puede derivarse de los estudios realizados sobre grandes muestras poblacionales, como el publicado por Michalek et al. en el 2015 (85). En cualquier caso en todos los grupos de edad

todos los índices estudiados mejoraron ostensiblemente y se mantuvieron así durante un año, lo que demuestra una clara reducción del dolor y mejora de la funcionalidad en las rodillas tratadas con SVF. Otros estudios como los de Tran T.D.X. et al., (2019) llevan el seguimiento hasta los dos años, encontrando resultados positivos parecidos, aunque sugieren que la eficacia podría decrecer tras este periodo inicial de tratamiento (110). Desde un punto de vista bioquímico, nuestros resultados evidencian un cambio en el perfil molecular hacia un fenotipo anti-inflamatorio y por lo tanto son congruentes con las mejoras clínicas y ecográficas observadas. Otros autores como Kusayama Y. et al en el 2014 (111), y Neidel J. et al en 1997 (112), han estudiado perfiles bioquímicos similares en situaciones parecidas obteniendo resultados aproximados a los nuestros, pero distintos probablemente debido a las diferencias en el método, ya que el primero de ellos uso para las determinaciones una combinación de cromatografía más una técnica de quimioluminiscencia y el segundo de ellos uso una técnica combinada de Western-Blott con radioinmunoensayo, mientras que en nuestro ensayo se ha realizado para las determinaciones una técnica ELISA (111, 112). Es más, incluso con otro tratamiento distinto, por ejemplo, con ácido hialurónico, también se observa un cambio de tendencia en el perfil de citoquinas hacia ese fenotipo típicamente anti-inflamatorio (111), hecho que también hemos podido comprobar en nuestro estudio, ya que una rodilla era tratada mediante SVF y la contralateral con AH. Todos estos resultados parecen indicar que la mejora clínica observada en la gonartrosis, independientemente del tratamiento, podría ir en la línea de revertir los efectos de los perfiles moleculares alterados.

Speaker y Fleshner (170) sugirieron en 2012 que podría haber una conexión entre la producción de IL-1 $\beta$  y el desarrollo de la grasa visceral. No parece descabellado pensar que también podría haber una respuesta a este mediador por parte del tejido graso que constituye la grasa de Hoffa. Por otro lado, Fain et al (113) en 2006 demostró que los macrófagos son los principales responsables de la secreción de mediadores pro-inflamatorios por el tejido adiposo; además, otros estudios describen a los macrófagos también como los responsables directos de la acción inflamatoria y destructora en la gonartrosis (114). Estos macrófagos se pueden encontrar en el tejido sinovial, pero también en la grasa de Hoffa, lo que los convierte en candidatos a efectores de la inflamación articular. De hecho, la distinta concentración de adipocinas en el tejido sinovial y el plasma sanguíneo

en gonartrosis (73) sugiere que la producción de estas es local, es decir, producidas por el tejido graso intra-articular. Es más, en 2011 Klein-Wieringa et al. (115), demostraron, mediante el análisis de la grasa de Hoffa descartada al realizar el recambio protésico, que ésta presentaba un fenotipo pro-inflamatorio y se comportaba como un auténtico órgano paracrino, generador de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ ) que acaban relacionándose con la génesis y la progresión de la gonartrosis. De hecho, la grasa de Hoffa podría tener un papel protagonista en el desarrollo de la enfermedad, hipótesis sugerida en un principio por Ushiyama et al. (116) en 2003 y replanteada años después por Distel et al. (117), 2009 y por Clockaerts et al. (118), 2010. Es más, en el mismo estudio (92) encontraron diferencias en la composición celular, como en el inmunofenotipo de los macrófagos y en el secretoma, entre la SVF de la grasa de Hoffa y la SVF del tejido adiposo subcutáneo, abriendo la puerta a relacionar el efecto terapéutico en gonartrosis de la inyección de SVF obtenido subcutáneamente con el reequilibrio en la composición celular y molecular del tejido adiposo local. Por todo esto, deducimos que el mecanismo de acción terapéutico del implante intra-articular de SVF se podría deber principalmente al efecto inmunomodulador de las MSCs de esta solución celular sobre la grasa de Hoffa, la que con renovada capacidad homeostática, regularía la progresión de la enfermedad.

Las MSCs *in vivo* residen en el espacio perivascular en estado quiescente hasta que señales químicas liberadas desde el daño tisular las activan, migrando al lugar de la lesión y produciendo moléculas bioactivas que restablecen la homeostasis del tejido (119) mediante regulación de la respuesta inflamatoria, reduciendo la apoptosis y reclutando progenitores del tejido hospedador, además de por diferenciación directa en células específicas del tejido lesionado. Por lo tanto, teóricamente, la infiltración de SVF en un ambiente pro-inflamatorio activaría las MSCs (respuesta adaptativa) presentes en la SVF, las que mediante la producción principalmente de IL-1Ra (antagonista de IL-1 $\beta$ ), prostaglandina 2,IDO, IL-6, IL-10 y TGF- $\beta$ , modularían las células inmunes presentes (locales e injertadas) produciendo una cascada de interacciones moleculares aditivas en favor de mecanismos inmunotolerantes y anti-inflamatorios: Polarización de los macrófagos a tipo M2, los que a su vez expresarían más IL-6, IL-10 e IGF-1, e inhibirían su producción de IL-12 y TNF- $\alpha$ ; inhibición de la proliferación y activación de los linfocitos T citotóxicos y efectores (inhibición de la producción de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ )

en favor de los linfocitos reguladores (Treg), relacionados con procesos inmunosupresivos; inhibición también de la proliferación, diferenciación, migración (y por lo tanto de la producción de Inmunoglobulinas) de los linfocitos B; inhibición de la proliferación de las células natural killer o NK (y por lo tanto de la producción de IFN- $\gamma$ ); reducción de la apoptosis y las ROS por inhibición de los neutrófilos e impidiendo la degranulación de los mastocitos. Finalmente también parecen tener efecto sobre las células dendríticas ya que aumentan su expresión de IL-10 y reducen la de TNF- $\alpha$  (120). Toda esta cadena de acontecimientos tienen un efecto directo en la reducción de metaloproteinasas y redundan en la reducción de moléculas pro-inflamatorias y el aumento de aquellas anti-inflamatorias en el entorno de la lesión (concordante con nuestro análisis del perfil inflamatorio del líquido sinovial antes y después del tratamiento), rompiendo el círculo vicioso pro-degenerativo, frenando la progresión de la enfermedad y restableciendo la homeostasis del tejido.

La fracción estromal vascular contiene, entre otros tipos celulares, las células madre mesenquimales (MSCs), células que son potencialmente efectivas en el tratamiento de la osteoartritis. Aunque actualmente el mecanismo íntimo por el cual este tipo de células contenidas en el SVF pueden reparar el cartílago, es desconocido, pero existen pruebas de que estas células madre mesenquimales pueden detectar su entorno y secretar grandes cantidades de moléculas de señalización como respuesta (65). Parece demostrado que, además de secretar factores de crecimiento, citoquinas y quimioquinas en forma soluble, también liberan estas mismas moléculas y otras pequeñas moléculas señalizadoras en forma encapsulada como vesículas extracelulares, denominadas exosomas. Recientemente se han publicado estudios que demuestran que los exosomas derivados de células madre mesenquimales protegen el cartílago contra la artrosis y promueven la reparación del cartílago, dado que dichos exosomas contienen péptidos biológicamente activos, que darán como resultado una activación de otros tipos celulares diana, mediante señalización intracelular.

A pesar de que las MSCs parecen cargar con la mayor responsabilidad terapéutica, también se puede relacionar el efecto terapéutico de la SVF en la progresión de la gonartrosis con sus otros constituyentes y las sinergias entre estos y los propios constituyentes del tejido tratado. Pero parece existir una contradicción entre las propiedades pro-angiogénicas de la SVF y el hecho de que una de las

características de la gonartrosis es el aumento de la vascularización (121) en el cartílago, lo que conllevaría un mayor extravasado de células inmunes (pro-inflamatorias) al tejido en detrimento del efecto terapéutico. Desde este punto de vista, es interesante recordar que la raza de ratón MRL/MpJ no desarrolla gonartrosis post-traumática, probablemente por los bajos niveles de IL-1 $\beta$  y los altos niveles en suero de los factores anti-inflamatorios IL-4 e IL-10 (52). Sin embargo, las MSCs obtenidas de esta raza no son más eficientes en la prevención de la gonartrosis post-traumática cuando se comparan con las de los ratones C57BL/6J (con perfil inflamatorio estándar) (122). Deng et al., 2019 en un interesante estudio con ratones MRL/MpJ, demuestran que las propiedades regenerativas de esta raza en la cicatrización del cartílago del pabellón auditivo de deben principalmente a la polarización M2 de los macrófagos y a la optimización de la angiogénesis gracias al hallazgo en el entorno de la lesión de mayor cantidad de células CD31+ (endoteliales) y macrófagos M2 (110). La infiltración de SVF intra-articular, además de MSCs, proporcionará una cantidad nada despreciable de macrófagos y células endoteliales (ver figura 18), de lo que se podría deducir un incremento temprano en el efecto terapéutico a través del aumento de IL-4 e IL-10 respecto al uso de cultivos homogéneos de MSCs.

Por todo esto podemos deducir que la infiltración intra-articular de SVF para el tratamiento de la gonartrosis no solo proporciona material celular y molecular, sino que provoca una cascada de acontecimientos moleculares y estructurales que, mediante procesos sinérgicos complejos entre la grasa de Hoffa y la SVF, consiguen un cambio de tendencia, reeducando el tejido graso intra-articular hacia una función homeostática, protectora y anti-inflamatoria, la que en último término promoverá la reestructuración y regeneración de los tejidos dañados.



## **VII - CONCLUSIONES**





## VII CONCLUSIONES

1) El tratamiento de la gonartrosis de grado III y IV mediante la infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular procedente del tejido graso autólogo es eficaz y seguro, y ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en todos los grupos de edad, sexo y grados de gonartrosis estudiados, en cuanto a disminución de la sintomatología dolorosa, y en cuanto a la mejoría de la funcionalidad articular, y por lo tanto, la calidad de vida de los pacientes tratados.

2) El tratamiento de la gonartrosis de grado III y IV mediante la infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular procedente del tejido graso autólogo ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en todos los grupos de edad, sexo y grados de gonartrosis estudiados, en cuanto a mejoría en todas las escalas estudiadas (VAS, índice de Lequesne y cuestionario WOMAC), tanto en la valoración general como en la valoración parcial de cada uno de los parámetros que los conforman (dolor, actividades de vida diaria, marcha, rigidez y función).

3) El estudio del estado de integridad articular realizado mediante ecografía siguiendo el protocolo de Grassi et al., muestra que la claridad e integridad de la interfase cartílago-tejido blando mostró una leve mejoría en el grupo de grado IV y una clara mejoría en el grupo de grado III. No se observaron cambios significativos en ningún grupo con respecto a la medida del grosor. Con respecto a la valoración ecográfica del derrame sinovial, se observó una evidente mejoría en el grupo de grado III, siendo esta mejoría mucho menor en el grupo de grado IV.

4) El estudio comparativo de los perfiles catabólico y anabólico observados en el líquido sinovial, entre los pacientes tratados con SVF y los pacientes tratados con AH, a través del seguimiento de los niveles de metaloproteinasa 2 (MMP-2) y de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) demuestra una mejoría diferencial estadísticamente significativa, del grupo tratado mediante SVF con respecto al grupo tratado mediante AH.

5) El estudio comparativo de los perfiles pro-inflamatorio y anti-inflamatorio observados en el líquido sinovial, entre los pacientes tratados con SVF y los pacientes tratados con AH, a través del seguimiento de los niveles de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8) y citoquinas antiinflamatorias (IL-10), demuestra una mejoría diferencial estadísticamente significativa, del grupo tratado mediante SVF con respecto al grupo tratado mediante AH.

6) El tratamiento de la gonartrosis de grado III y IV mediante la infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular procedente del tejido graso autólogo ha demostrado un alto índice de satisfacción en todos los grupos de edad, sexo y grados de gonartrosis estudiados.

7) El estudio comparativo del tratamiento de la gonartrosis de grado III y IV mediante la infiltración intra-articular de la fracción estromal vascular procedente del tejido graso autólogo, con respecto al tratamiento de la rodilla contralateral mediante AH, ha demostrado una mejoría estadísticamente significativa en el grupo tratado con SVF, en cuanto a mejoría de las tres escalas estudiadas (VAS, índice de Lequesne y cuestionario WOMAC), en todos los grupos de edad y grado de artrosis., tanto en la valoración general como en la valoración parcial de cada uno de los parámetros que los conforman (dolor, actividades de vida diaria, marcha, rigidez y función).

## **VIII - LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**



## VIII -LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Una de las dificultades a las que todo investigador de células madre debe afrontar y que se relaciona con el porqué de que estos experimentos sean tan difíciles de replicar son las propiedades intrínsecas de las células madre. La opción ideal para comprobar nuestra teoría sobre el mecanismo de acción de la SVF a nivel articular sería hacer un seguimiento de las células una vez que han sido inyectadas para comprobar que realmente realizan su acción donde y como propone nuestra teoría, pero las dificultades técnicas de este procedimiento son evidentes. Es esencial para el avance del campo de las células madre establecer una metodología que incluya todos los detalles del protocolo de manejo de las células y que pueda realizarse un seguimiento in vivo de la acción celular.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio es que el grupo control con el ácido hialurónico, ha sido establecido con la rodilla contralateral a la rodilla tratada con SVF. Este hecho quizás ha podido condicionar una valoración sesgada por parte del paciente, ya que es posible que le haya sido difícil valorar sus respuestas en los test aplicados, pensando individualmente en cada una de sus rodillas.

Otro aspecto limitante en nuestro estudio ha sido la falta de presupuesto para haber podido realizar un estudio pre y post tratamiento mediante RNM de 3 Teslas con función T2 Mapping, que nos hubiese aportado una objetividad mayor en la evaluación del estado pre y post tratamiento del cartílago articular.

Hay todavía muchas preguntas que responder, como la posibilidad de optimizar el efecto terapéutico con dosis repetidas o la posibilidad de ensayar

distintas vías de administración, entre otras. Aunque hemos de significar que los resultados obtenidos en nuestro estudio son muy similares a los obtenidos en diversos estudios que han combinado diferentes terapias (89, 123, 124), también convendría realizar estudios adicionales con o sin plasma rico en plaquetas (15), con o sin ácido hialurónico (89) e incluso comparando la SVF frente al tratamiento mediante microfracturas (123).

No obstante, a pesar de todas estas limitaciones, creemos firmemente en la teoría presentada sobre el mecanismo de acción de la SVF a nivel articular y por ello, proponemos las siguientes líneas de investigación futura:

- 1) Ampliar el ensayo clínico, incluyendo casos de gonartrosis de grado II.
- 2) Diseñar un ensayo tratando al grupo problema de forma bilateral con SVF y comparar los resultados a dos grupos control, uno tratado de forma bilateral con PRP y otro tratado de forma bilateral con AH, cruzando estos dos últimos tras finalizar el periodo de seguimiento de 12 meses, al grupo de tratamiento bilateral con SVF, y realizando otra vez un seguimiento de 12 meses.
- 3) Incluir en las evaluaciones la evaluación pre y post del estado del cartílago articular mediante RNM de 3 Teslas con función T2 Mapping.
- 4) Realizar un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes sometidos a ensayo, para poder evaluar, por ejemplo, a 20 años vista, los resultados comparativos frente a un grupo control

homogéneo respecto al grupo problema, en cuanto al porcentaje de pacientes que acaban precisando una prótesis total de rodilla (PTR), para así poder cuantificar el posible ahorro económico derivado del tratamiento de la gonartrosis de grado II-III-IV mediante infiltración intra-articular de SVF con un contenido mínimo de 20 millones de células madre mesenquimales adultas.

- 5) Sería interesante también incluir en el estudio, cuando los avances científicos y tecnológicos lo posibiliten, el análisis del secretoma in vivo e in vitro de la SVF dentro del líquido sinovial. Este hecho, hoy por hoy, es muy complicado desde el punto de vista técnico.
  
- 6) Sería muy interesante estudiar, en un modelo animal de gonartrosis y con la SVF marcada, la progresión a diferentes tiempos de la histopatología, caracterización celular y perfil molecular de la grasa de Hoffa, el cartílago articular y la membrana y el líquido sinovial, para quizá poder refutar o ratificar la hipótesis inmunoreguladora de efecto anti-inflamatorio de la SVF sobre la grasa de Hoffa



## **IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



**IX - REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- [1] Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: hype and reality. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002:369-91.
- [2] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD et al. Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells Science. 1999 Apr 2;284(5411):143-7.
- [3] Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res. 2004 Jul 9;95(1):9-20.
- [4] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7.
- [5] Ito I, Imada M, Ikeda M, Sueno K, Arikuni T, Kida A. A morphological study of age changes in adult human auricular cartilage with special emphasis on elastic fibers. Laryngoscope. 2001 May;111(5):881-6.
- [6] Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L.N. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. Engl J Med. 1994 Oct 6;331(14):889-95.
- [7] Drake R, Vogl AW, Mitchell AW. Gray's anatomy for students. 4th. ed. Elsevier Health Sciences; 2014.
- [8] García LHG, García CMR, Fuentes IG, Victoria NP. Articulación de la rodilla y su mecánica articular. Medisan 2003; 7(2): 100-109.
- [9] Torres L, Kapandji AI. Fisiología articular, tronco y raquis. 6th ed. Editorial Panamericana. 2012.

- [10] Doménech Ratto G, Moreno Cascales M, Fernández-Villacañas Marín MA, Capel Alemán A, Doménech Asensi P. Anatomy and biomechanics of the knee joint. Murcia. [Cited 18th June 2016]. Available in: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios>.
- [11] Botella MC, Cortés MAP. Anatomía descriptiva meniscal de la rodilla mediante el estudio con resonancia magnética. *Revista de fisioterapia* 2004; 3(2):31-36.
- [12] Gelber P, Reina F, Cáceres E, Monllau J. Meniscos de la rodilla. Relaciones entre anatomía y función mecánica. *Cuad Artroscop.* 2007; 14(Supl.1):8-14.
- [13] Forriol F, Maestro A, Vaquero J. El ligamento cruzado anterior: morfología y función. *Trauma Fundación Mapfre.* 2008; 19:7-18.
- [14] Delmas A, Rouviere H. Anatomía Humana Descriptiva, Topográfica y Funcional. Tomo 3 (Miembros). 11th. ed. Elsevier Masson. 2005.
- [15] Garza JR, Campbell RE, Tjoumakaris FP, Freedman KB, Miller LS, Santa Maria D et al. Clinical Efficacy of Intra-articular Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blinded Prospective Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2020 Mar; 48(3):588-598.
- [16] Hislop JH, Montgomery J. Daniels-Worthingham's. Pruebas funcionales musculares. 6th. ed. Ed. Editorial Marban; 1997.
- [17] Sobotta J, Putz R, Pabst R. Atlas de anatomía humana: Tablas de músculos, articulaciones y nervios. Tomo 1-2: Ed. Médica Panamericana. 2006.
- [18] Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus. Texto y atlas de anatomía. Editorial Panamericana. 2013.
- [19] Vega A, Martín-Ferrero MA, Del Canto F, Alberca M, García V, Munar A et al. Treatment of Knee Osteoarthritis With Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal

Stem Cells: A Randomized Controlled Trial. Transplantation. 2015 Aug; 99(8):1681-90.

[20] El Hayek E, Chauvet C, Rannou F. Cartilage articulaire, stress mécanique et arthrose. Actualités en MPR n° 1. Edimark. 2013.

[21] Gall Y. Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur l'acide hyaluronique. Toulouse. Edp Santé. 2010.

[22] Matsiko A, Levingstone TJ, J.O'Brien F. Advanced Strategies for Articular Cartilage Defect Repair. Materials. 2013 Feb; 6(2):637-668.

[23] André JM et al. Chapitre 5- Les tissus squelettiques. Paris: Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie; 2007-2008. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/squelet.html>.

[24] Berenbaum F. Arthrose: la maladie articulaire la plus répandue. France: Inserm; 2012 April. Available from: <http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologiemetabolismenutrition/dossiers-d-information/arthrose>.

[25] Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. Ann Rheum Dis. 2014 Sep; 73(9):1659-64.

[26] Bourgeois P, Berenbaum F, Gibert E. Existe-t-il des facteurs de risque de l'arthrose? Arthrolink. 2012. Available from: <http://www.arthrolink.com/dossiers-arthrose/tous-les-dossiers>.

[27] Erb A, Brenner H, Günther KP, Stürmer T. Hormone replacement therapy and patterns of osteoarthritis: baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study. Ann Rheum Dis. 2000 Feb; 59(2):105-109.

- [28] Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12 Suppl A:S39-44.
- [29] Courties A, Sellam J. Obésité et arthrose, du lien mécanique au lien métabolique. 2015 Dec; Volume 10. pp 277-282.
- [30] Meyer M, Sellam J. Les adipokines dans les rhumatismes inflammatoires et dans l'arthrose: où en est-on ? *La lettre du rhumatologue* n°387. Edimark. 2012.
- [31] Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: moving from prescription to adherence. *J. Berth*; 2014 Feb. 28(1):93-117.
- [32] Hunter DJ, Eckstein F. Exercise and osteoarthritis. *J Anat*. 2009 Feb; 214(2):197-207.
- [33] Lieberthal J, Sambamurthy N, Scanzello CR. Inflammation in joint injury and posttraumatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov; 23(11):1825-34.
- [34] Yao RZ, Liu WQ, Sun LZ, Yu MD, Wang GL. Effectiveness of High Tibial Osteotomy with or without Other Procedures for Medial Compartment Osteoarthritis of Knee: An Update Meta-Analysis. *J Knee Surg*. 2020 Jan 17.
- [35] Tornero Molina J, Atance Martinez JC, Grupell BE. Impacto socioeconómico de la incapacidad temporal de origen reumático en la provincia de Guadalajara. *Rev Esp De Reumatología*. 1998; 25:340-5.
- [36] Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987; 30:914-8.
- [37] Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin*. 2019 Mar-Apr; 15(2):90-96.

- [38] Bourgeois P, Berenbaum F, Gibert E. Existe-t-il des facteurs de risque de l'arthrose? *Arthrolink*. 2012. Available from: <http://www.arthrolink.com/dossiers-arthrose/tous-les-dossiers>.
- [39] Bontemps F, Guilloux D. *Le conseil à l'officine dans la poche*. 11ème édition. Puteaux: Le moniteur des pharmacies. 2017.
- [40] Dougados M. et al. Les différentes localisations de l'arthrose: la gonarthrose ou l'arthrose du genou; À quoi servent les genouillères? *L'arthrose en 100 questions*. 2000. Available from: [http://rhumatismes.net/index.php?id\\_q=135](http://rhumatismes.net/index.php?id_q=135).
- [41] Chevalier X. IRM et Arthroscanner: quel apport? *Arthrolink*. 2012. Available from: <http://www.arthrolink.com>.
- [42] Grassi W, Lamanna G, Farina A, Cervini C. et al. Sonographic imaging of normal and osteoarthritic cartilage. *Semin Arthritis Rheum*. 1999 Jun; 28(6):398-403.
- [43] Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: The Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *May 2004*; 50(5):1501-10.
- [44] Morel J, Combe B. Polyarthrite rhumatoïde. *Rev Prat*. 2006 Mar 15; 56(5):553-562.
- [45] Abbal M et al. *Reaction inflammatoire: Aspects biologiques et cliniques. Conduite a tenir*. Université Paul Sabatier (Toulouse III). 2017. Available from: <http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item112/indexI1.htm>.
- [46] Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal antiinflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2013 Jul; 48(7):830-8.

[47] Layton D, Marshall V, Boshier A, Friedmann P, Shakir SA. Serious skin reactions and selective COX-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England. 2006; 29(8):687-96.

[48] Pavelka K, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75-85.

[49] Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Msika P, Guillou GB, Baudouinet C et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(2):R41.

[50] Chapelle CH. Les injections intra-articulaires. *Rev Med Brux*. 2015; 36:281-7.

[51] Nguyen PD, Tran TD, Nguyen HT, Vu HT, Le PT, Phan NL et al. Comparative Clinical Observation of Arthroscopic Microfracture in the Presence and Absence of a Stromal Vascular Fraction Injection for Osteoarthritis. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Jan; 6(1): 187-195.

[52] Velazquez-Pimentel D, Stewart E, Trockels A, Achan P, Akhtar K, Vaghela KR. Global Rating Scales for the Assessment of Arthroscopic Surgical Skills: A Systematic Review. *Arthroscopy*. 2020 Jan 13; pii: S0749-8063(19)30834-5.

[53] Herman, S. *Prise en charge chirurgicale de l'arthrose du genou*. Paris. 2015 May.

[54] Dougados M. et al. Les différentes localisations de l'arthrose : la gonarthrose ou l'arthrose du genou; Est-ce que le port de semelles orthopédiques est utile en cas de gonarthrose? *L'arthrose en 100 questions*. 2000. Available from: [http://www.rhumatismes.net/index.php?id\\_q=260](http://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=260).

- [55] Le Pen C, Reygrobelle C, Gérentes I. Les conséquences socioéconomiques de l'arthrose en France: Etude COART France. *Revue du rhumatisme*. 2005; 72:1326-30.
- [56] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. 2016 Jul; 5(7):847-856.
- [57] Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, Baron G, Riolland A, Vergnaud P et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep; 74(9):1697-705.
- [58] Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, Burch FX, Bensen WG, Conrozier T et al. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15; 61(3):344-52.
- [59] Perrot S. Les anti-NGF: enfin une biothérapie de la douleur. *La lettre du rhumatologue*. Edimark. 2014. N°402-403.
- [60] Shun-Li K, Yan L, Guang-Zhi N, Zhi-Fang Y, Ling-Xiao C, Ming-Chao B et al. Tanezumab for Patients with Osteoarthritis of the Knee: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157105.
- [61] Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babaei M et al. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2015 Jan 7; 8:1-8.
- [62] Khurana A, Nejadnik H, Gawande R, Lin G, Lee S, Messing S et al. Intravenous ferumoxytol allows noninvasive MR imaging monitoring of macrophage migration into stem cell transplants. *Radiology*. 2012 Sep; 264(3):803-11.

[63] Moon SJ, Woo YJ, Jeong JH, Park MK, Oh HJ, Park JS et al. Rebamipide attenuates pain severity and cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by downregulating oxidative damage and catabolic activity in chondrocytes. *Nov* 2012; 20(11):1426-38.

[64] Rhee DK, Marcelino J, Baker M, Gong Y, Smits P, Lefebvre V et al. The secreted glycoprotein lubricin protects cartilage surfaces and inhibits synovial cell overgrowth. *J Clin Invest*. 2005 Mar; 115(3):622-31.

[65] Cui GH, Wang YY, Li CJ, Shi CH, Wang WS. Efficacy of mesenchymal stem cells in treating patients with osteoarthritis of the knee: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2016 Nov; 12(5):3390-3400.

[66] De Miguel MP, Fuentes-Julián S, Blázquez-Martínez A, Pascual CY, Aller MA, Arias J, et al. Immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells: advances and applications. *Curr Mol Med*. 2012 Jun; 12(5):574-91.

[67] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: Oarsi evidence-based, Expert Consensus Guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:137-16.

[68] Lohmander LS, Roos EM. Clinical update: Treating osteoarthritis. *Lancet* 2007; 370: 2082-2084.

[69] Vanlauwe J, Saris DB, Victor J, Almqvist KF, Bellemans J, Luyten FP et al. Five year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: Early treatment matters. *Am J Sports Med* 2011; 39:2566-2574.

[70] Ward BD, Furman BD, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F, Olson S. Absence of posttraumatic arthritis following intraarticular fracture in the MRL/MpJ mouse. *Arthritis Rheum*. 2008; 58,744-753.

[71] Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. 2014 May; 32(5):1254-66.

[72] Kim MJ, Nam ES, Paik SL. The effects of aromatherapy on pain, depression, and life satisfaction of arthritis patients. *Taechan Kanho Hahoe Chi*. 2005 feb; 35(1):186-94.

[73] Presle N, Pottie P, Dumond H, Guillaume C, Lopicque F, Pallu S et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(7):690-5.

[74] Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL et al. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: a joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT). *Cytotherapy*. 2013 Jun; 15(6):641-8.

[75] Vangsness CT, Farr J, Boyd J, Dellaero DT, Mills CR, LeRoux-Williams M. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2014; 96:90-98.

[76] Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008; 102:77-85.

[77] Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzadeh MR, Murphy M et al. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. *Circ Res*. 2009; 104:1410-1420.

[78] Koh YJ, Koh BI, Kim H, Joo HJ, Jin HK, Jeon J et al. Stromal vascular fraction from adipose tissue forms profound vascular network through the dynamic reassembly of blood endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31:1141–1150.

[79] Morris DL, Oatmen KE, Wang T, Del Proposto JL, Lumeng C. NCX3CR1 deficiency does not influence trafficking of adipose tissue macrophages in mice with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20:1189–1199.

[80] Dong Z, Peng Z, Chang Q, Lu F. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of nonvascularized adipose transplantation. *PLoS One.* 2013 Nov 18; 8(11):e80364.

[81] Leijts MJ, Van Buul GM, Lubberts E, Bos PK, Verhaar JA, Hoogduijn MJ et al. Effect of Arthritic Synovial Fluids on the Expression of Immunomodulatory Factors by Mesenchymal Stem Cells: An Explorative in vitro Study. *Front Immunol.* 2012 Aug 2; 3:231.

[82] Manferdini C, Maumus M, Gabusi E, Piacentini A, Filardo G, Peyrafitte JA et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells exert antiinflammatory effects on chondrocytes and synoviocytes from osteoarthritis patients through prostaglandin E2. *Arthritis Rheum.* 2013 May; 65(5):1271-81.

[83] Topoluk N, Steckbeck K, Siatkowski S, Burnikel B, Tokish J, Mercuri J. Amniotic mesenchymal stem cells mitigate osteoarthritis progression in a synovial macrophage-mediated in vitro explant coculture model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018 Apr; 12(4):1097-1110.

[84] Van Saase JL, Van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Ann Rheum Dis.* 1989 April; 48(4): 271–280.

- [85] Michalek J, Moster R, Lukac L, Proefrock K, Petrasovic M, Rybar J et al. Autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction cells application in patients with osteoarthritis. *Cell Transplant*. 2015 Jan 20.
- [86] Yokota N, Hattori M, Ohtsuru T, Otsuji M, Lyman S, Shimomura K et al. Comparative Clinical Outcomes After Intra-articular Injection With Adipose-Derived Cultured Stem Cells or Noncultured Stromal Vascular Fraction for the Treatment of Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. 2019 Sep; 47(11):2577-2583.
- [87] Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. *Aesthet Surg J*. 2016 Feb; 36(2):229-36.
- [88] Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or Not the Same? Comparison of Adipose Tissue-Derived Versus Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem and Stromal Cells Stem cells and development. *Stem Cells Dev*. 2012 Sep 20; 21(14):2724-52.
- [89] Hong Z, Chen J, Zhang S, Zhao C, Bi M, Chen X et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop*. 2019 May; 43(5):1123-1134.
- [90] Pak J, Lee JH, Pak NJ, Park KS, Jeon JH, Jeong BC et al. Clinical Protocol of Producing Adipose Tissue-Derived Stromal Vascular Fraction for Potential Cartilage Regeneration. *J Vis Exp*. 2018 Sep 29;(139).
- [91] Poloni A, Maurizi G, Leoni P, Serrani F, Mancini S, Frontini A et al. Human Dedifferentiated Adipocytes Show Similar Properties to Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cells* 2012; 30:965-974.
- [92] Jang Y, Koh YG, Choi YJ, Kim SH, Yoon DS, Lee M et al. Characterization of adipose tissue-derived stromal vascular fraction for clinical

application to cartilage regeneration. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2015 Feb; 51(2):142-50.

[93] Di Matteo B, Vandenbulcke F, Vitale ND, Iacono F, Ashmore K, Marcacci M et al. Minimally Manipulated Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Clinical Evidence. *Stem Cells Int.* 2019 Aug 14; 2019:1735242.

[94] Jevotovsky DS, Alfonso AR, Einhorn TA, Chiu ES. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2018; 26(6):711-729.

[95] Marx RG, Wilson SM, Swiontkowski MF. Updating the assignment of levels of evidence. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume.* 2015; 97(1):1-2.

[96] Galipeau J, Sensébé L. Mesenchymal Stromal Cells: Clinical Challenges and Therapeutic Opportunities. *Cell Stem Cell.* 2018; 22(6):824-833.

[97] Zhang J, Huang X, Wang H, Liu X, Zhang T, Wang Y et al. The challenges and promises of allogeneic mesenchymal stem cells for use as a cell-based therapy. *Stem Cell Res Ther.* 2015 Dec 1; 6:234.

[98] Kharbanda, S, Smith AR, Hutchinson SK, McKenna DH, Ball JB, Lamb LS Jr et al. Unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemoglobinopathies using a reduced-intensity conditioning regimen and third-party mesenchymal stromal cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20(4):581-6.

[99] Pereira Chilima, TD. Moncaubeig F, Farid S. Impact of allogeneic stem cell manufacturing decisions on cost of goods, process robustness and reimbursement. *Biochemical Engineering Journal.* 2018. 137:132-151.

- [100] Lukomska B, Stanaszek L, Zuba-Surma E, Legosz P, Sarzynska S, Drela K. Challenges and Controversies in Human Mesenchymal Stem Cell Therapy. *Stem Cells Int.* 2019; 2019:9628536.
- [101] Michalek J, Vrablikova A, Darinskas A, Lukac L, Prucha J, Skopalik J et al. Stromal vascular fraction cell therapy for osteoarthritis in elderly: Multicenter case-control study *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma.* 2019 Jan-Feb; 10(1):76-80.
- [102] Yokota N, Yamakawa M, Shirata T, Kimura T, Kaneshima H. Clinical results following intra-articular injection of adipose-derived stromal vascular fraction cells in patients with osteoarthritis of the knee. *Regen Ther.* 2017 May 19; 6:108-112.
- [103] Pak J. Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Rep.* 2011; 5:296.
- [104] Kim YS, Choi YJ, Suh DS, Heo DB, Kim YI, Ryu JS et al. Mesenchymal stem cell implantation in osteoarthritic knees: is fibrin glue effective as a scaffold? *Am J Sports Med.* 2015; 43:176-185.
- [105] Koh YG, Jo SB, Kwon OR, Suh DS, Lee SW, Park SH et al. Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2013; 29:748-755.
- [106] Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015; 23:1308-1316.
- [107] Van Pham P, Bui KH, Ngo DQ, Vu NB, Truong NH, Phan NL et al. Activated platelet-rich plasma improves adipose-derived stem cell transplantation efficiency in injured articular cartilage. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Aug 1; 4(4):91.

- [108] Pak J, Lee JH, Park KS, Jeong BC, Lee SH. Regeneration of Cartilage in Human Knee Osteoarthritis with Autologous Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Autologous Extracellular Matrix. *Biores Open Access*. 2016 Aug 1; 5(1):192-200.
- [109] Bansal H, Comella K, Leon J, Verma P, Agrawal D, Koka P et al. Intra-articular injection in the knee of adipose derived stromal cells (stromal vascular fraction) and platelet rich plasma for osteoarthritis. *J Transl Med*. 2017; 15:141.
- [110] Tran TDX, Wu CM, Dubey NK, Deng YH, Su CW, Pham TT et al. Time and Kellgren-Lawrence Grade-Dependent Changes in Intra-Articularly Transplanted Stromal Vascular Fraction in Osteoarthritic Patients. *Cells*. 2019 Apr 3; 8(4).pii:E308.
- [111] Kusayama Y, Akamatsu Y, Kumagai K, Kobayashi H, Aratake M, Saito T. Changes in synovial fluid biomarkers and clinical efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid for patients with knee osteoarthritis *Journal of Experimental Orthopaedics*. 2014 Dec; 1(1):16.
- [112] Neidel J, Blum WF, Schaeffer HJ, Schulze M, Schönau E, Lindschau J et al. Elevated levels of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 in rheumatoid arthritis synovial fluid inhibit stimulation by IGF-I of articular chondrocyte proteoglycan synthesis. *Rheumatol Int*. 1997; 17(1):29-37.
- [113] Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145(5):2273-82.
- [114] Bondeson J, Blom AB, Wainwright S et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2010 Mar; 62(3):647-57.
- [115] Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Yusuf E, Kwekkeboom JC, El-Bannoudi H et al. The infrapatellar fat pad of patients with

osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011 May; 70(5):851-7.

[116] Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb; 62(2):108-12.

[117] Distel E, Cadoudal T, Durant S, Poignard A, Chevalier X, Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov; 60(11):3374-7.

[118] Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18(7):876-82.

[119] Casteilla L, Planat-Benard V, Laharrague P, Cousin B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World J Stem Cells*. 2011 Apr 26; 3(4):25-33.

[120] Brennen WN, Denmeade SR, Isaacs JT. Mesenchymal stem cells as a vector for the inflammatory prostate microenvironment. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Aug 23; 20(5):R269-90.

[121] Hurley ET, Yasui Y, Gianakos AL, Seow D, Shimozone Y, Kerkhoffs GM et al. Limited evidence for adipose-derived stem cell therapy on the treatment of osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018 Nov; 26(11):3499-3507.

[122] Diekman BO, Wu CL, Louer CR, Furman BD, Huebner JL, Kraus VB, Olson SA et al. Intra-articular delivery of purified mesenchymal stem cells from C57BL/6 or MRL/MpJ superhealer mice prevents posttrauma. *Cell Transplant*. 2013; 22(8):1395-408.

[123] Bisicchia S, Bernardi G, Pagnotta SM, Tudisco C. Micro-fragmented stromal-vascular fraction plus microfractures provides better clinical results than

microfractures alone in symptomatic focal chondral lesions of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2019 Jul.

[124] Gibbs N, Diamond R, Sekyere EO, Thomas WD. Management of knee osteoarthritis by combined stromal vascular fraction cell therapy, platelet-rich plasma, and musculoskeletal exercises: a case series. *J Pain Res*. 2015 Nov 9; 8:799-806.

[125] Abbott JH, Robertson MC, Chapple C, Pinto D, Wright AA, León de la Barra S et al. Manual therapy, exercise therapy, or both, in addition to usual care, for osteoarthritis of the hip or knee: a randomized controlled trial. 1: clinical effectiveness. *Joca*. Apr 2013; 21(4):525-34.

[126] Aikawa J, Uchida K, Takano S, Inoue G, Iwase D, Miyagi M, et al. Regulation of calcitonin gene-related peptide expression through the COX-2/mPGES-1/PGE2 pathway in the infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis. *Lipids Health Dis*. 2018 Sep 11; 17(1):215.

[127] Andia I, Maffulli N. New biotechnologies for musculoskeletal injuries. *Surgeon*. 2019 Aug; 17(4):244-255.

[128] Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG, Pasternak LR, Arens JF, Caplan RA et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012 Mar; 116(3):522-38.

[129] Bertin P, Rannou F, Grange L, Dachicourt JN, Bruel P, Emery C et al. Annual Cost of Patient with Osteoarthritis of the Hip and Knee in France. *Myopain*. 2014 Aug. 22:4; 356-364.

[130] Bondeson J, Wainwright SD, Lauder S et al. The role of synovial macrophages and macrophage-produced cytokines in driving aggrecanases, matrix metalloproteinases, and other destructive and inflammatory responses in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(6):R187.

- [131] Burchard R, Huflage H, Soost C, Richter O, Bouillon B, Graw J. Efficiency of platelet-rich plasma therapy in knee osteoarthritis does not depend on level of cartilage damage. *J Orthop Surg Res.* 2019; 14(1):p.153.
- [132] Casteilla L, Planat-Benard V, Laharrague P, Cousin B. Adipose-derived stromal cells: Their identity and uses in clinical trials, an update. *World J Stem Cells.* 2011 Apr 26; 3(4):25-33.
- [133] Chowdhury TT, Salter DM, Bader DL et al. Signal transduction pathways involving p38 MAPK, JNK, NFkappaB and AP-1 influences the response of chondrocytes cultured in agarose constructs to IL-1beta and dynamic compression. *Inflamm Res.* 2008; 57(7):306-13.
- [134] Cui Z, Xu C, Li X, Song J, Yu B. Treatment with recombinant lubricin attenuates osteoarthritis by positive feedback loop between articular cartilage and subchondral bone in ovariectomized rats. *Bone.* 2015 Jan; 74:37-47.
- [135] Dauwe J, Vandenneucker H. Indications for primary rotating-hinge total knee arthroplasty. Is there consensus? *Acta Orthop Belg.* 2018 Sep; 84(3):245-250.
- [136] Duncan KJ, Chopp-Hurley JN, Maly MR. A systematic review to evaluate exercise for anterior cruciate ligament injuries: does this approach reduce the incidence of knee osteoarthritis? *Open Access Rheumatol.* 2016 Jan 8; 8:1-16.
- [137] Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P et al. Platelet-Rich Plasma Intra-articular Knee Injections Show No Superiority Versus Viscosupplementation: A Randomized Controlled Trial. *Am J Sports Med.* 2015 Jul; 43(7):1575-82.
- [138] Fitzsimmons REB, Mazurek MS, Soos A, Simmons CA et al. Mesenchymal Stromal/Stem Cells in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Stem Cells Int.* 2018 Aug 19; 2018:8031718.

[139] Fotouhi A, Maleki A, Dolati S, Aghebati-Maleki A, Aghebati-Maleki L et al. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis. *Biomed Pharmacother.* 2018 Aug; 104:652-660.

[140] Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Aug 30; 15:286.

[141] Gosset M, Berenbaum F, Levy A et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):R135.

[142] Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007; 213(3):626-34.

[143] Guillibert C, Charpin C, Raffray M, Benmenni A, Dehaut F, El Ghobeira G et al. Single Injection of High Volume of Autologous Pure PRP Provides a Significant Improvement in Knee Osteoarthritis: A Prospective Routine Care Study. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(6):1327.

[144] Harman R, Carlson K, Gaynor J, Gustafson S, Dhupa S, Clement K et al. A Prospective, Randomized, Masked, and Placebo-Controlled Efficacy Study of Intraarticular Allogeneic Adipose Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs. *Front Vet Sci.* 2016 Sep 16; 3:81.

[145] Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* 2014 Jul; 78(3):184-7.

[146] Jansen H, Meffert RH, Birkenfeld F, Petersen W, Pufe T. Detection of vascular endothelial growth factor (VEGF) in moderate osteoarthritis in a rabbit model. *Annals of Anatomy.* 2012; 194:452-6.

- [147] Katanić J, Boroja T, Mihailović V, Nikles S, Pan SP, Rosić G et al. In vitro and in vivo assessment of meadowsweet (*Filipendula ulmaria*) as anti-inflammatory agent. *J Jap. 2016 Dec*; 193:627-636.
- [148] Khenioui H, Houvenagel E, Catanzariti JF, Guyot MA, Agnani O, Donze C. Usefulness of intra-articular botulinum toxin injections. A systematic review. *Joint Bone Spine. 2016 Mar*; 83(2):149-54.
- [149] Koley M, Saha S, Ghosh S. A double-blind randomized placebo-controlled feasibility study evaluating individualized homeopathy in managing pain of knee osteoarthritis. *J Evid Based Complementary Altern Med. 2015 Jul*; 20(3):186-91.
- [150] Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawe M, Lukkanapichonchut P, Chootip C et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging. 2014 Mar 20*; 9:451-8.
- [151] Kuroda K, Kabata T, Hayashi K, Maeda T, Kajino Y, Iwai S et al. The paracrine effect of adipose-derived stem cells inhibits osteoarthritis progression. *BMC Musculoskelet Disord. 2015 Sep*; 16:236.
- [152] Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF, Granero-Moltó F, Nuñez-Córdoba JM, Sánchez-Echenique C et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med. 2016 Aug 26*; 14(1):246.
- [153] Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P et al. Indexes of Severity for Osteoarthritis of the Hip and Knee Validation - Value in Comparison with Other Assessment Tests. *Scand J Rheumatology. 1987*; 65:85-9.
- [154] Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of *Curcuma longa* extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology. 2013 Apr*; 21(2):129-36.

[155] Martinaud C, Thepenier C, Trouillas M, Peltzer J, Uzan G, Le Bousse Kerdilès MC et al. Les cellules souches mésenchymateuses : des cellules pour la médecine régénérative du futur? *Revue Francophone des Laboratoires*. Elsevier. 2010, Vol. Dec 2010, Pages 47-59.

[156] Muir P, Hans EC, Racette M, Volstad N, Sample SJ, Heaton C et al. Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Modulate Molecular Markers of Inflammation in Dogs with Cruciate Ligament Rupture. *PLoS One*. 2016 Aug 30; 11(8):e0159095.

[157] Muñoz Picón D, Espí López GV. Proceso de recuperación funcional tras lesión del ligamento cruzado anterior. *Revisión bibliográfica. Fisio Divulg*. 2014; 2(3):3-12.

[158] Nasiri A, Mahmodi MA, Nobakht Z. Effect of aromatherapy massage with lavender essential oil on pain in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2018 Feb; 30:116-121.

[159] Neri S, Guidotti S, Lilli NL, Cattini L, Mariani E. Infrapatellar fat pad-derived mesenchymal stromal cells from osteoarthritis patients: In vitro genetic stability and replicative senescence. *J Orthop Res*. 2017 May; 35(5):1029-1037.

[160] Pak J, Chang JJ, Lee JH, Lee SH. Safety reporting on implantation of autologous adipose tissue-derived stem cells with platelet-rich plasma into human articular joints. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Dec 1; 14:337.

[161] Palmer JS, Jones LD, Monk AP, Nevitt M, Lynch J, Beard DJ et al. Varus alignment of the proximal tibia is associated with structural progression in early to moderate varus osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Jan 21.

[162] Pers YM, Rackwitz L, Ferreira R, Pullig O, Delfour C, Barry F et al. Adipose Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapy for Severe Osteoarthritis of the Knee: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Stem Cells Transl Med.* 2016 Jul; 5(7):847-56.

[163] Picard F, Hersant B, Mezi M, Bastard C, Brault N, Meninguad J. Fast and inexpensive production of "homemade" PRP: A simple method. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019; 72(2):356-362.

[164] Pires de Carvalho P, Hamel KM, Duarte R, King AG, Haque M, Dietrich MA et al. Comparison of infrapatellar and subcutaneous adipose tissue stromal vascular fraction and stromal/stem cells in osteoarthritic subjects. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014 Oct; 8(10):757-62.

[165] Qian L, Wijesekera O, Salas SJ, Wang JY, Zhu M, Aprhyset C al. Human Fat-Derived Mesenchymal Stem Cells Bioengineered to Secrete BMP4 Are Nononcogenic, Suppress Glioma, and Prolong Survival. *Neurosurgery. Clin Cancer Res.* 2016 May 1; 20(9): 2375-2387.

[166] Roato I, Alotto D, Belisario DC, Casarin S, Fumagalli M, Cambieri I et al. Adipose Derived-Mesenchymal Stem Cells Viability and Differentiating Features for Orthopaedic Reparative Applications: Banking of Adipose Tissue. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:4968724.

[167] Roato I, Belisario DC, Compagno M, Lena A, Bistolfi A, Maccari L et al. Concentrated adipose tissue infusion for the treatment of knee osteoarthritis: clinical and histological observations. *Int Orthop.* 2019 Jan; 43(1):15-23.

[168] Rosenberg JH, Rai V, Dilisio MF, Sekundiak TD, Agrawal DK. Increased expression of damage-associated molecular patterns (DAMPs) in osteoarthritis of human knee joint compared to hip joint. *Mol Cell Biochem.* 2017 Dec; 436(1-2):59-69.

[169] Schneiderman R, Rosenberg N, Hiss J, Lee P, Liu F, Hintz RL. Concentration and Size Distribution of Insulin-like Growth Factor-I in Human Normal and

Osteoarthritic Synovial Fluid and Cartilage Archives of biochemistry and biophysics. 1995 Dec 1; 324(1):173-88.

[170] Speaker KJ, Fleshner M. Interleukin-1 beta: a potential link between stress and the development of visceral obesity. BMC Physiol. 2012 Jun 27; 12:8.

[171] Strand V, McIntyre LF, Beach WR, Miller LE, Block JE. Safety and efficacy of US-approved viscosupplements for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. J Pain Res. 2015 May 7; 8:217-28.

[172] Succar P, Breen EJ, Kuah D, Herbert BR. Alterations in the Secretome of Clinically Relevant Preparations of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Cocultured with Hyaluronan. Stem Cells Int. 2015; 2015:421253.

[173] Succar P, Medynskyj M, Breen EJ, Batterham T, Molloy MP, Herbert BR. Priming Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells with Hyaluronan Alters Growth Kinetics and Increases Attachment to Articular Cartilage. Stem Cells Int. 2016; 2016:9364213.

[174] Ude CC, Sulaiman SB, Min-Hwei N, Hui-Cheng C, Ahmad J, Yahaya NM et al. Cartilage regeneration by chondrogenic induced adult stem cells in osteoarthritic sheep model. PLoS One. 2014 Jun 9; 9(6):e98770.

[175] Van Buul GM, Villafuertes E, Bos PK, Waarsing JH, Kops N, Narcisi R et al. Mesenchymal stem cells secrete factors that inhibit inflammatory processes in short-term osteoarthritic synovium and cartilage explant culture. Osteoarthritis Cartilage. 2012 Oct; 20(10):1186-96.

[176] Viladot A et al. Lecciones básicas de biomecánica del aparato locomotor. Springer Science & Business Media; 2001.

- [177] Von Aesch AV, Perry M, Sole G. Physiotherapists' experiences of the management of anterior cruciate ligament injuries. *Physical Therapy in Sport*. 2016; 19:14-22.
- [178] Von der Mark K, Gauss V, Von Der Mark H, Müller P. Relationship between cell shape and type of collagen synthesised as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. *Nature* 1977; 267:531-532.
- [179] Waked K, Colle J, Doornaert M, Cocquyt V, Blondeel P. Breast. Systematic review: The oncological safety of adipose fat transfer after breast cancer surgery. *Breast*. 2017 Feb; 31:128-136.
- [180] Xia P, Wang X, Lin Q, Li X. Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2015 Dec; 39(12):2363-72.
- [181] Yuqing Zhang DSC, Jordan MJ. Epidemiology of Osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug; 26(3):355-69.



**X - ANEXOS**



## ANEXO 1: Índice de Lequesne

## Índice de Lequesne para la rodilla

## Dolor

<b>Durante el descanso nocturno</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Solo al moverse o ciertas posiciones	<input type="checkbox"/> 1
Sin moverse	<input type="checkbox"/> 2
<b>Duración de la rigidez matinal o dolor al levantarse</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Menos de 15 min	<input type="checkbox"/> 1
15 min o mas	<input type="checkbox"/> 2
<b>Permanece parado durante 30 min</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Aumenta el dolor	<input type="checkbox"/> 1
<b>Dolor al caminar o pasear</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Solo después de caminar alguna distancia	<input type="checkbox"/> 1
Al comenzar a caminar	<input type="checkbox"/> 2
<b>Dolor</b>	
Ninguna	<input type="checkbox"/> 0
Cuando te levantas de la posición sentada sin ayuda de la manos	<input type="checkbox"/> 1
<b>Total parcial</b>	

## Máxima distancia caminada

Ninguna limitación	<input type="checkbox"/> 0
Más de 1 km, pero limitada	<input type="checkbox"/> 1
Aproximadamente 1 km (cerca de 15 min)	<input type="checkbox"/> 2
De 500-900 m (cerca de 8-15 min)	<input type="checkbox"/> 3
De 300-500 m	<input type="checkbox"/> 4
De 100-300 m	<input type="checkbox"/> 5
Menos de 100 m	<input type="checkbox"/> 6
Caminando con un bastón o muleta	<input type="checkbox"/> +1
Caminando con dos bastones o muletas	<input type="checkbox"/> +2
<b>Total parcial</b>	

### Actividades de la vida diaria

Ninguna = 0

Posible con un poco de dificultad = 0,5

Dificultad media = 1

Gran dificultad = 1,5

Imposible = 2

Rodilla	0-2
¿Puedes tú subir un piso de escalera?	,
¿Puedes tú bajar un piso de escalera?	,
¿Puedes tú agacharte en cuclillas?	,
¿Puedes caminar sobre un suelo mal estado?	,
<b>Total parcial</b>	,
<b>TOTAL (0-24)</b>	,

### Interpretación:

Total	Deterioro funcional
≥ 14	Casi insoportable
11-13	Muy importante
8-10	importante
5-7	media
1-4	modesta

Nombre del paciente : .....

Fecha de nacimiento : .../.../.....

Primer nombre : .....

Fecha de examen : .../.../.....

## ANEXO 2: Cuestionario WOMAC

## Apartado A

## INSTRUCCIONES

Las siguientes preguntas tratan sobre cuánto **DOLOR** siente usted en las **caderas y/o rodillas** como consecuencia de su **artrosis**. Para cada situación indique cuánto **DOLOR** ha notado en los **últimos 2 días**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

## PREGUNTA: ¿Cuánto dolor tiene?

1. Al andar por un terreno llano.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

2. Al subir o bajar escaleras.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

3. Por la noche en la cama.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

4. Al estar sentado o tumbado.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

5. Al estar de pie.

Ninguno     Poco     Bastante     Mucho     Muchísimo

**Apartado B****INSTRUCCIONES**

Las siguientes preguntas sirven para conocer cuánta **RIGIDEZ** (no dolor) ha notado en sus **caderas y/o rodillas** en los **últimos 2 días**. **RIGIDEZ** es una sensación de dificultad inicial para mover con facilidad las articulaciones. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

1. ¿Cuánta **rigidez** nota **después de despertarse** por la mañana?

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

2. ¿Cuánta **rigidez** nota durante **el resto del día** después de estar sentado, tumbado o descansando?

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

**Apartado C****INSTRUCCIONES**

Las siguientes preguntas sirven para conocer su **CAPACIDAD FUNCIONAL**. Es decir, su capacidad para moverse, desplazarse o cuidar de sí mismo. Indique cuánta dificultad ha notado en los **últimos 2 días** al realizar cada una de las siguientes actividades, como consecuencia de su **artrosis de caderas y/o rodillas**. (Por favor, marque sus respuestas con una "X".)

**PREGUNTA: ¿Qué grado de dificultad tiene al...?**

1. Bajar las escaleras.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

2. Subir las escaleras

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

3. Levantarse después de estar sentado.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

4. Estar de pie.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

5. Agacharse para coger algo del suelo.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

6. Andar por un terreno llano.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

7. Entrar y salir de un coche.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

8. Ir de compras.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

9. Ponerse las medias o los calcetines.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

10. Levantarse de la cama.

Ninguna     Poca     Bastante     Mucha     Muchísima

11. Quitarse las medias o los calcetines.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

12. Estar tumbado en la cama.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

13. Entrar y salir de la ducha/bañera.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

14. Estar sentado.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

15. Sentarse y levantarse del retrete.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

16. Hacer tareas domésticas pesadas.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

17. Hacer tareas domésticas ligeras.

Ninguna       Poca       Bastante       Mucha       Muchísima

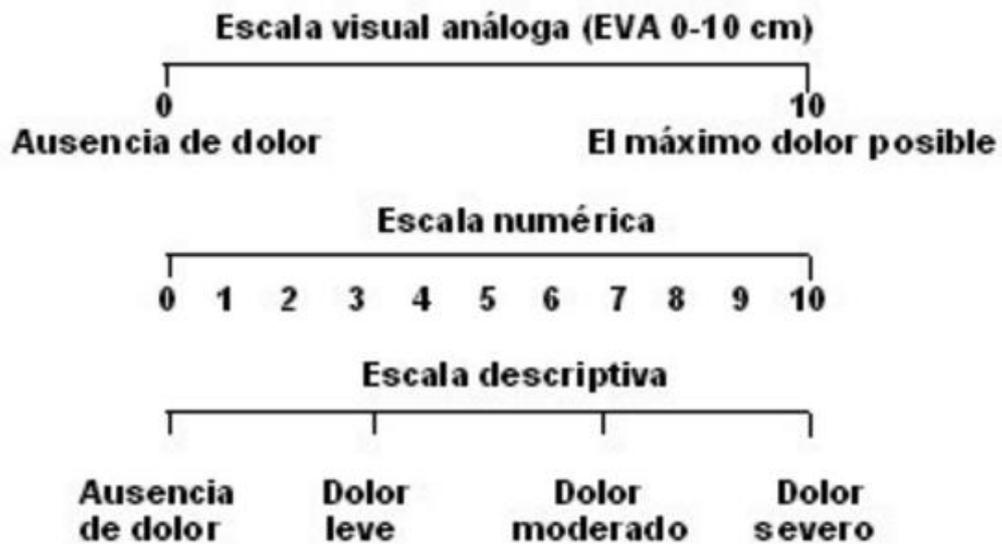
Nombre del paciente : .....

Fecha de nacimiento : .../.../.....

Primer nombre : .....

Fecha de examen : .../.../.....

## ANEXO 3: Escala Visual Analógica de valoración del dolor (EVA)



## ANEXO 4: Consentimiento informado

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE DE FRACCIÓN ESTROMAL VASCULAR DE LA GRASA CON UN MÍNIMO DE 40 MILLONES DE ADSC COMO TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS II-III-IV

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** GONACELL-2017-001

**PROMOTOR:** Clínicas CRES

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Juan Pedro Lapuente Fernández

**CENTRO:** Clínica CRES

#### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) correspondiente y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el RD 1090/2015, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que **puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento** en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

También debe saber que puede ser (será) excluido del ensayo si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos, ya que usted al firmar la hoja de consentimiento adjunta, **se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.**

La firma de este consentimiento supone el pleno entendimiento de lo recogido en el mismo. Díganos si tiene alguna duda o solicita más información.

#### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Para que usted pueda participar en el estudio deberá cumplir todos los criterios de inclusión especificados en el protocolo del ensayo. Usted está recibiendo información por escrito pero también recibirá información adicional oral, momento en el que podrá aclarar todas sus dudas referentes a cualquier aspecto del estudio, y así, estando de acuerdo, firmar la hoja de consentimiento que le adjuntamos.

El tratamiento consiste en un tratamiento articular basado en la implantación de SVF (fracción vascular estromal que contiene células madre), para lo cual es necesario previo a la misma un lavado de la articulación a tratar que se realizará 15 días antes de la misma.

El día de la intervención e implantación de SVF se realizará un lipoaspirado de 60cc de grasa de la zona periumbilical que se procesará mediante un kit específico y con protocolos estandarizados junto con una mínima extracción sanguínea del propio paciente. Una vez procesada la grasa y obtenido el SVF se implantará en la articulación dañada del paciente, todo ello en el mismo acto médico. Esta intervención tiene una duración aproximada de 60 minutos.

La extracción de las muestras del paciente forma parte del tratamiento como finalidad de la investigación, las muestras serán procesadas para el posterior implante del SVF intraarticular empleándose todo el tejido adiposo extraído.

El objetivo que persigue el estudio es valorar la eficacia y la seguridad del implante de SVF autólogo (células madre) en pacientes con artrosis de la articulación de la rodilla (gonartrosis) de grado II, III y IV. Los resultados que se esperan conseguir son una disminución significativa del dolor articular, una mayor funcionalidad de la articulación a nivel de movilidad y rigidez, y una regeneración del cartílago articular.

La metodología que se llevará a cabo es una valoración subjetiva de la eficacia mediante la medición del dolor y de la funcionalidad, en todas y cada una de las visitas programadas.

El estudio en su totalidad dura dos años desde el momento de la implantación hasta la última visita de seguimiento, fecha en la que se dará por finalizado el estudio clínico, aunque no por ello el médico dejará de recibir en consulta al paciente para cualquier problema o duda que tenga respecto al tratamiento realizado previamente.

El número de visitas total es 8, el esquema de las visitas y las pruebas a realizar es el siguiente:

VISITAS PROGRAMADAS	Selección	15 días antes de la intervención	Basal	30 días	90 días	180 días	1 año	2 años
Intervención: Administración del tratamiento			X					
Historia clínica y exploración física	X			X	X	X	X	X
Criterios de inclusión y exclusión	X							
Firma consentimiento informado	X							
Lavado Articular		X						
Evaluación uso de medicación concomitante				X	X	X	X	X
Evaluación de la eficacia				X	X	X	X	X
Evaluación Reacciones adversas				X	X	X	X	X

Podríamos considerar inconveniente el número de visitas a la clínica por parte de los pacientes que deben trasladarse para las visitas presencialmente con el médico.

Los posibles riesgos así como los beneficios de la intervención se detallan a continuación.

Los posibles inconvenientes de la extracción de la muestra son sobretodo molestias en el sitio de la extracción, es posible que tras la intervención las áreas tratadas aparezcan inflamadas y presenten hematomas, así como que perciba una sensación de endurecimiento, de quemazón o de agujetas. Las complicaciones tales como infecciones, o sangrado son infrecuentes y se detallan en el apartado de beneficios y riesgos.



El número total de pacientes a incluir en el estudio es de 262

#### EXPLICACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

1.-La **micro extracción de tejido biológico** procedente de grasa del propio paciente ambulatoria es una técnica de cirugía menor ambulatoria para obtener la grasa de zona periumbilical, aproximadamente unos 50cc, bajo anestesia local y con micro cánula, para extraer de ella los grupos celulares, entre los que se encuentran las células madre mesenquimales adultas (MSCs) que permitirán a su médico realizar la técnica de Medicina Regenerativa (en este caso la infiltración de SVF) adecuada para su dolencia. En ningún caso se trata de realizar una liposucción clásica al uso con el fin de eliminar grasa con fines estéticos sino una toma de muestra de tejido biológico.

2.-La **infiltración de SVF** consiste en la infiltración dentro de la articulación del Factor Vascular Estromal (SVF) rico en células madre mesenquimales adultas (MSCs), de forma autóloga, en el mismo acto quirúrgico y sin una manipulación sustancial celular, obtenidas a partir de la micro extracción de grasa del propio paciente y procesado mediante un kit totalmente protocolizado cumpliendo con los requisitos legales establecidos en el RD-9/2014. El producto utilizado para el proceso de obtención de los grupos celulares del tejido adiposo es Lyposmol ADSC System® con número de registro AEMPS6507PS emitido por la AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios).

Después de la micro extracción, se procede a un técnico, rápido y protocolizado proceso de lavado y digestión de la grasa (Lyposmol ADSC System®) de la que se obtendrán los grupos celulares del tejido adiposo dentro la SVF, donde obtendremos células madre mesenquimales adultas con una alta viabilidad celular, que serán inyectadas vía perilesional o intraarticular en aquellas áreas que el médico considere necesario.

La inyección de SVF rico en células madre mesenquimales adultas (MSCs) se realiza para activar la micro-circulación local, estimular la regeneración celular local y la neoformación de fibras y mejorar la oxigenación tisular. Según se desprende de los estudios realizados hasta la fecha, esta técnica provoca altos efectos tróficos (regeneración tejidos), antiinflamatorios y biomoduladores.

#### **BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

##### **Beneficios esperados:**

Esta nueva terapia se posiciona como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la gonartrosis a los medicamentos que hoy en día están comercializados. Lo que pretende esta técnica a diferencia de los tratamientos convencionales es inducir la regeneración y retrasar la degeneración del cartílago, y con ésta la progresión de la patología en grados II III y IV de gonartrosis, además de paliar el dolor y facilitar la funcionalidad de la articulación, por su acción antiinflamatoria.

Con los datos obtenidos de los estudios analizados y de los datos previos en una técnica parecida y con los tratamientos convencionales que hay actualmente en el mercado.

Datos propios obtenidos
Numero pacientes tratados: 400
Resultados de eficacia: Reducción del dolor en más del 35 % y mejora de la funcionalidad.
Resultados de seguridad: Ausencia de infecciones, Casos de sinovitis leves en su mayoría.
Datos de estudios clínicos
Numero pacientes tratados: más de 1400
Resultados de eficacia: Reducción del dolor en más del 50% de los pacientes, mejora de la funcionalidad de la articulación significativamente
Resultados de seguridad: Algún caso de sinovitis infecciosa, ausencia de tumores, tratamientos seguros. Pruebas de RX y RMN resultados de regeneración del cartílago articular.

Con todas estas premisas, la implantación de SVF conseguiría retrasar la progresión de la enfermedad mejorando la función de la articulación y reduciendo el dolor de la misma, lo que evitaría en algunos casos, y retrasaría en otros, la intervención quirúrgica con implantación de una prótesis.

Este tratamiento ha sido ya estudiado y los resultados han sido esperanzadores, afirmando ser un tratamiento seguro, con reacciones adversas leves y poco frecuentes. El efecto secundario más común que se puede dar en torno a un 35% es una sinovitis (inflamación de la membrana sinovial) leve que cursa con un leve dolor, hinchazón y calor en la zona tratada justo después de la implantación.

Al ser un estudio sobre la eficacia del tratamiento, podría darse posibilidad, en su caso, de no obtener ningún beneficio.

#### **Riesgos del tratamiento:**

**1.-De la micro extracción de grasa:** Como procedimiento quirúrgico que es, entraña un cierto grado de riesgo y es importante que usted comprenda tal circunstancia. La decisión individual de someterse a una intervención quirúrgica ambulatoria se basa en la comparación del riesgo con el beneficio potencial.

En general, es posible que tras la intervención las áreas tratadas aparezcan inflamadas y presenten hematomas, así como que perciba una sensación de endurecimiento, de quemazón o de agujetas. Si existe alguna molestia o dolor, podrá aliviarse con medicación que su médico le prescribirá.

La pérdida de la sensibilidad cutánea superficial, generalmente irá recuperándose poco a poco en los días-semanas siguientes.

Aunque la mayoría de los pacientes no experimentan las siguientes complicaciones, usted debería discutir cada una de ellas con su médico para asegurarse de que comprende los riesgos, complicaciones potenciales y consecuencias de la micro extracción de grasa:

-Sangrado. - Es posible, aunque raro, que se presente un episodio de hemorragia durante o después de la cirugía. Si se desarrolla una hemorragia postoperatoria, puede requerir tratamiento de urgencia para extraer la sangre acumulada, o transfusión de sangre. No debe tomar aspirina o antiinflamatorios desde 10 días antes de la cirugía, puesto que pueden aumentar el riesgo de problemas de sangrado.

-Seroma. -Los acúmulos de fluido ocurren infrecuentemente en áreas donde se ha realizado la micro extracción. Pueden ser necesarios tratamientos adicionales o cirugía para drenar los acúmulos de fluido.

-Infección. - La infección después de este tipo de cirugía es muy rara. Si ocurre una infección, puede ser necesario tratamiento adicional, incluyendo antibióticos o cirugía.

-Cambios en la sensibilidad cutánea. - Pueden ocurrir cambios temporales en la sensibilidad cutánea, que habitualmente se resuelven. La disminución o pérdida completa de la sensibilidad cutánea es muy infrecuente

y, en caso de producirse, podría no resolverse totalmente.

-Cicatrización. -Aunque lo normal es una buena curación después del procedimiento quirúrgico, ocasionalmente pueden darse cicatrices anormales, tanto en la piel como en los tejidos profundos. En casos raros pueden darse cicatrices anormales. Las cicatrices pueden ser poco estéticas o de color diferente al de la piel circundante. Pueden necesitarse tratamientos adicionales, incluyendo cirugía, para tratar la cicatrización anormal.

Irregularidades del contorno de la piel, pérdida de piel y asimetrías. Pueden ocurrir irregularidades del contorno y depresiones de la piel. Puede darse un plegamiento visible y palpable de la piel. Pueden necesitarse tratamientos adicionales, incluyendo cirugía, para tratar irregularidades del contorno de la piel.

-Shock quirúrgico. Se da en raras circunstancias, particularmente si se succionan áreas múltiples o extensas en un mismo tiempo. Aunque son infrecuentes pueden llevar a un problema serio o incluso la muerte. Si se produce un shock quirúrgico puede necesitarse hospitalización y tratamiento adicional.

-Complicaciones pulmonares. El síndrome de embolismo graso ocurre cuando se atrapan gotas de grasa en los pulmones. Esta es una complicación muy rara y posiblemente fatal. Si ocurre una embolia grasa o cualquier otra complicación pulmonar puede necesitarse tratamiento adicional incluyendo hospitalización.

-Reacciones alérgicas. En casos raros se han descrito alergias locales al esparadrado, o preparados tópicos. Pueden ocurrir reacciones sistémicas, que son más graves, frente a medicaciones usadas durante el acto o prescritas después. Las reacciones alérgicas pueden requerir tratamiento adicional.

-Perforación intestinal: es muy infrecuente y puede darse en caso de la existencia de herniaciones abdominales, por lo que se aconseja la práctica previa de ecografía abdominal para descartar su existencia

-Anestesia. Tanto la anestesia local como la general implican un riesgo. Existe la posibilidad de complicaciones, lesiones e incluso muerte, por cualquier forma de anestesia o sedación quirúrgica.

2.-De la infiltración de las células madre (SVF). Los riesgos secundarios a cualquier infiltración, como infecciones de diferente grado, alergias, hematoma, punción nerviosa, o signos de enrojecimiento más o menos duraderos en el punto de la infiltración. No se puede descartar que aparezcan riesgos no conocidos hasta el momento.

Diferentes circunstancias personales como son enfermedades, hábitos adquiridos o tratamientos previos, pueden incrementar la incidencia en la aparición de los riesgos indicados anteriormente.

Aunque los riesgos y complicaciones son raros, los riesgos citados están particularmente asociados con la extracción de grasa. Pueden ocurrir otros riesgos y complicaciones, pero son todavía más infrecuentes. Si ocurren complicaciones, puede ser necesaria la cirugía adicional u otros tratamientos. La práctica de la Medicina y la Cirugía no es una ciencia exacta, y aunque se esperan buenos resultados, no hay garantía explícita o implícita sobre los resultados que pueden obtenerse.

#### **EMBARAZO**

Las mujeres deben comunicar al investigador el embarazo en caso que este se produzca, posteriormente a la implantación, que valorará si debe realizarse un seguimiento del embarazo para documentar su desenlace y el estado de salud del recién nacido.

#### **TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

A continuación se le presentan las alternativas terapéuticas al medicamento de estudio que son eficaces y de las cuales el médico de la clínica le dará más información si lo desea:

- Infiltración de PRP (factores de crecimiento plaquetario)
- Infiltración de ácido hialurónico
- Infiltración de corticoides
- Toma de analgésicos y antiinflamatorios orales
- Prótesis de rodilla

Otra alternativa sería la fisioterapia, y las técnicas de aparatología asociadas a esta.

#### **SEGURO**

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 1090/2015), que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

Todos los datos que usted nos facilitará, tanto para la elaboración de su *Historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos personales bajo la responsabilidad del centro y que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo, la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 1720/2007. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador principal

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), al Comité de Ética de la Investigación al y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

#### **COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar.

Usted no tendrá que pagar por el tratamiento del estudio ni por las pruebas clínicas y visitas que se realicen a consecuencia de su participación en el mismo. Además, se le reembolsarán los costes de los desplazamientos en el caso de que la visita se realice solo por la participación en el estudio y no como parte del seguimiento habitual.

#### **OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES**

En caso de duda respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente de la Clínica. Cada clínica tiene un teléfono de atención al cliente y una responsable de clínica que les atenderá para cualquier duda o incidencia.

En el caso de ser mujer, **se debe comprometer a utilizar un método anticonceptivo o abstenerse de mantener relaciones sexuales, con el fin de no quedarse embarazada.** El método anticonceptivo a utilizar será uno de barrera (preservativo), antes de la intervención y durante un periodo 2 meses tras la intervención.

Cualquier nueva información referente al tratamiento del estudio, Factor Vascular Estromal (SVF) rico en células madre mesenquimales adultas (MSCs), de forma autóloga, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

El investigador se compromete a publicar los resultados del estudio, será dado de alta en una base de datos pública, pero en todo momento se mantendrá el anonimato de los sujetos participantes en el mismo.

#### **PERSONAS DE CONTACTO**

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio, el Dr. **NOMBRE DEL INVESTIGADOR DE LA CLÍNICA** en el **TELÉFONO DE LA CLÍNICA**, o en el **MOVIL DE LA CLÍNICA**

**ES IMPORTANTE QUE LEA CUIDADOSAMENTE LA INFORMACIÓN ANTERIOR Y HAYAN SIDO RESPONDIDAS TODAS SUS PREGUNTAS ANTES DE QUE FIRME EL CONSENTIMIENTO QUE SIGUE A CONTINUACIÓN:**

Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL  
PACIENTE**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE DE FRACCION ESTROMAL VASCULAR DE LA GRASA CON UN MINIMO DE 40 MILLONES DE ADSC COMO TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS II-III-IV  
**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** GONACELL-2017-001  
**PROMOTOR:** Clínicas CRES  
**INVESTIGADOR PRINCIPAL NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL DE LA CLINICA**  
**CENTRO:** NOMBRE DE LA CLÍNICA Y CIUDAD

**Yo (nombre y apellidos)**

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(cumplimentar por el participante)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

FECHA : \_\_\_\_\_

FIRMA DEL PARTICIPANTE: \_\_\_\_\_

(cumplimentar por el participante)

FECHA : \_\_\_\_\_

FIRMA DEL INVESTIGADOR: \_\_\_\_\_

(cumplimentar por el investigador)

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL  
REPRESENTANTE LEGAL**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE DE FRACCIÓN ESTROMAL VASCULAR DE LA GRASA CON UN MÍNIMO DE 40 MILLONES DE ADSC COMO TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS II-III-IV

**CÓDIGO DEL PROMOTOR:** GONACELL-2017-001

**PROMOTOR:** Clínicas CRES

**INVESTIGADOR PRINCIPAL NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL DE LA CLÍNICA**

**CENTRO: NOMBRE DE LA CLÍNICA Y CIUDAD**

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (nombre del investigador) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

(cumplimentar por el participante)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que el paciente participe en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

FECHA : \_\_\_\_\_

FIRMA DEL REPRESENTANTE: \_\_\_\_\_

(cumplimentar por el representante)

FECHA : \_\_\_\_\_

FIRMA DEL INVESTIGADOR: \_\_\_\_\_

(cumplimentar por el investigador)

## ANEXO 5: Autorización AEMPS



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO  
Área de Ensayos Clínicos

FECHA: 23/03/2018

**ASUNTO:** COMUNICACIÓN DE SOLICITUD INICIAL VÁLIDA

**DESTINATARIO:** Clinic Pharmacology Unit at Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Carretera de Colmenar Km. 9,100  
28034 MADRID (España)

En contestación a su solicitud de autorización del ensayo clínico 2018-000375-33, C° de protocolo GONACELL y titulado "ESTUDIO PROSPECTIVO PARA VALORAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL IMPLANTE DE FRACCIÓN ESTROMAL VASCULAR DE LA GRASA CON UN MÍNIMO DE 40 MILLONES DE ADSC (CÉLULAS MESENQUIMALES DE LA GRASA) COMO TRATAMIENTO DE LA GONARTROSIS II-III-IV", le comunico **que la misma ha sido validada** y reúne los requisitos documentales establecidos en la disposición transitoria tercera del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos.

A continuación se indica el calendario con los plazos de tramitación.

CALENDARIO EVALUACION INICIAL PARTE I: Ensayos fase I, alérgenos y terapias avanzadas	Día límite	Calendario
Fecha de solicitud válida: comienza la evaluación	0	21/03/2018
La AEMPS envía el borrador del informe al CEIm	30	20/04/2018
El CEIm envía comentarios a la AEMPS	37	27/04/2018
La AEMPS integra su evaluación, consolida y envía al promotor las conclusiones finales sobre la parte I (en caso de no autorización) o una petición de información suplementaria	45	05/05/2018
Respuesta del promotor a la petición de información suplementaria	57	17/05/2018
El CEIm envía conclusiones sobre la respuesta del promotor a la AEMPS	67	27/05/2018
La AEMPS integra su evaluación, consolida y envía conclusiones finales sobre la parte I al promotor (en caso de no autorización)	76	05/06/2018
El CEIm envía al promotor y a la AEMPS su dictamen sobre la parte II	45 a 76	05/05/2018 a 05/06/2018
La AEMPS envía la resolución al promotor según las conclusiones sobre la parte I y II	50 a 81	10/05/2018 a 10/06/2018

Debe tener en cuenta lo siguiente:

- La fecha de solicitud válida es el día natural siguiente a la última de las fechas de entrada de una solicitud que contiene toda la documentación necesaria para la AEMPS y el CEIm. Hay que tener en cuenta que esta fecha, en el caso de una solicitud sin firma electrónica, será la fecha entrada del justificante de envío telemático firmado. Si hay petición de subsanación, esta fecha será la fecha de respuesta del promotor a la petición de subsanación por la AEMPS o el CEIm, la que sea la última de las dos.
- Si, como solicitante indicado por el promotor, no responde a una petición de información suplementaria en el plazo indicado, se considerará que el promotor ha desistido de la solicitud, quedando finalizado el proceso.
- En caso de desistimiento de la solicitud o cuando la resolución indique que no se autoriza el ensayo es posible volver a presentar la solicitud, como una reiteración.
- En caso de que el ensayo no sea autorizado es posible presentar un recurso, según lo indicado en el apartado 2 del artículo 25 del Real decreto 1090/2015, de 4 de diciembre.

Puede encontrar más información en el documento "Instrucciones para la realización de ensayos clínicos en España" que puede consultar en:

<http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm> .

Para cualquier duda, puede contactar con la AEMPS en la dirección [aecaem@aemps.es](mailto:aecaem@aemps.es).

Fdo:  
Secretaría del Área de Ensayos Clínicos