

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Efectividad del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) para la disminución objetiva del dolor y la recuperación funcional del miembro inferior en Osteoartritis de rodilla. Evaluación de alternativas metodológicas	
Versión	3.1
Revisiones	
Revisor	Fecha
Urteaga Facundo	25/11/2022
Urteaga Facundo	28/11/2023
Urteaga Facundo	29/10/2024
Investigador Principal: <i>Schierloh Pablo - Correo: pablo.schierloh@uner.edu.ar</i>	
Institución: <i>Hospital de la Baxada "Doctora Teresa Ratto", Paraná, Entre Ríos - Teléfono: 0343 407-5580</i>	

Protocolo de Investigación

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS	4
2. INFORMACIÓN GENERAL	4
2.1. TÍTULO DEL ESTUDIO	4
2.2. EJECUCIÓN DE ETAPA CLÍNICA	4
2.3. SITIO	4
2.4. INVESTIGADOR PRINCIPAL	5
2.5. COMITÉ DE ÉTICA	5
2.6. EJECUCIÓN DE ETAPA ANALÍTICA	5
2.7. EJECUCIÓN DE ETAPA ESTADÍSTICA	5
2.8. RESUMEN DEL ESTUDIO	5
3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	8
3.1. PROBLEMA A INVESTIGAR Y ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO	8
3.2. PROPÓSITO Y RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA	11
3.3. FUNDAMENTO PARA LA FASE DE DESARROLLO PROPUESTA	11
4. OBJETIVOS	12
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL	12
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	12
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	13
5.1. TIPO DE DISEÑO	13
5.2. TRATAMIENTOS	13
5.3. ALEATORIZACIÓN	13
5.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO	13
5.5. VARIABLES DE SALIDA	16
5.6. VARIABLES DE ENTRADA	19
6. POBLACIÓN	20
6.1. SELECCIÓN DE PARTICIPANTES	20
6.2. TAMAÑO DE MUESTRA (n) Y JUSTIFICACIÓN	21
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22

Protocolo de Investigación

7.1. HIPÓTESIS DE ESTUDIO	22
7.2. MÉTODOS DESCRIPTIVOS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS	22
7.3. MANEJO DE DATOS FALTANTES, EXCLUÍDOS Y ESPURIOS	23
7.4. EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES EN EL ANÁLISIS	23
7.5. HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS A UTILIZAR	23
8. GESTIÓN Y CONFIDENCIALIDAD DE DATOS	24
8.1. PLATAFORMA DE GESTIÓN DE DATOS	24
8.2. ANONIMIZACIÓN DE DATOS	24
8.3. MANIPULACIÓN DE DATOS	25
8.4. TRAZABILIDAD DE MUESTRAS	26
8.5. CURACIÓN DE DATOS	27
9. EVENTOS ADVERSOS	27
9.1. DEFINICIONES	27
9.2. REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS	28
9.3. REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS	30
10. ASPECTOS ÉTICOS	31
10.1. LINEAMIENTOS Y REVISIÓN	31
10.2. COBERTURA Y COMPENSACIÓN POR DAÑOS	31
11. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	32
11.1. DOCUMENTACIÓN	32
11.2. ENMIENDAS Y DESVÍOS	33
11.3. CONFIDENCIALIDAD DE DATOS Y PUBLICACIONES	34
12. BIBLIOGRAFÍA	34

Protocolo de Investigación

1. ABREVIATURAS

PRP: Plasma Rico en Plaquetas

OA: Osteoartritis

IA-AH: Inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico

AINES: Anti inflamatorios no esteroideos

COP: Del inglés "Center of Pressure"

MALDI-TOF: Del inglés "Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time-Of-Flight"

WOMAC: Del inglés "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index"

IPAQ: Del inglés "International Physical Activity Questionnaire"

LEFS: Del inglés "Lower Extremity Functional Scale"

ICH-GCP: Del inglés "International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Guidelines for Good Clinical Practice"

CEI: Comité de Ética en Investigación

FDC: Formulario de Datos Clínicos

FIM: Fuerza Isométrica Máxima

IMC: Índice de Masa Corporal

2. INFORMACIÓN GENERAL

2.1. TÍTULO DEL ESTUDIO

Efectividad del Plasma Rico en Plaquetas para la disminución del dolor y la recuperación funcional del miembro inferior en Osteoartritis de rodilla. Evaluación de alternativas metodológicas.

2.2. EJECUCIÓN DE ETAPA CLÍNICA

Estudio Clínico de FASE II

2.3. SITIO

Protocolo de Investigación

Terapia y evaluación de pacientes: Hospital de la Baxada “Doctora Teresa Ratto”

Análisis de datos y producción científica: Instituto de Investigación en Bioingeniería y Bioinformática - CONICET / Instituto de Medicina Experimental - CONICET

Almacenamiento de muestras: Hospital de la Baxada “Doctora Teresa Ratto” / Instituto de Desarrollo Tecnológico para la Industria Química - CONICET

2.4. INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Schierloh, Pablo - Investigador Adjunto (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). Correo: pablo.schierloh@uner.edu.ar

2.5. EQUIPO DE TRABAJO

Arévalo Diego, Bioingeniero. Becario Doctoral (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: diego.arevalo@uner.edu.ar

Biurrun Manresa José, Dr. Bioingeniero. Investigador Adjunto (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: jose.biurrun@uner.edu.ar

Caballo Analía, Médica especialista en Medicina General y Familiar. (Hospital de La Baxada “Doctora Teresa Ratto”). E-mail: analiavc84@gmail.com

Cáceres Carolina, Bioquímica. (Hospital de La Baxada “Doctora Teresa Ratto”). E-mail: caceres_carolina_a@hotmail.com

Mayrata Leandro, Bioingeniero. Becario Doctoral (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: leandro.mayrata@uner.edu.ar

Mista Christian, Dr. Bioingeniero. Investigador Asistente (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: cmista@ingenieria.uner.edu.ar

Urteaga Facundo, Bioingeniero. Becario Doctoral (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: facundo.urteaga@uner.edu.ar

Protocolo de Investigación

Velazquez Maximiliano, Médico especialista en Clínica Médica. (Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto"). E-mail: maxi.velazquez@hotmail.com

2.6. COMITÉ DE ÉTICA

Comité Independiente de Ética en Investigación Entre Ríos (Instituto para la Investigación en Entre Ríos). España Nro. 152 Dpto. 3 (3100) Paraná (Paraná - Entre Ríos) Tel: +54 3434463466 - etica@ipientrerios.com

2.7. EJECUCIÓN DE ETAPA ANALÍTICA

Fecha de inicio: 5/2/2024

Fecha de finalización: 5/2/2025

2.8. EJECUCIÓN DE ETAPA ESTADÍSTICA

Fecha de inicio: 5/2/2025

Fecha de finalización: 5/2/2026

2.9. RESUMEN DEL ESTUDIO

Título	Efectividad del Plasma Rico en Plaquetas para la disminución del dolor y la recuperación funcional del miembro inferior en Osteoartritis de rodilla. Evaluación de alternativas metodológicas.
Productos	Plasma Rico en Plaquetas: Etapa simple de centrifugación a 1250 rpm durante 10 minutos.
Objetivos	<u>Primario:</u> Establecer si existe una diferencia clínicamente significativa entre dos modalidades de administración

Protocolo de Investigación

	<p>de Plasma Rico en Plaquetas (variable de entrada principal) evaluando la eficacia terapéutica del tratamiento a partir del análisis de la puntuación del cuestionario WOMAC (variable de salida principal).</p> <p><u>Secundario:</u> Establecer y caracterizar, si es que existe, la asociación entre cambios en variables biomecánicas, tales como el índice COP y test de movilidad; y una posible mejora clínica.</p> <p>Caracterizar, mediante técnicas de espectrometría de masas MALDI-TOF, el PRP de los sujetos para indagar sobre su receptividad al tratamiento a partir de la clasificación del producto terapéutico propio de cada participante.</p> <p>Analizar el perfil clínico - citológico - demográfico de los sujetos sobre receptividad al tratamiento PRP.</p>
<p>Diseño Propuesto</p>	<p>Prospectivo, aleatorizado, 2 tratamientos, simple ciego. Los tratamientos se administran en 3 sesiones espaciadas por 2 o 4 semanas dependiendo el brazo de tratamiento, a voluntarios mayores a 35 años con OA. Con un seguimiento de 3 meses luego de la última sesión.</p>
<p>Tratamientos</p>	<p>Tratamiento (A): 3 sesiones de inyección intra-articular de Plasma Rico en Plaquetas espaciadas en 2 semanas cada una.</p> <p>Tratamiento (B): 3 sesiones de inyección intra-articular de Plasma Rico en Plaquetas espaciadas 4 semanas cada una.</p>

Protocolo de Investigación

Tamaño de muestra	110 participantes
Criterios de Inclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Voluntarios con osteoartritis mayores a 35 años de edad • Con una puntuación WOMAC mayor o igual a 24 puntos • Que tenga voluntad de participar y firme el consentimiento informado.
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Haber sido sometido a una terapia de PRP en el último año. • Tener diagnosticado artritis reumatoidea • Tener una prótesis de rodilla • Tener algún tipo de discrasia sanguínea, hipofibrinogenemia, síndrome de pool de depósito o alguna otra trombocitopatía. • Hemograma previo al tratamiento con trombocitopenia (menos de 150.000 plaquetas por microlitro de sangre en hemograma) • Hemograma previo al tratamiento con leucocitosis (más de 11.000 leucocitos por mm³ de sangre) • Estar anticoagulado o tener diagnosticado algún tipo de coagulopatía • Tener celulitis u otro tipo de infección superficial en el sitio de punción • Portar alguna enfermedad infecciosa transmisible por vía sanguínea (VIH, VHB, VHC, sífilis)
Tiempos de muestreo de evaluaciones	Semana 0, semana 2, semana 4, semana 6, semana 8, y semanas 24, 36 y 48 de control posteriores a la finalización de la

Protocolo de Investigación

	terapia.
Análisis de los resultados	Se evaluará la efectividad de los tratamientos en la reducción del dolor y aumento de la funcionalidad articular a partir del cuestionario WOMAC mediante un modelo lineal mixto de la interacción tiempo y tratamiento. Se considerará que existe una diferencia estadísticamente significativa entre grupos si el valor P es menor a 0.05, con un poder estadístico mayor o igual al 90%.

3. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

3.1. PROBLEMA A INVESTIGAR Y ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO

La osteoartritis (OA), también llamada artrosis, es una enfermedad degenerativa crónica y lentamente progresiva que afecta a las articulaciones móviles del cuerpo generando principalmente dolor articular, rigidez y alteraciones en la movilidad, entre otros síntomas, afectando a la calidad de vida del paciente. Dentro de las patologías musculoesqueléticas que afectan a las articulaciones, la OA es una de las más comunes afectando aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo [1]. Las articulaciones más afectadas son las de las manos, las caderas y las rodillas. Sin embargo, los reportes de OA de rodilla se han incrementado en los últimos años debido a su rol como articulación de soporte predominante del peso corporal, el cual es afectado por un incremento en la prevalencia de obesidad, un envejecimiento progresivo de la población, y otros factores de riesgo [2]. Dentro de la población que padece algún tipo de OA, un 85% de los pacientes padece OA en al menos una de sus rodillas [1]. Acorde a distintos estudios poblacionales, se estima que la prevalencia de OA de rodilla en adultos mayores de 60 años es mayor al 10% tanto en hombres como mujeres, resaltando así el asentamiento de esta patología en la sociedad adulta moderna [3], [4], [5]. Asimismo, la OA no es un trastorno exclusivo de la vejez, sino que además existen otros grupos de riesgo, como mujeres en edad postmenopáusica debido

Protocolo de Investigación

a cambios hormonales y deportistas jóvenes que practican deportes en los que la rodilla sufre un estrés continuo [6], [7].

En el pasado, el estudio de la OA fue abordado como una patología del cartilago articular. Esta percepción fue evolucionando al entender la participación de las demás estructuras articulares como el hueso subcondral, la cápsula y el líquido sinovial y los músculos y ligamentos, para así concluir que la OA es una patología articular integral [8]. En los cambios observados en OA, la matriz del cartilago presenta un incremento del contenido de agua en su zona superficial con la pérdida de glucosaminoglucanos y la degradación de proteoglicanos mediadas por enzimas degradadoras de matriz que rompen con el equilibrio metabólico del tejido [9]. En respuesta a esta excesiva actividad catabólica los condrocitos, células exclusivas de este tejido encargadas de la síntesis de matriz extracelular, sufren una diferenciación hipertrófica. Además, la acumulación de productos de degradación del cartilago incrementa la liberación de mediadores proinflamatorios. Este complejo proceso inflamatorio, inducido por el estado catabólico del tejido, favorece a la formación de fisuras profundas que pueden llegar hasta el hueso subcondral y la expansión de la capa profunda calcificada de cartilago [10]. A diferencia de la degeneración progresiva del cartilago, el hueso subcondral manifiesta alteraciones rápidamente producto del tejido suprayacente dañado. Entre ellas se puede mencionar el engrosamiento de su capa cortical bajo el cartilago calcificado y la generación de microfracturas en la región trabecular del hueso, con proliferación de vasos sanguíneos y nervios los cuales pueden responder a la teoría de la aparición del dolor en un tejido avascularizado y desnervado como el cartilago [11]. La cápsula y el líquido sinovial cumplen un rol crucial en la nutrición del cartilago debido a su falta de vascularización, obrando además como reservorio de los productos de degradación del mismo [8]. Estudios han demostrado que la sinovitis confirmada mediante resonancia magnética está fuertemente correlacionada con el dolor severo expresado por pacientes con OA [12]. Esto se debe principalmente a una hipertrofia de la membrana sinovial y la proliferación de linfocitos T y B así como mastocitos, remarcando así el carácter integral de la patología [13].

Los métodos para abordar la OA incluyen técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas. Dentro de estas últimas podemos encontrar los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) en sus distintas modalidades y las inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico (IA-AH) [14]. Si bien los AINES han demostrado apaciguar el dolor,

Protocolo de Investigación

también están relacionados con efectos adversos y no son recomendados para pacientes con comorbilidades cardiovasculares [15], [16]. Por otra parte, se ha recomendado el tratamiento con IA-AH en pacientes que no responden a un esquema farmacológico. Sin embargo, continúa siendo un tratamiento incierto, ya que la eficacia es variable entre los distintos preparados comerciales[16]. Consecuentemente, las inyecciones de Plasma rico en plaquetas (PRP) surgen como un tratamiento autólogo emergente asociado a la liberación de distintos tipos de factores de crecimiento los cuales pueden modular el proceso inflamatorio y contribuir al mantenimiento de tejidos blandos como tendones y ligamentos [17], [18]. En el tratamiento de OA, son numerosos los estudios con PRP que arrojan una mejor eficacia en el tratamiento del dolor en comparación a grupos con tratamiento de AH, AINES y/o placebos [19], [20], [21], [22], [23]. Sin embargo, la eficacia del PRP en el tratamiento de OA todavía cuenta con matices inexplorados en torno al procedimiento y la receptividad de los pacientes, lo que impide que la técnica pueda asentarse en el ámbito clínico. Esto se debe principalmente a la variabilidad en las distintas etapas de la terapia, la falta de estudios que determinen su factibilidad en la clínica diaria, así como criterios de elegibilidad de pacientes potencialmente receptivos al tratamiento [24], [25], [26], [27]. A pesar de estos inconvenientes, el PRP se presenta como un tratamiento efectivo, autólogo y de bajo costo.

3.2. PROPÓSITO Y RELEVANCIA DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA

Los estudios más preponderantes en la literatura se enfocan en la evaluación de distintas modalidades de tratamiento de PRP. No obstante, en el ámbito clínico regional, la preparación del PRP se ve determinada por el equipamiento disponible en los centros de salud, así como la experiencia del profesional interviniente en su preparación. Por lo tanto, en este trabajo, nos centraremos en evaluar dos modalidades de aplicación de PRP en osteoartritis de rodilla, y así poder identificar la modalidad óptima a partir de las variables de salida medidas. Ambos procedimientos se realizarán bajo una técnica y una preparación que ya es factible en la clínica donde se realizará el estudio , apuntando hacia un tratamiento de acceso universal.

3.3. FUNDAMENTO PARA LA FASE DE DESARROLLO PROPUESTA

Protocolo de Investigación

Los ensayos realizados en seres humanos, principalmente al momento de evaluar una nueva droga o tratamiento, están convencionalmente clasificados en cuatro etapas sucesivas de estudios clínicos denominadas FASE I, FASE II, FASE III, y FASE IV. En general, los estudios de FASE I establecen la seguridad y los rangos de tolerancia en voluntarios sanos. Los estudios de FASE II determinan la eficacia y efectos adversos del tratamiento en pacientes con la patología objetivo, mientras que en la FASE III se establece la efectividad y la seguridad del tratamiento comparado con placebo o un tratamiento estándar. Por último, la FASE IV determina los riesgos y beneficios generales una vez que el tratamiento ya se encuentra disponible al público [28].

Considerando las características de este estudio, determinamos que es de FASE II, debido a que la evidencia del uso de PRP como terapia para la OA ya se encuentra respaldada por un gran número de estudios. Sin embargo, la heterogeneidad de los ensayos respecto a las modalidades de aplicación y preparación demandan una nueva instancia de estudios que realicen un análisis comparativo entre distintos esquemas del mismo tratamiento para así determinar bajo qué modalidad se logra la mayor efectividad del mismo.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer si existe una diferencia igual o superior a la mínima clínicamente significativa al realizar dos modalidades de tratamiento con Plasma Rico en Plaquetas (variable de entrada principal) evaluando la eficacia terapéutica del tratamiento a partir del análisis de la puntuación del cuestionario WOMAC (variable de salida principal).

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Establecer y caracterizar, si es que existe, la asociación entre cambios en variables biomecánicas, tales como el índice COP y test de movilidad; y una posible mejora clínica.

Protocolo de Investigación

- Caracterizar, mediante técnicas de espectrometría de masas MALDI-TOF, el PRP de los sujetos para indagar sobre su receptividad al tratamiento a partir de la clasificación del producto terapéutico propio de cada participante.
- Analizar el perfil clínico-citológico-demográfico de los sujetos sobre receptividad al tratamiento de PRP.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

5.1. TIPO DE DISEÑO

Estudio prospectivo, aleatorizado, con 2 tipos de tratamiento que constan de 3 sesiones espaciadas 2 y 4 semanas respectivamente, voluntarios hombres y mujeres con OA, mayores de 35 años, ciego para los analistas. Con un seguimiento total de 12 meses, luego de iniciar el tratamiento.

5.2. TRATAMIENTOS

Tratamiento "corto" (A): 3 sesiones de Plasma Rico en Plaquetas espaciadas en 2 semanas cada una.

Tratamiento "largo" (B): 3 sesiones de Plasma Rico en Plaquetas espaciadas en 4 semanas cada una.

5.3. ALEATORIZACIÓN

Teniendo en cuenta el diseño propuesto se generará una Tabla de Aleatorización para asignar los tratamientos. La misma se elaborará mediante el paquete blockrand ejecutado bajo RStudio, y luego ingresará dentro de la aplicación RedCap para su utilización.

5.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

5.4.1. Esquema general

Protocolo de Investigación

Una semana antes del inicio del tratamiento (-1wk), se procederá a la entrevista de admisión y eventual firma del Consentimiento Informado (CI), disponible en el **ANEXO I**. Posteriormente (0wk), los participantes enrolados (hasta 8 admisiones/tanda, 1 tanda por semana, 4 semanas de reclutamiento, 3 inyecciones por tratamiento, 4 u 8 semanas de tratamiento según grupo) serán transferidos al laboratorio para la flebotomía (extracción de sangre para obtención de PRP autólogo). El volumen extraído para una dosis (aproximadamente 32 ml) será procesado inmediatamente dejando una alícuota suficiente para realizar 1 hemograma completo. Luego de la obtención de PRP también se reservará una pequeña alícuota que será posteriormente analizada mediante la técnica MALDI-TOF, y otra alícuota empleada para hacer un segundo hemograma de control de purificación previo agregado de prostaglandina E para evitar que la agregación plaquetaria espontánea subestime el conteo celular. El resto de la muestra de PRP será dividida en una monodosis de 8 ml y 2 alícuotas de 1 ml para el análisis de biomarcadores. Los tubos serán reservados en un refrigerador y permanecerán a 4 °C durante un periodo registrado no menor a 1 hora y no mayor a 4 horas hasta su empleo, favoreciendo por medio de la temperatura a la activación de las plaquetas.

El día de comienzo del tratamiento (0wk), previo a la primer inyección intraarticular, el participante deberá realizar una serie de preguntas en un ordenador mediante la plataforma RedCap, donde se encuentran incluidos los cuestionarios WOMAC, IPAQ y LEFS, para posteriormente ser sometido a las evaluaciones biomecánicas “*sit to stand*” y “*up to go*”, mediciones de balance y presión plantar mediante la plataforma, y prueba de fuerza isométrica ejercida por la articulación. Estos procedimientos serán necesarios para la valoración del dolor, rigidez y funcionalidad de la articulación, junto a la obtención de una radiografía para la clasificar el grado de OA y la evaluación clínica general a cargo del médico tratante. En caso de manifestarse OA en ambas rodillas, el participante procederá a indicar la rodilla donde percibe mayor dolor, la cual será la elegida para el tratamiento durante todas las sesiones. Posteriormente, será clasificado de forma aleatoria dentro de uno de los dos grupos de estudio PRP-A (PRP cada 2 semanas) y PRP-B (PRP cada 4 semanas). Finalmente, se procederá a la inyección de la primera dosis de PRP, previamente reservada en el refrigerador. Durante las 72 horas sucesivas a la intervención, el paciente será monitoreado vía telefónica. Según la demanda del paciente, se prescribirán analgésicos (no AINES) y medios físicos. En caso de ser administrados, se

Protocolo de Investigación

realizará un estricto seguimiento de su dosificación para así tener un control sobre esta variable.

Cada 2 o 4 semanas los participantes serán citados nuevamente al hospital. En cada oportunidad se repetirán las entrevistas, pruebas y evaluación clínica, y en caso de corresponder según su grupo, se le realizará la sesión de tratamiento. Al tercer (12wk), sexto (24wk), noveno (36wk) y doceavo (48wk) mes se realizarán las evaluaciones finales donde se repetirán todos los estudios. Adicionalmente, al doceavo mes se sumará la obtención de una segunda radiografía.

Las alícuotas de PRP de los participantes serán reservadas en un ultrafreezer (-80°C) y al finalizar el estudio serán analizadas en conjunto mediante la técnica MALDI-TOF, donde se obtendrá un perfil de patrones peptídicos que se analizarán posteriormente.

5.4.2. Cronograma

La siguiente tabla resume el cronograma con los procedimientos y los investigadores a cargo de llevar a cabo cada uno de éstos (véase código de colores al pie de la misma).

0wk	2wk	4wk	8wk	12wk	24wk	48wk	Lugar
Entrevista Admisión							Casa del participante o BXDA
Firma CI							
Scores DS	Scores DS	Scores DS	Scores DS	Scores DS	Scores DS	Scores DS	BXDA
Scores DO	Scores DO	Scores DO	Scores DO	Scores DO	Scores DO	Scores DO	
Evaluación Clínica	Evaluación Clínica	Evaluación Clínica	Evaluación Clínica	Evaluación Clínica	Evaluación Clínica	Evaluación Clínica	
Rx inicial						Rx final	
Tratamiento A - Sesión 1	Tratamiento A - Sesión 2	Tratamiento A - Sesión 3					

Protocolo de Investigación

Hemogram a de sangre y PRP	Hemogram a de sangre y PRP	Hemogram a de sangre y PRP					
Tratamient o A - Sesión 1		Tratamient o B - Sesión 2		Tratamient o B - Sesión 3			
Hemogram a de sangre y PRP		Hemogram a de sangre y PRP		Hemogram a de sangre y PRP			
Monitoreo post-trat	Monitoreo post-trat	Monitoreo post-trat	Monitoreo post-trat	Monitoreo post-trat			
Resguardo de datos	Resguardo de datos	Resguardo de datos	Resguardo de datos	Resguardo de datos	Resguardo de datos	Resguardo de datos	
Refrig. PRP	Refrig. PRP	Refrig. PRP		Refrig. PRP			INTEC
Traslado Muestras	Traslado Muestras	Traslado Muestras		Traslado Muestras			Ruta Nacional 168
						Curación de Datos	FIUNER
						Análisis de Datos I	

Área (responsable): Bioingeniería IBB , Radiología Baxada, Laboratorio Baxada, Clínica Baxada, INTEC

5.5. VARIABLES DE SALIDA

5.5.1. Evaluación Clínica (0wk, 2wk, 4wk, 8wk, 12wk ,24wk, 48wk)

La evaluación clínica estará a cargo del médico tratante. Consistirá en un examen de rutina en base al cual el médico decidirá si el participante puede o no continuar con la sesión de tratamiento.

Protocolo de Investigación

5.5.2. Escalas subjetivas de dolor, rigidez y funcionalidad de la articulación (0wk, 2wk, 4wk, 8wk, 12wk, 24wk, 48wk)

Esta serie de cuestionarios serán completados por el paciente durante cada visita al Hospital.

5.5.2.1 Escala WOMAC

El WOMAC (*Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index*) es un cuestionario autoadministrado que incluye preguntas en tres categorías diferentes: dolor, rigidez y funcionalidad de la articulación del paciente. El cuestionario completo tiene una puntuación de 0 a 96, donde 96 corresponde al máximo dolor, rigidez y dificultad, mientras 0 es el máximo bienestar.

5.5.2.2 Escala LEFS

El LEFS (*Lower Extremity Functional Scale*) es un cuestionario autoadministrado, creado para evaluar el estado funcional en pacientes con una amplia variedad de condiciones musculoesqueléticas del miembro inferior. Consta de 20 ítems, donde cada uno es puntuado sobre una escala de 5 puntos (de 0 a 4). El puntaje total posible es de 0 a 80, siendo 80 el mejor nivel funcional.

5.5.3. Escalas de recuperación funcional objetiva (0wk, 2wk, 4wk, 8wk, 12wk, 24wk, 48wk)

5.5.3.1. Patrón de presión plantar y centro de presión (COP)

La medición del patrón de presión plantar y COP se realizará por medio de una plataforma de presión *foot-X AR-1* desarrollada en el Laboratorio de Prototipado de la FIUNER. El paciente se localizará en posición erguida o anatómica sobre la plataforma durante un periodo de tiempo en el cual la aplicación registrará los valores de presión. La medición será bipodal (ambos pies sobre la plataforma), por lo que se obtendrá tanto un COP integral de ambos pies, como un COP de cada pie de manera individual. Esta actividad estará dirigida por uno de los miembros del equipo de investigación.

Protocolo de Investigación

5.5.3.2. Test FTSTS ("Five Times Sit-to-Stand") y TUG ("Timed Up and Go")

Los test FTSTS y TUG son herramientas clínicas confiables y validadas que se utilizan como predictores de problemas de salud o discapacidad. El primero consiste, como sus siglas en inglés indican, la duración de sentarse y pararse cinco veces seguidas. El segundo es similar, solo que agrega una caminata a una distancia determinada. Si bien, estos indicadores utilizan como variable solamente la duración de la prueba, estas actividades serán grabadas con una cámara de video y, mediante técnicas de videografía, se realizará una detección automática de los segmentos articulares y su evolución a lo largo del tiempo para así extraer otros parámetros relevantes que puedan acompañar al resto de los indicadores en la evolución de los participantes.

5.5.3.3. Valoración de la fuerza isométrica máxima (FIM) de los grupos musculares extensores de la rodilla

La extensión de la rodilla se ha identificado como un objetivo preferente para detectar la debilidad muscular en diversos trastornos crónicos tales como la OA. En cada sesión, se realizará la medición de la FIM mediante un dispositivo diseñado e instrumentado en el IBB. Se le solicitará al participante ubicarse en posición de sedestación media sobre una camilla y ejercer la máxima fuerza posible de extensión de la rodilla, la cuál será sensada mediante el dispositivo conectado a una tobillera.

5.5.3.4. Medición de indicadores de composición corporal

Mediante la Balanza *Xiaomi Mi Body Composition Scale 2*, se realizará la medición de la masa del participante, así como su IMC, y porcentajes de masa muscular, grasa corporal, grasa visceral y agua corporal. Estas mediciones serán útiles tanto para el análisis al finalizar el estudio como para el seguimiento periódico de los profesionales médicos y la valoración clínica del participante.

5.5.3.5. Evaluación de la postura y dinámica biomecánica general del paciente

Mediante la disposición de cámaras en los planos frontal y sagital de los participantes, y en sincronía con las pruebas de la plataforma de presión y test del inciso 5.7.6.2., se

Protocolo de Investigación

analizará la evolución de los ángulos articulares del tren inferior de los participantes para así poder detectar indicios de vicios o “correcciones” patológicas de la marcha, varo o valgo en una o ambas rodillas, y otras variables de interés que aporten al cuadro integral del participante.

5.5.4. Imágenes radiográficas (0wk, 48wk)

Realización de una radiografía de rodilla al comienzo y al final del estudio, evaluando principalmente el grado de degeneración articular a partir de la escala de valoración Kellgren y Lawrence. La obtención estará a cargo del especialista radiólogo del Hospital y la valoración estará a cargo del médico tratante.

5.5.5. Efectos secundarios relacionados (Durante la ventana de tratamiento)

Se le consultará al paciente mediante comunicación telefónica su estado general (presencia de fiebre, dolor muscular, dolor en sitio de inyección, etc.) y la evolución de la articulación mediante los signos de Celso. Además, se le pedirá al participante que valore el grado de dolor mediante la escala VAS.

5.6. VARIABLES DE ENTRADA

5.6.1. Demográficas Básicas (0wk)

Se recopilará información mediante un formulario que permite extraer IMC, edad, sexo, educación, ocupación, estado civil, comorbilidades, alergias, sedentarismo, cirugías realizadas, sueño, medicación crónica diaria, y medios de transportes utilizados. El formulario estará cargado en la plataforma RedCap. En ocasión de la fecha de monitoreo, que se coordinará entre la finalización de las sesiones de tratamiento y los seis meses de seguimiento, se pactará un encuentro presencial o virtual (según comodidad, disponibilidad y/o capacidad del participante) para completar el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos “CFA-UP”, el cual es una versión adaptada del cuestionario de frecuencia alimentaria “FFQ” y validada para la población argentina [29]. El cuestionario consta de un total de 63 páginas y se utiliza para estimar

Protocolo de Investigación

la ingesta de nutrientes y alimentos del participante, un factor potencial de la respuesta de los mismos al tratamiento.

5.6.2. Biomarcadores bioquímicos y citológicos

5.6.2.1 En Sangre entera (En cada sesión de tratamiento).

Hemograma en contador coulter

Hemograma completo hecho en el laboratorio de La Baxada, con el propósito de asegurar que el paciente no sufra trombocitopenia, leucocitosis, o alguna afección que indique la exclusión del estudio. Además, el estudio será útil al momento de caracterizar posteriormente el producto terapéutico.

5.6.2.2 En PRP previo a la inyección (En cada sesión de tratamiento)

Hemograma en contador coulter

Hemograma completo hecho en el laboratorio de La Baxada con el propósito de caracterizar el preparado terapéutico de cada participante, debido a que el agregado del agente anticoagulante en la muestra de sangre del paciente afecta a la densidad celular del producto final.

Espectrometría de masas por método MALDI-TOF

Se obtendrá, del análisis del PRP de cada participante, una muestra que será analizada mediante un espectrómetro de masas MALDI-TOF, obteniendo un espectro representativo del perfil peptídico del mismo. Se realizará en R el procesamiento de los espectros y luego se ejecutarán algoritmos de clasificación supervisados y no supervisados, en búsqueda de biomarcadores que puedan orientar el diagnóstico y pronóstico de evolución del tratamiento.

6. POBLACIÓN

Protocolo de Investigación

6.1. SELECCIÓN DE PARTICIPANTES

6.1.1. Criterios de Inclusión

El criterio de inclusión comprende pacientes con osteoartritis:

- Mayores a 35 años de edad
- Con puntuación de la escala WOMAC mayor o igual a 24 puntos (Equivalente a obtener una puntuación de 1 en cada pregunta del cuestionario)

6.1.2. Causales de exclusión

Es motivo de exclusión del estudio:

- Haber sido sometido a una terapia de PRP en el último año.
- Tener diagnosticado artritis reumatoidea
- Tener una prótesis de rodilla
- Tener algún tipo de discrasia sanguínea, hipofibrinogenemia, síndrome de pool de depósito o alguna otra trombocitopatía.
- Hemograma previo al tratamiento con trombocitopenia (menos de 150.000 plaquetas por microlitro de sangre en hemograma)
- Hemograma previo al tratamiento con leucocitosis (más de 11.000 leucocitos por mm³ de sangre)
- Estar anticoagulado o tener diagnosticado algún tipo de coagulopatía
- Tener celulitis u otro tipo de infección superficial en el sitio de punción
- Portar alguna enfermedad infecciosa transmisible por vía sanguínea (VIH, VHB, VHC, sífilis)

6.1.3. Criterios de retiro de voluntarios

Dado el carácter voluntario de la participación en este estudio de investigación, todos los voluntarios podrán finalizar su participación en cualquier momento. Asimismo, si el investigador lo crea conveniente por motivos de salud o por el bien del estudio, los voluntarios podrán ser apartados durante cualquier etapa del mismo.

Protocolo de Investigación

Otros causales de retiro de voluntarios:

- Aparición de un Evento Adverso y/o Evento Adverso Serio que justifique, a criterio del Investigador, el retiro del voluntario del estudio.
- Falta de cumplimiento con los requisitos del protocolo. Violación o desviación relevante del protocolo.

6.2. TAMAÑO DE MUESTRA (n) Y JUSTIFICACIÓN

Para el cálculo del tamaño de muestra se realizó una búsqueda bibliográfica con el propósito de obtener valores representativos en la escala WOMAC de la población en estudio en las diferentes instancias del tratamiento. Una vez encontrados los tamaños de efecto de las terapias aplicadas en este trabajo, se realizó el cálculo de cantidad de participantes a partir de la estimación de dos muestras características (PRP-A y PRP-B) durante el tratamiento, con un nivel de significancia del 5%. Bajo estas condiciones, utilizando el software R, el número de participantes necesarios se definió en un total de 100, sin tener en cuenta deserciones u otros motivos que conlleven a los participantes a no completar el tratamiento. Las distintas etapas para este cálculo se detallan en el **Anexo II**. Para asegurar el poder del estudio se incorporarán un total de 110 voluntarios. La información referida al esquema incompleto de tratamiento de los participantes que abandonen el estudio será tenida en cuenta para el posterior análisis, como se detalla en el apartado 7.3.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.1. HIPÓTESIS DE ESTUDIO

- Hipótesis nula: No existe diferencia clínicamente significativa entre las dos modalidades de aplicación de PRP en relación a la disminución del dolor y mejora en la funcionalidad articular a partir de la escala WOMAC.

Protocolo de Investigación

- Hipótesis alternativa: Existe una diferencia clínicamente significativa entre las dos modalidades de aplicación de PRP en relación a la disminución del dolor y mejora en la funcionalidad articular a partir de la escala WOMAC.

7.2. MÉTODOS DESCRIPTIVOS Y PRUEBAS ESTADÍSTICAS

7.2.1. Para las escalas subjetivas de dolor, rigidez y funcionalidad de la articulación

Se evaluará la normalidad del conjunto de datos mediante análisis Q-Q, prueba de Shapiro-Wilk e inspección gráfica mediante histogramas. Posteriormente, los datos se analizarán aplicando un modelo lineal mixto sin ajuste, en donde los factores fijos serán el tiempo y el tipo de tratamiento, y los participantes se considerarán como factor aleatorio. Adicionalmente se evaluará la influencia del valor basal (pre tratamiento) como covariable del modelo. En caso de encontrar efectos principales o interacciones significativas, se realizarán pruebas post-hoc corregidas por comparaciones múltiples (e.g. la prueba de Tukey). Adicionalmente, se explorarán las diferencias entre los modelos sin ajuste y ajustados por covariables relevantes (edad, sexo, aptitud física, grado de OA radiológico, etc.).

7.2.2. Para las escalas de dolor objetivo y/o recuperación funcional objetiva.

Se evaluará la normalidad del conjunto de datos mediante análisis Q-Q, prueba de Shapiro-Wilk e inspección gráfica mediante histogramas. Posteriormente, los datos se analizarán mediante el mismo modelo lineal mixto sin ajuste utilizado para las escalas subjetivas del apartado 7.2.1.

El patrón de presión plantar, si bien será utilizado para el cálculo del índice COP, se analizará gráficamente a modo exploratorio para indagar, si es que existen, anormalidades (e. g. *pes planus*).

7.3. MANEJO DE DATOS FALTANTES, EXCLUÍDOS Y ESPURIOS

Protocolo de Investigación

En caso de existir datos inexistentes de participantes debido a un esquema incompleto del tratamiento por ausencia en una de la sesiones, se tendrán en valoración los datos recolectados durante las sesiones anteriores siempre y cuando el esquema esté completo hasta ese momento.

Mediante el software de administración de datos clínicos que usaremos (RedCap), solo se podrá enviar el formulario con la información de las mediciones realizadas al participante durante la sesión cuando todos los apartados a rellenar estén completos, asegurándonos un control sobre potenciales datos faltantes. Los datos espurios que se puedan detectar, como los outliers, serán excluidos dentro del conjunto de datos.

7.4. EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES EN EL ANÁLISIS

Como se adelantó en el apartado 7.3, aquellos participantes que se ausenten durante una de las sesiones podrán ser reubicados en la jornada de la semana siguiente. En caso de ausentarse nuevamente, serán excluidos en lo que resta del estudio, pudiendo utilizar los datos obtenidos hasta la última sesión que asistieron durante el tratamiento.

7.5. HERRAMIENTAS INFORMÁTICAS A UTILIZAR

- Para el procesamiento general de datos se utilizará el lenguaje R mediante el entorno *RStudio* y el lenguaje Python mediante el entorno *VisualStudio*.
- Para la extracción de la información obtenida por los sensores de la plataforma de presión se utilizará un software ad hoc diseñado en el instituto (IBB-CONICET).
- Para la extracción de parámetros biométricos de las grabaciones de video se utilizará una aplicación desarrollada en el instituto a partir del framework *Mediapipe*.
- Para el procesamiento de datos demográficos, anonimización y confidencialidad de datos se utilizará el software *RedCap*.

8. GESTIÓN Y CONFIDENCIALIDAD DE DATOS

Protocolo de Investigación

8.1. PLATAFORMA DE GESTIÓN DE DATOS

Se utilizará la plataforma de gestión de datos y encuestas REDCap (<https://projectredcap.org/>), una potente herramienta para la generación de formularios, ingresos de datos por parte de usuarios y elaboración de reportes utilizada para la gestión de datos de proyectos de investigación en un gran número de instituciones y países.

8.2. ANONIMIZACIÓN DE DATOS

8.2.1. Durante la recolección de datos

Al momento de la recolección de datos, dentro de la plataforma se procederá a la realización de dos bases de datos independientes. La primera será completada en la primera visita del paciente por el terapeuta responsable durante la jornada y contendrá el nombre y apellido del paciente con su número de documento y orden de llegada, asignando además una etiqueta alfanumérica aleatoria, (ej. AG126). Esta etiqueta será la única información para identificar al paciente en la segunda base de datos, la cual será la que contendrá el resto de la información referida a las mediciones y datos de estudio. Durante la manipulación de datos, el usuario responsable de rellenar la información solo tendrá acceso a su apartado correspondiente y la única información que dispondrá para verificar que se encuentra en el formulario correcto será la etiqueta de paciente.

8.2.2. Durante el análisis de datos

Durante el análisis de datos, la única identificación que tendrán disponible los responsables será la etiqueta alfanumérica, previniendo así la identificación de un individuo de manera inequívoca. Al momento de analizar y procesar la información, se optará por agrupar los registros individuales en datos tabulares (agrupados según rangos y categorías de interés) para así evitar la posible asociación de cuasi-identificadores para inferir la identidad de un registro. Se realizará además una generalización, tanto de los datos continuos (ej. edad) como categóricos (ej. ocupación). Para los atributos continuos se generarán intervalos de valores y para los atributos categóricos se crearán nuevas categorías que contengan a otras más específicas. Esta

Protocolo de Investigación

técnica de generalización logrará la anonimización del conjunto de datos disminuyendo el nivel de detalle de los valores de los atributos.

8.3. MANIPULACIÓN DE DATOS

8.3.1. Datos clínicos, demográficos y encuestas

Se confeccionarán en REDCap las encuestas de prueba de dolor subjetivo, así como el formulario que recabará la información demográfica básica. El paciente tendrá acceso a un ordenador durante la sesión al cual ingresará la información y la enviará una vez que esté completa.

8.3.2. Datos pruebas de dolor objetivable

Los valores arrojados por las mediciones hechas sobre el paciente se almacenarán en un formulario realizado en REDCap y será completado por el investigador responsable.

8.3.3. Datos de calidad del producto

8.3.3.1 Generados en laboratorio BXDA

El equipo del laboratorio de bioquímica recibirá las muestras biológicas rotuladas bajo el número de identificación del paciente y dispondrá de un apartado específico en la plataforma donde se rellenarán los distintos valores obtenidos en el estudio hematológico.

8.3.3.2 Generados en laboratorio IBB

Bajo condiciones de transporte y almacenamiento controladas (ver apartado 8.4), se realizará el traslado de muestras desde el hospital hacia el ultrafreezer del INTEC para los estudios de biomarcadores peptídicos. El traslado se realizará al final de cada jornada, recolectando las muestras de los pacientes de ese mismo día. El investigador dispondrá de un apartado específico donde completará la información obtenida en el análisis de cada muestra.

Protocolo de Investigación

8.4. TRAZABILIDAD DE MUESTRAS

Las muestras biológicas de plasma rico en plaquetas obtenidas durante el estudio serán trasladadas inicialmente al finalizar cada jornada hacia el ultrafreezer del INTEC en la ciudad de Santa Fe en un tiempo no mayor a 90 minutos mediante refrigeración de transporte, cumpliendo las guías sobre reglamentación relativa al transporte de sustancias infecciosas de la OMS, considerando a la muestra como un “producto biológico”. Para asegurar la identificación de cada muestra con su respectivo fichero en la plataforma, al momento del envío de las muestras se realizará una lista con los rótulos del pool de muestras, el cual deberá ser confirmado al momento de recepción por el laboratorio. Además, al comienzo de la jornada siguiente, el investigador se encargará de verificar que todos los ficheros de la jornada previa estén completados en su totalidad. Al finalizar todos los tratamientos, el pool de muestras completo se transportará bajo las mismas condiciones referidas anteriormente desde la ciudad de Santa Fe hacia la ciudad de Buenos Aires donde serán analizadas mediante la técnica MALDI-TOF en el instituto Malbrán.

8.5. CURACIÓN DE DATOS

Durante el desarrollo del estudio, se generará un backup periódicamente al finalizar cada cohorte de pacientes que hayan recibido la totalidad de las dosis y los estudios finales. Al momento de publicar los resultados, se brindará en un repositorio virtual la información procesada y posteriormente anonimizada utilizada durante el análisis, de acceso público.

9. EVENTOS ADVERSOS

9.1. DEFINICIONES

Un **Evento Adverso (EA)** es cualquier ocurrencia médica inesperada y no deseada que se presenta durante el tiempo de tratamiento con un medicamento u otra terapia. No tienen necesariamente una relación de causalidad con el tratamiento realizado o con el estudio clínico en ejecución.

Protocolo de Investigación

Una **Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)**, es toda aquella respuesta nociva, no deseada y no intencionada que se produce tras la administración de un fármaco en dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. La afirmación de que el evento clínico resulta de la administración de la droga implica que se sospecha algún grado de relación causal o al menos que tal relación no puede descartarse.

Es importante recalcar las diferencias entre una RAM y un EA, ya que no en todos los casos son lo mismo. En el caso de la RAM existe la sospecha de que el evento indeseable que ha tenido lugar ha sido causado por el medicamento (hipoglucemia tras la administración de insulina) mientras que en el EA no es necesario que haya una relación causal con los medicamentos administrados (por ejemplo, traumatismo por caída brusca de una persona que estaba tomando antihipertensivos).

Un **Evento Adverso Serio (EAS)** es cualquier reacción u ocurrencia médica desfavorable, a cualquier nivel de dosis de una medicación en estudio, que ocurre durante el tiempo en que el participante recibe la medicación en estudio o dentro de las dos (2) semanas posteriores a su discontinuación (Período de Seguimiento de Seguridad) que:

1. Resulta en muerte.
2. Involucra riesgo para la vida. Se refiere a un evento en el cual el participante estaba en riesgo de muerte en el momento de producirse el Evento. No se refiere a un Evento que hipotéticamente habría causado la muerte si hubiera sido más severo.
3. Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización.
4. Resulta en discapacidad o incapacidad significativa o persistente.
5. Es una anomalía o un defecto congénito.

Si se sospecha que el mismo presenta algún grado de relación causal con la administración del tratamiento, se lo puede considerar una **Reacción Adversa Medicamentosa Seria (RAMS)**.

9.2. REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

El registro de Eventos Adversos se iniciará a partir de la firma del CI y finalizará dos semanas luego de culminar la última sesión. El Investigador evaluará cada Evento

Protocolo de Investigación

Adverso según: su: intensidad, duración, acción tomada, relación de causalidad con la medicación en estudio y evolución:

9.2.1. Intensidad

1. Leve: conciencia de signos o síntomas, pero fácilmente tolerados.
2. Moderada: molestia suficiente para causar interferencia con la actividad usual.
3. Severa: incapacitante, con imposibilidad de trabajar o realizar actividad usual.

9.2.2. Duración

Registro del día y hora de comienzo y finalización. Si la duración fue menor que un día, se registrará la longitud de tiempo en las unidades correspondientes.

9.2.3. Acción tomada con el tratamiento

Registro de la acción tomada respecto al tratamiento en estudio, según:

1. Se continuó con el tratamiento en estudio.
2. Se postergó la participación del voluntario en el estudio.
3. Se suspendió temporalmente la participación del voluntario en el estudio.
4. Se suspendió definitivamente la participación del voluntario en el estudio.
5. El estudio fue suspendido por el Investigador.

9.2.4. Relación de causalidad con el tratamiento en estudio

1. Definitivamente relacionado con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración de la medicación en estudio es razonable.
- La experiencia adversa es más probablemente explicada por la medicación en estudio que por otra causa.
- La experiencia adversa muestra un patrón consistente con el conocimiento previo de la medicación en estudio o su clase de droga.

Protocolo de Investigación

2. Probablemente relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración de la medicación en estudio es razonable.
- La experiencia adversa es más probablemente explicada por la medicación en estudio que por otra causa.
- La experiencia adversa puede o no mostrar un patrón consistente con el conocimiento previo de la medicación en estudio o su clase de droga.

3. Posiblemente relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- La secuencia temporal entre el comienzo de la experiencia adversa y la administración de la medicación en estudio es razonable.
- La experiencia adversa podría haber sido ocasionada por otra causa con igual probabilidad.
- La experiencia adversa puede o no mostrar un patrón consistente con el conocimiento previo de la medicación en estudio o su clase de droga.

4. Probablemente no relacionada con el tratamiento en estudio:

- Hay evidencia de exposición.
- Existe otra causa más probable de la experiencia adversa.

5. Definitivamente no relacionada con el tratamiento en estudio:

- El voluntario no recibió la medicación en estudio.
- La secuencia temporal entre el inicio de la experiencia adversa y la administración de la medicación en estudio no es razonable.
- Existe otra causa obvia de la experiencia adversa.

Protocolo de Investigación

9.2.5. Evolución

1. Continua.
2. Recuperado con secuela.
3. Recuperado sin secuela.
4. Fallecido.
5. Desconocida.

Teniendo en cuenta esta evaluación, el Investigador deberá reportar el Evento Adverso en la Historia Clínica del participante y completar la hoja del formulario de datos clínicos correspondiente a eventos adversos. A su vez deberá reportarlo a los Comités de Ética intervinientes en los plazos que éstos lo establezcan, y a la Autoridad Sanitaria.

9.3. REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS SERIOS

Ante la aparición de EAS o RAMS, el Investigador deberá ser contactado inmediatamente por personal de la institución, por el participante o por el servicio de guardia de la institución. El investigador deberá informar el EAS o RAMS en la Historia Clínica y completar la hoja del Formulario de datos clínicos (FDC) correspondiente a Eventos Adversos y la de Eventos Adversos Serios. Además, deberá realizar un informe completo sobre el EAS siempre que ocurra, independientemente de la relación causal con la medicación en estudio. Dicho informe deberá enviarse al CEI en los plazos que éstos lo establezcan y a la Autoridad Sanitaria. La descripción del mismo debe ser lo suficientemente detallada como para permitir una completa evaluación médica del caso y la determinación de las causas posibles a posteriori. En caso de que la información sea inicialmente limitada, el investigador deberá enviar información adicional. El Investigador deberá hacer el seguimiento pertinente del EAS o RAMS, hasta su resolución, incluso aquel perteneciente a un Voluntaria retirado (discontinuado) del estudio.

10. ASPECTOS ÉTICOS

10.1. LINEAMIENTOS Y REVISIÓN

Protocolo de Investigación

Durante el transcurso del presente ensayo clínico se trabajará bajo los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus actualizaciones, preservando los derechos, la dignidad, la seguridad y el bienestar de los participantes en el estudio, a través, entre otras cosas, de la revisión del protocolo del estudio, el proceso de consentimiento informado y la idoneidad del equipo de investigación.

Antes de iniciar la investigación, este protocolo será evaluado y aprobado por un CEI. Para tal fin, se remitirá toda la documentación que el Comité de Ética solicite, incluyendo protocolo y enmiendas, documentos del consentimiento informado y enmiendas, otra información a ser suministrada a los potenciales participantes, método de incorporación de participantes, y toda otra información referida a los productos o procedimientos experimentales.

10.2. COBERTURA Y COMPENSACIÓN POR DAÑOS

La terapia de Plasma Rico en Plaquetas es de amplio conocimiento en la clínica, y en este estudio será aplicada por profesionales idóneos y capacitados. Sin embargo, pueden surgir inconvenientes y efectos secundarios productos del carácter invasivo de la técnica. Por lo tanto, ante cualquier daño o inconveniente surgido de la investigación durante las sesiones o fuera de ellas durante el lapso del estudio, la institución se hará cargo de la atención médica necesaria.

11. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

11.1. DOCUMENTACIÓN

11.1.1. Documentación fuente

Se considerará Documento Fuente para este estudio a la Historia Clínica, cuestionarios, información del participante de RedCap, perfil de presión plantar y COP, grabaciones, radiografías, planillas específicas del estudio, informes adicionales, notas del investigador y todo otro documento adjunto, cuando no formarán parte de la misma HC. Todo Documento Fuente físico debe estar firmado por personal responsable de la atención del participante, mientras que los medios virtuales deben disponer de un apartado del personal encargado durante la jornada. Ambos deben contener una fecha.

Protocolo de Investigación

Toda actualización y/o corrección de un documento fuente debe contener la fecha de la modificación y la firma de la persona que la realice.

El investigador deberá mantener la documentación del estudio en forma completa y exacta, en cumplimiento con las normas ICH-GCP actuales y todas las leyes, normas y reglamentaciones locales pertinentes que rigen para la conducción de un estudio clínico de investigación. La información contenida en la documentación fuente será manejada en forma confidencial y la identificación del participante no será revelada en ningún caso con la ayuda de los procesos de anonimización detallados en el apartado 8.2. La autoridad reguladora correspondiente tendrá acceso a estos Documentos Fuente, ya sea durante inspecciones o bien durante monitoreos periódicos.

11.1.2. Formulario de Datos Clínicos

El investigador registrará todos los datos de los participantes requeridos por el protocolo en el Formulario de Datos Clínicos (FDC). Todos los datos serán transcritos a partir de sus respectivos Documentos Fuente. Al finalizar el estudio, todos los datos recolectados en los FDC serán procesados por el responsable de la etapa estadística con el objeto de realizar el análisis estadístico respectivo. Luego de concluido el análisis, se almacenarán los FDC impresos y firmados en la institución.

11.1.3. Archivo de la documentación

La institución y el equipo de investigación garantizarán el almacenamiento y disponibilidad de la documentación del estudio tanto en formato electrónico como en papel durante 10 (diez) años a partir de la fecha de la última visita realizada al centro por un participante en el marco de su participación en el estudio clínico.

11.2. ENMIENDAS Y DESVÍOS

La **enmienda** es una descripción escrita de cambios o aclaraciones formales en el protocolo o el formulario del consentimiento informado. Los cambios en los beneficios esperados y riesgos previsibles o que puedan afectar la decisión del participante de continuar en el estudio requieren aprobación del CEI. Las enmiendas pueden ser **sustanciales**, cuando describen cambios en el diseño, población, procedimientos o

Protocolo de Investigación

producto en investigación, y requieren autorización del CEI; o **no sustanciales** o administrativas, cuando reflejan, por ejemplo, sólo cambios en los datos de contacto. Las Enmiendas Sustanciales deberán ser evaluadas y aprobadas por el Comité de Ética con antelación a su aplicación y notificadas al Investigador Principal, a menos que existiera la necesidad de implementarlas de inmediato para proteger la seguridad de los participantes. Las Enmiendas no sustanciales o administrativas, no requieren aprobación del CEI ni autorización de la Autoridad Sanitaria. El Investigador deberá informarlas a los comités de ética, a través del reporte final del estudio. El investigador deberá comunicar a los comités de ética los siguientes **desvíos** en el protocolo en el plazo que éste establezca:

- (a) Desvíos mayores que hayan afectado los derechos o la seguridad de los participantes
- (b) Desvíos menores reiterados a pesar de haberse advertido al investigador de su ocurrencia.

11.3. CONFIDENCIALIDAD DE DATOS Y PUBLICACIONES

El consentimiento informado y los datos registrados tendrán carácter confidencial. Los datos serán utilizados exclusivamente con fines de investigación y/o académicos. En el consentimiento informado se encontrará una cláusula donde se requerirá el permiso del participante para utilizar los datos que hayamos obtenido en seminarios, cursos o publicaciones científicas. En este aspecto, es importante recalcar que, aun cuando el participante acceda a que los mismos se publiquen, su nombre y datos personales se almacenarán codificados, quedando los participantes en el absoluto anonimato. Eventualmente, los datos podrán ser empleados por otros miembros del grupo de trabajo, pero siempre manteniendo el anonimato de todos los participantes.

12. BIBLIOGRAFÍA

- [1] S. L. James *et al.*, «Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017», *The Lancet*, vol. 392, n.º 10159, pp. 1789-1858, nov. 2018, doi:

Protocolo de Investigación

- 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [2] C. Tornero Tornero y L. E. Fernández Rodríguez, «PRP (Plasma Rico en Plaquetas) y células madre mesenquimales intraarticulares (IA) en Artrosis», *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 2021, doi: 10.20986/resed.2021.3858/2020.
- [3] P. Richette, «Generalidades sobre la artrosis: epidemiología y factores de riesgo», *EMC - Apar. Locomot.*, vol. 42, n.º 1, pp. 1-6, ene. 2009, doi: 10.1016/S1286-935X(09)70906-2.
- [4] Y. Zhang y J. M. Jordan, «Epidemiology of Osteoarthritis», *Clin. Geriatr. Med.*, vol. 26, n.º 3, pp. 355-369, ago. 2010, doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
- [5] A. Cui, H. Li, D. Wang, J. Zhong, Y. Chen, y H. Lu, «Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies», *EClinicalMedicine*, vol. 29-30, p. 100587, dic. 2020, doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
- [6] J. H. Jung, C. H. Bang, G. G. Song, C. Kim, J.-H. Kim, y S. J. Choi, «Knee osteoarthritis and menopausal hormone therapy in postmenopausal women: a nationwide cross-sectional study», *Menopause*, vol. 26, n.º 6, pp. 598-602, jun. 2019, doi: 10.1097/GME.0000000000001280.
- [7] V. Gouttebauge, H. Aoki, y G. M. M. J. Kerkhoffs, «Knee osteoarthritis in professional football is related to severe knee injury and knee surgery», *Inj. Epidemiol.*, vol. 5, n.º 1, p. 26, dic. 2018, doi: 10.1186/s40621-018-0157-8.
- [8] D. Primorac *et al.*, «Knee Osteoarthritis: A Review of Pathogenesis and State-Of-The-Art Non-Operative Therapeutic Considerations», *Genes*, vol. 11, n.º 8, p. 854, jul. 2020, doi: 10.3390/genes11080854.
- [9] R. F. Loeser, S. R. Goldring, C. R. Scanzello, y M. B. Goldring, «Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ», *Arthritis Rheum.*, vol. 64, n.º 6, pp. 1697-1707, jun. 2012, doi: 10.1002/art.34453.
- [10] S. R. Goldring y M. B. Goldring, «Changes in the osteochondral unit during osteoarthritis: structure, function and cartilage–bone crosstalk», *Nat. Rev. Rheumatol.*, vol. 12, n.º 11, pp. 632-644, nov. 2016, doi: 10.1038/nrrheum.2016.148.
- [11] J. B. Driban *et al.*, «Bone marrow lesions are associated with altered trabecular morphometry», *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 20, n.º 12, pp. 1519-1526, dic. 2012, doi: 10.1016/j.joca.2012.08.013.
- [12] K. Baker *et al.*, «Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n.º 10, pp. 1779-1783, oct. 2010, doi: 10.1136/ard.2009.121426.
- [13] B. J. E. de Lange-Brokaar *et al.*, «Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review», *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 20, n.º 12, pp. 1484-1499, dic. 2012, doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.
- [14] R. R. Bannuru *et al.*, «OARSI guidelines for the non-surgical management of knee,

Protocolo de Investigación

- hip, and polyarticular osteoarthritis», *Osteoarthritis Cartilage*, vol. 27, n.º 11, pp. 1578-1589, nov. 2019, doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- [15] J. M. Bjordal, A. E. Ljunggren, A. Klovning, y L. Slørdal, «Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials», *BMJ*, vol. 329, n.º 7478, p. 1317, dic. 2004, doi: 10.1136/bmj.38273.626655.63.
- [16] W. F. Harvey y D. J. Hunter, «The Role of Analgesics and Intra-Articular Injections in Disease Management», *Med. Clin. North Am.*, vol. 93, n.º 1, pp. 201-211, ene. 2009, doi: 10.1016/j.mcna.2008.07.010.
- [17] T. E. Foster, B. L. Puskas, B. R. Mandelbaum, M. B. Gerhardt, y S. A. Rodeo, «Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications», *Am. J. Sports Med.*, vol. 37, n.º 11, pp. 2259-2272, nov. 2009, doi: 10.1177/0363546509349921.
- [18] E. Kon *et al.*, «Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions», *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.*, vol. 18, n.º 4, pp. 472-479, abr. 2010, doi: 10.1007/s00167-009-0940-8.
- [19] J. W. Belk, M. J. Kraeutler, D. A. Houck, J. A. Goodrich, J. L. Dragoo, y E. C. McCarty, «Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials», *Am. J. Sports Med.*, vol. 49, n.º 1, pp. 249-260, ene. 2021, doi: 10.1177/0363546520909397.
- [20] G. Filardo, D. Previtalli, F. Napoli, C. Candrian, S. Zaffagnini, y A. Grassi, «PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials», *CARTILAGE*, vol. 13, n.º 1_suppl, pp. 364S-375S, dic. 2021, doi: 10.1177/1947603520931170.
- [21] K.-Y. Lin, C.-C. Yang, C.-J. Hsu, M.-L. Yeh, y J.-H. Renn, «Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial», *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.*, vol. 35, n.º 1, pp. 106-117, ene. 2019, doi: 10.1016/j.arthro.2018.06.035.
- [22] M. McLarnon y N. Heron, «Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis», *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 22, n.º 1, p. 550, dic. 2021, doi: 10.1186/s12891-021-04308-3.
- [23] F. Migliorini *et al.*, «Comparison between intra-articular infiltrations of placebo, steroids, hyaluronic and PRP for knee osteoarthritis: a Bayesian network meta-analysis», *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, vol. 141, n.º 9, pp. 1473-1490, sep. 2021, doi: 10.1007/s00402-020-03551-y.
- [24] I. Andia, L. Atilano, y N. Maffulli, «Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis», *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.*, vol. 13, p. 1759720X2110043, ene. 2021, doi:

Protocolo de Investigación

- 10.1177/1759720X211004336.
- [25] J. Chahla *et al.*, «A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature», *J. Bone Jt. Surg.*, vol. 99, n.º 20, pp. 1769-1779, oct. 2017, doi: 10.2106/JBJS.16.01374.
- [26] J. I. Kim, H. C. Bae, H. J. Park, M. C. Lee, y H. S. Han, «Effect of Storage Conditions and Activation on Growth Factor Concentration in Platelet-Rich Plasma», *J. Orthop. Res.*, vol. 38, n.º 4, pp. 777-784, abr. 2020, doi: 10.1002/jor.24520.
- [27] A. G. M. Perez, J. F. S. D. Lana, A. A. Rodrigues, A. C. M. Luzo, W. D. Belangero, y M. H. A. Santana, «Relevant Aspects of Centrifugation Step in the Preparation of Platelet-Rich Plasma», *ISRN Hematol.*, vol. 2014, pp. 1-8, mar. 2014, doi: 10.1155/2014/176060.
- [28] P. Sedgwick, «What are the four phases of clinical research trials?», *BMJ*, vol. 348, n.º jun06 1, pp. g3727-g3727, jun. 2014, doi: 10.1136/bmj.g3727.
- [29] L. Olmedo, M. F. Henning, S. M. García, y M. Pellon Maison, «Validación de un cuestionario de frecuencia alimentaria para estimar la ingesta de azúcares libres y alimentos ultraprocesados en población argentina: Validación de un cuestionario de frecuencia alimentaria para estimar la ingesta de azúcares libres y alimentos ultraprocesados en población argentina.», *Rev. Esp. Nutr. Humana Dietética*, vol. 26, n.º 2, pp. 137-146, jun. 2022, doi: 10.14306/renhyd.26.2.1565.
- [30] M.-J. Kim *et al.*, «Association of the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) with Muscle Strength in Community-Dwelling Elderly with Knee Osteoarthritis», *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 17, n.º 7, p. 2260, mar. 2020, doi: 10.3390/ijerph17072260.
- [31] D. Baron, C. Flin, J. Porterie, J. Despaux, y P. Vincent, «Hyaluronic Acid Single Intra-Articular Injection in Knee Osteoarthritis: A Multicenter Open Prospective Study (ART-ONE 75) with Placebo Post Hoc Comparison», *Curr. Ther. Res.*, vol. 88, pp. 35-46, 2018, doi: 10.1016/j.curtheres.2018.04.001.
- [32] H. Elik, B. Doğu, F. Yılmaz, F. A. Begoğlu, y B. Kuran, «The efficiency of platelet-rich plasma treatment in patients with knee osteoarthritis», *J. Back Musculoskeletal Rehabil.*, vol. 33, n.º 1, pp. 127-138, ene. 2020, doi: 10.3233/BMR-181374.
- [33] R. Murciano *et al.*, «Programa de rehabilitación en artrosis avanzada de rodilla», *Rev. Argent. Reumatol.*, p. 13.
- [34] S. Patel, M. S. Dhillon, S. Aggarwal, N. Marwaha, y A. Jain, «Treatment With Platelet-Rich Plasma Is More Effective Than Placebo for Knee Osteoarthritis: A Prospective, Double-Blind, Randomized Trial», *Am. J. Sports Med.*, vol. 41, n.º 2, pp. 356-364, feb. 2013, doi: 10.1177/0363546512471299.
- [35] M. Dório, R. M. R. Pereira, A. G. B. Luz, L. A. Deveza, R. M. de Oliveira, y R. Fuller, «Efficacy of platelet-rich plasma and plasma for symptomatic treatment of knee

Protocolo de Investigación

- osteoarthritis: a double-blinded placebo-controlled randomized clinical trial», *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 22, n.º 1, p. 822, dic. 2021, doi: 10.1186/s12891-021-04706-7.
- [36] M. S. Kim *et al.*, «The Minimal Clinically Important Difference (MCID) for the WOMAC and Factors Related to Achievement of the MCID After Medial Opening Wedge High Tibial Osteotomy for Knee Osteoarthritis», *Am. J. Sports Med.*, vol. 49, n.º 9, pp. 2406-2415, jul. 2021, doi: 10.1177/03635465211016853.
- [37] F. Angst, A. Aeschlimann, y G. Stucki, «Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities», *Arthritis Rheum.*, vol. 45, n.º 4, pp. 384-391, ago. 2001, doi: 10.1002/1529-0131(200108)45:4<384::AID-ART352>3.0.CO;2-0.
- [38] X. Chevalier *et al.*, «Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial», *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n.º 01, pp. 113-119, ene. 2010, doi: 10.1136/ard.2008.094623.
- [39] N. D. Clement, M. Bardgett, D. Weir, J. Holland, C. Gerrand, y D. J. Deehan, «What is the Minimum Clinically Important Difference for the WOMAC Index After TKA?», *Clin. Orthop.*, vol. 476, n.º 10, pp. 2005-2014, oct. 2018, doi: 10.1097/CORR.0000000000000444.

Protocolo de Investigación

ANEXO I

Información al participante y Consentimiento Informado

Efectividad del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) para la disminución objetiva del dolor y la recuperación funcional del miembro inferior en Osteoartritis de rodilla. Evaluación de alternativas metodológicas.

INFORMACIÓN PARA EL VOLUNTARIO DEL ESTUDIO

Usted ha sido invitado/a a participar de una investigación que se llevará a cabo en el Hospital de la Baxada Doctora Teresa Ratto, en el marco del Proyecto PUE del Instituto de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática (IBB - CONICET) denominado *"Efectividad del Plasma Rico en Plaquetas (PRP) para la disminución objetiva del dolor y la recuperación funcional del miembro inferior en Osteoartritis de rodilla. Evaluación de alternativas metodológicas"*. El protocolo de estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital y el Comité Independiente de Ética en Investigación Entre Ríos (CIEIER). Antes de decidir sobre su participación, consideramos importante que entienda los objetivos de este proyecto y lo que realizará si acepta participar. Por favor, tómese el tiempo para leer cuidadosamente este folleto. Lo invitamos además a preguntarnos todo lo necesario para clarificar cualquier duda que le surja. Desde ya le agradecemos el tiempo destinado a considerar su participación.

Derechos del Voluntario

Antes de tomar su decisión, Usted puede disponer de una copia de este consentimiento para poder meditar y discutir con sus familiares o personas más allegadas acerca de su participación en el estudio. Recuerde que puede revocar su participación en cualquier instancia del estudio. Su participación en este estudio es voluntaria y puede retirarse del mismo durante su desarrollo libremente y sin proporcionar ninguna explicación por ello ni sufrir perjuicio alguno. Asimismo, el Investigador Principal podrá interrumpir su participación en el estudio si considera que existen motivos suficientes para ello. Además, Usted será informado de manera oportuna si surgiera alguna información o modificación en la metodología de trabajo que pudiera ser relevante para

Protocolo de Investigación

su deseo de continuar en el estudio. Su negativa a participar o su abandono no le significarán ninguna pena ni pérdida de los beneficios de atención médica a los cuales tiene derecho (Ley 23661 del Sistema Nacional de Seguro de Salud).

Con la firma de este consentimiento informado Usted no renuncia a los derechos que posee de acuerdo con el Código Civil y Comercial de la Nación (artículo 1109) y las leyes argentinas (Ley 26.944 de Responsabilidad Estatal) en materia de responsabilidad civil por daños. Satisfaciendo los requerimientos legales vigentes, el investigador principal se responsabiliza de aquellos casos en los que se puedan producir efectos adversos serios relacionados con el tratamiento durante el Estudio. La institución, se hará responsable de los gastos médicos necesarios para la solución del problema causal.

En el estudio Usted podría tener un beneficio para su salud. Además se revisará su estado de salud mediante exámenes clínicos y análisis de laboratorio sin costo para Usted. Todos los exámenes, estudios y análisis que se le realizarán durante el estudio, así como la atención médica, medicación y todo aquello vinculado con el estudio no tendrá ningún costo para Usted.

Si desea mayor información concerniente a su participación en el Estudio, por favor contacte en cualquier momento al Investigador Principal, TEL: +54 911 3132-5656 e-mail: pablo.schierloh@uner.edu.ar . Si desea consultar sobre sus derechos como voluntario por favor contacte al Comité de Ética (CIEIER) TEL: +549 343 4463466 e-mail: contacto@ipientrerios.com

Introducción

La osteoartritis (OA), también llamada artrosis, es una enfermedad que afecta a las articulaciones móviles del cuerpo generando principalmente dolor articular, rigidez y alteraciones en la movilidad, entre otros síntomas, afectando a la calidad de vida de las personas. La OA es una enfermedad frecuente que afecta aproximadamente a 300 millones de personas en el mundo. Las articulaciones más afectadas son las de las manos, las caderas y las rodillas. Sin embargo, la OA de rodilla aumentó en los últimos años debido a ser una articulación de soporte predominante del peso corporal el cual es afectado por el aumento de personas con obesidad, una mayor esperanza de vida de la población, y otros factores de riesgo.

Protocolo de Investigación

Los métodos para abordar la OA incluyen técnicas quirúrgicas y no quirúrgicas. Dentro de estas últimas podemos encontrar los medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) en sus distintas modalidades y las inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico (IA-AH). Si bien los AINES disminuyen el dolor, también están relacionados con efectos adversos y no son recomendados para pacientes con problemas cardiovasculares. Por otra parte, las IA-AH continúan siendo un tratamiento incierto ya que la eficacia es variable entre los distintos preparados comerciales. Las inyecciones de Plasma rico en plaquetas (PRP) surgen como un tratamiento autólogo (utilizando sangre de uno mismo) emergente asociado a la liberación de distintas sustancias las cuales pueden modular el proceso inflamatorio y contribuir al mantenimiento de tejidos blandos como tendones y ligamentos.

En el tratamiento de OA, son numerosos los estudios con PRP que arrojan mejores resultados en comparación a los demás tratamientos. Sin embargo, la eficacia del PRP en el tratamiento de OA todavía cuenta con matices inexplorados en torno al procedimiento de la terapia y el desarrollo de herramientas para predecir qué tipo de pacientes son mejores receptivos a este tipo de tratamiento. A pesar de estos inconvenientes, el PRP se presenta como un tratamiento efectivo, autólogo y de bajo costo.

La mayoría de los estudios se enfocan en la evaluación de distintas modalidades de tratamiento de PRP sin un análisis comparativo. Pero en el ámbito clínico regional, como en el Hospital de La Baxada, la preparación del PRP se ve determinada por el equipamiento disponible en los centros de salud, así como la experiencia de los profesionales médicos que realizan la terapia. Por lo tanto, en este trabajo, tenemos la intención de evaluar dos modalidades de aplicación de PRP, y así poder identificar la modalidad óptima a partir de las variables de salida medidas. Ambos procedimientos se realizarán a partir de metodologías que posteriormente sean factibles en la clínica, apuntando hacia un tratamiento de acceso universal.

Propósito del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de dos esquemas de tratamiento con Plasma Rico en Plaquetas para la disminución objetiva del dolor y la recuperación

Protocolo de Investigación

funcional del miembro inferior en osteoartritis de rodilla, y así poder determinar cuál de ellos es más efectivo.

Criterios de inclusión y exclusión

Este protocolo de investigación comprenderá la participación de un número aproximado de 110 pacientes del Hospital de la Baxada Doctora Teresa Ratto, que cumplan los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Personas con osteoartritis mayores a 35 años de edad
- Con puntuación de la escala WOMAC mayor o igual a 24 puntos
- Voluntad y capacidad de comprender completamente el contenido y los alcances del experimento y cumplir con las instrucciones del mismo.
- Haber firmado el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Haber sido sometido a una terapia de PRP en el último año.
- Tener diagnosticado artritis reumatoidea
- Tener una prótesis de rodilla
- Tener algún tipo de discrasia sanguínea, hipofibrinogenemia, síndrome de pool de depósito o alguna otra trombocitopatía.
- Hemograma previo al tratamiento con trombocitopenia (menos de 150.000 plaquetas por microlitro de sangre en hemograma)
- Hemograma previo al tratamiento con leucocitosis (más de 11.000 leucocitos por mm³ de sangre)
- Estar anticoagulado o tener diagnosticado algún tipo de coagulopatía
- Tener celulitis u otro tipo de infección superficial en el sitio de punción
- Portar alguna enfermedad infecciosa transmisible por vía sanguínea (VIH, VHB, VHC, sífilis)

Duración del estudio

Protocolo de Investigación

La participación de Usted en el estudio abarca 4 u 8 semanas de tratamiento (según el grupo al cual sea asignado), para luego realizar un seguimiento de su evolución hasta los 12 meses de haber comenzado el tratamiento.

Descripción general de la metodología en estudio

Si decide participar, le solicitaremos que asista al Hospital de la Baxada “Doctora Teresa Ratto” para realizar el tratamiento un total de 3 sesiones durante 4 o 8 semanas, según el grupo de tratamiento. Antes de comenzar con el tratamiento, Usted será asignado por sorteo a uno de dos grupos posibles (G1 y G2). Según el grupo al que forme parte, las sesiones del tratamiento consistirán en tres inyecciones intra-articulares de PRP espaciadas semanalmente (G1); o espaciadas mensualmente (G2), preparadas a partir del procesamiento de la sangre extraída a Usted el día del tratamiento.

El PRP, como sus siglas lo indican, es un concentrado de plaquetas contenidas en plasma obtenido de su propia sangre luego de un procedimiento específico y controlado de centrifugación y extracción de componentes. El PRP es un tratamiento autólogo, es decir, un tratamiento médico en el cual los materiales utilizados se obtienen del propio individuo que recibirá el tratamiento. Esto tiene numerosas ventajas, principalmente en cuestiones de seguridad, compatibilidad y costos.

El día de la primera inyección intraarticular, Usted será entrevistado y sometido a una serie de pruebas físicas, ambos procedimientos necesarios para la valoración del dolor junto a la evaluación clínica general. Durante el día de inicio se le realizará una primera radiografía de control. A continuación, posterior a la valoración clínica a cargo del médico tratante, será anestesiado localmente para luego realizar el tratamiento. Durante las 72 hs sucesivas a la intervención, Usted será monitoreado vía telefónica. Según lo demande, se prescribirán analgésicos y medios físicos. En caso de ser administrados, se realizará un estricto seguimiento de su dosificación para así tener un control sobre esta variable. Luego, Usted será citado para recibir la 2º y 3º sesión del tratamiento respectivamente. En tal oportunidad se repetirán las entrevistas, las pruebas, la evaluación clínica y el dosaje de biomarcadores en el PPR administrado. Al sexto y doceavo mes se le realizarán las evaluaciones finales donde se repetirán todos los estudios. Además, al doceavo mes se sumará la obtención de una segunda radiografía.

Protocolo de Investigación

Lugar de trabajo

El proyecto se desarrollará en el Hospital de la Baxada “Doctora Teresa Ratto”, ubicado en la ciudad de Paraná (Entre Ríos), en los consultorios provistos por la Institución a fines de la realización de la investigación.

Seguridad y confidencialidad

El consentimiento informado y los datos registrados tendrán carácter CONFIDENCIAL de acuerdo a la Ley 25326 de Protección de Datos Personales. Los datos serán utilizados exclusivamente con fines de investigación y/o académicos. En el consentimiento informado encontrará una cláusula donde requerimos su permiso para utilizar los datos que hayamos obtenido en seminarios, cursos o publicaciones científicas. En este aspecto, queremos dejar en claro que, aun cuando acceda a que los mismos se publiquen, su nombre y datos personales se almacenarán codificados, quedando los participantes en el absoluto ANONIMATO. Eventualmente, los datos podrán ser empleados por otros miembros del grupo de trabajo, pero siempre manteniendo el anonimato de todos los participantes.

Efectos colaterales y molestias que puede sufrir

Para su protección, las extracciones de sangre se realizarán en condiciones de asepsia empleando material descartable y estarán a cargo de personal idóneo. Ocasionalmente puede desarrollarse un hematoma (o moretón) en el sitio de la punción y, menos frecuentemente, puede existir dolor venoso, sangrado en el sitio de extracción, hemartrosis o síncope vasovagal (desmayos). Excepcionalmente se han descrito infecciones localizadas o formación de coágulos. En los diferentes ensayos clínicos en los que se ha investigado la seguridad y la eficacia clínica del tratamiento con PRP no se han observado complicaciones o efectos adversos mayores.

Todos los exámenes, estudios y análisis que se le realizarán, como así también sus consultas, la medicación, atención médica y todo aquello vinculado con el Estudio así como de efectos colaterales producto del mismo, no tendrá ningún costo para Usted.

Protocolo de Investigación

Todos los honorarios de los investigadores, médicos, profesionales, técnicos y procedimientos son financiados por el IBB-CONICET y el Hospital de la Baxada.

Beneficios derivados de la participación en el estudio

Es posible que Usted perciba una mejora en su bienestar producto del tratamiento, en relación al dolor en la articulación y la movilidad. Usted no percibirá ningún beneficio económico a partir de la participación en este estudio, y es posible que los resultados y el alcance de este proyecto no tengan impacto directo para Ud. La información obtenida a partir de su participación contribuirá a la elaboración de una base de conocimiento en el campo del estudio del tratamiento de osteoartritis con PRP.

Responsables del estudio, equipo de trabajo e información de contacto

Investigador Principal:

Schierloh Luis Pablo, Dr. Licenciado en Ciencias Biológicas. Investigador Adjunto (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: pablo.schierloh@uner.edu.ar

Equipo de trabajo:

Arévalo Diego, Bioingeniero. Becario Doctoral (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: diego.arevalo@uner.edu.ar

Biurrún Manresa José, Dr. Bioingeniero. Investigador Adjunto (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: jose.biurrun@uner.edu.ar

Benedetti Luciano, Médico especialista en medicina física y rehabilitación y medicina del deporte. (Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto"). E-mail: lucianoebenedetti@gmail.com

Caballo Analía, Médica especialista en Medicina General y Familiar. (Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto"). E-mail: analiavc84@gmail.com



Instituto de Investigación y
Desarrollo en Bioingeniería y
Bioinformática - CONICET

Hospital de la Baxada
Doctora Teresa Ratto

Protocolo de Investigación

Cáceres Carolina, Bioquímica. (Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto"). E-mail: caceres_carolina_a@hotmail.com

Mayrata Leandro, Bioingeniero. Becario Doctoral (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: leandro.mayrata@uner.edu.ar

Mista Christian, Dr. Bioingeniero. Investigador Asistente (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: cmista@ingenieria.uner.edu.ar

Mista Christian, Dr. Bioingeniero. Investigador Asistente (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: cmista@ingenieria.uner.edu.ar

Pastre Ricardo, Médico especialista en Medicina General y Familiar. (Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto"). E-mail: ricardopastre1@gmail.com

Urteaga Facundo, Bioingeniero. Becario Doctoral (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - IBB). E-mail: facundo.urteaga@uner.edu.ar

Velazquez Maximiliano, Médico especialista en Clínica Médica. (Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto"). E-mail: maxi.velazquez@hotmail.com

Protocolo de Investigación

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ en pleno uso de mis facultades mentales, después de que el uno de los Investigadores del equipo de trabajo me ha informado oralmente y luego de haber leído las hojas de información para el voluntario, que obran en mi poder, sobre la naturaleza y forma de realización del estudio clínico arriba mencionado, **acepto participar** en el mismo, dejando establecido que:

1. Confirmando que he leído y entendido la información del estudio que obra adjunta al presente y he tenido oportunidad de hacer preguntas al investigador abajo firmante y evacuar mis dudas.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y gratuita y sé que puedo retirar el presente consentimiento en cualquier momento, sin mediar justificación.
3. Entiendo que los datos registrados tendrán carácter CONFIDENCIAL de acuerdo a la Ley 25.326 de Protección de Datos Personales, y pueden ser vistos y utilizados por los miembros del Instituto de Investigación y Desarrollo en Bioingeniería y Bioinformática, el Hospital de La Baxada "Doctora Teresa Ratto" y por quienes este grupo crea conveniente. Y doy mi permiso para que así suceda.
4. Entiendo que todos los datos registrados podrán ser utilizados sólo con fines académicos y de investigación (publicaciones, seminarios y/o clases), y podrán ser almacenados durante al menos 10 años después de finalizar este estudio.
5. Declaro que soy competente para decidir sobre mi participación, y que estoy de acuerdo con participar en este estudio.
6. Los resultados de este estudio podrán ser publicados sin revelar mi nombre o identidad. Entiendo que los mismos permanecerán de forma confidencial, a menos que mi identidad sea solicitada por ley.

Protocolo de Investigación

7. Confirmando que he leído y entendido los posibles beneficios y riesgos tanto personales como de terceras personas que justifican este estudio que desde el punto de vista ético y científico se ajusta a lo prescripto en las Declaración de Helsinki 1964 y sus actualizaciones.

8. Entiendo que la firma del consentimiento informado no significa la pérdida de los derechos que legalmente me corresponden de acuerdo con el Código Civil y Comercial de la Nación (artículo 1109) y las leyes argentinas (Ley 26.944 de Responsabilidad Estatal) en materia de responsabilidad civil por daños .

10. Autorizo que se les permita el acceso directo a monitores, auditores, al CRI/CIE y a las autoridades regulatorias a mis registros médicos originales para verificación de los procedimientos y/o datos del estudio clínico, sin violar la confidencialidad del voluntario hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables y que, al firmar el consentimiento informado escrito, estoy autorizando a dicho acceso.

11. Entiendo que se me informó que los procedimientos a realizar no me insumirán costo alguno.

12. Entiendo que recibiré una copia firmada del presente consentimiento.

Firma del Voluntario

Aclaración

Lugar y Fecha

Firma del Investigador

Aclaración

Lugar y Fecha

Protocolo de Investigación

ANEXO II

Cálculo del tamaño de muestra del estudio

1. Introducción

Para la obtención del tamaño de muestra, el cálculo se dividió en dos etapas. Inicialmente, se realizó una búsqueda bibliográfica para obtener valores representativos de la población de osteoartritis (OA) analizada en este estudio en la escala WOMAC para las diferentes instancias del estudio (pre tratamiento y post tratamiento PRP). Habiendo obtenido una estimación de las características de la población de los dos tratamientos a comparar, se procedió con el cálculo de la cantidad de participantes apoyándonos en herramientas estadísticas. A continuación se detallan estas etapas.

2. Cálculo de tamaños de efecto

2.1. Valores basales característicos de la población con OA en la escala WOMAC

Inicialmente, para poder obtener un valor medio y varianza muestral fidedignos que se asemejen lo mejor posible a los valores de escala WOMAC de la población con osteoartritis en estudio, se realizó una búsqueda de artículos que brinden información de valores WOMAC acerca de sus participantes previo a cualquiera sea el tipo de tratamiento de estudio. Dentro de los criterios de elegibilidad, se consideraron requisitos de inclusión similares a los de este proyecto, principalmente en cuanto a edad y grado de OA. Del relevamiento surgieron un total de 7 artículos[21], [30], [31], [32], [33], [34], [35], de los cuáles se detalla la información más relevante en la Tabla 1.

Estudio(año)	Orígen	Participantes (n)	WOMAC [μ (SD)]	Características Población	Grado de OA
Kim et al(2020)	Corea del Sur	631	15.9(17.2)	Trabajadores rurales. + 60 años.	K-L < 2
		259	27.6(19.3)		K-L \geq 2
Baron et	Francia	218	44.4(16.5)	En promedio	K-L 1 a 3

Protocolo de Investigación

al(2018)				60 años	
Elik et al (2019)	Turquía	30	56.4(18.71)	50 - 75 años	K-L 1 a 3
		27	57.04(15.12)		
* Lin et al(2019)	Taiwan	31	47.19(18.14)	45 - 75 años	AH 1 a 3
		29	47.33(18.06)		
		27	51.44(16.92)		
Murciano et al (2009)	Argentina	34	46(19)	Mujeres +55 años	K-L >= 3
		35	65(22)		
		36	54(19)		
		21	66(30)		
Dorio et al (2021)	Brasil	20	52.9(15.5)	45 - 80 años	K-L 2 o 3
		21	46.7(14.3)		
		21	52.3(15.9)		
Patel et al (2013)	India	27	49.56(17.83)	34 - 80 años	AH 1 o 2
		25	53.20(16.18)		
		23	45.54(17.29)		

*Tabla 1: Resumen del relevamiento de estudios para el cálculo de los valores de WOMAC en pacientes con OA, donde SD: Desvío estándar, K-L: Escala Kellgren and Lawrence, AH: Escala Ahlback. En rojo, aspectos que motivaron a excluir los estudios del cálculo final. * Los valores del estudio de Lin et al fueron considerados con un WOMAC "invertido" (tomando 0 como el máximo dolor, rigidez y menor funcionalidad de la articulación), por lo que los datos fueron convertidos a la escala que utilizan el resto de los estudios.*

En la tabla se puede observar que la mayoría de los estudios comprenden varios grupos de pacientes, debido a que fueron previamente segmentados en diferentes grupos de

Protocolo de Investigación

tratamiento y control. Éstos se incluyeron siempre y cuando sean calculados a partir de mediciones realizadas previas a cualquier tipo de tratamiento.

Del relevamiento fue descartado el estudio de *Kim et al.* a partir de inconsistencias detectadas en los valores de WOMAC obtenidos y por realizar los estudios en base a una población rural, pudiéndose generar un sesgo en los valores promedios ya que este tipo de población, debido al tipo de trabajos físicos que realizan, podrían tener una percepción del dolor diferente al promedio de la población. Por otra parte, fue excluido el estudio de *Murciano et al.* ya que sólo participaron mujeres con un diagnóstico de OA de K-L mayor o igual a 3.

Una vez seleccionados los estudios restantes, se realizó el cálculo de la media y la varianza ponderada de un conjunto de muestras utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\mu_{pond\ 1:n} = \frac{1}{\Omega_{1:n}} \sum_{i=1}^n N_i \mu_i$$

$$\sigma_{pond\ 1:n}^2 = \frac{1}{\Omega_{1:n}} \left[\sum_{i=1}^n N_i (\sigma_i^2 + \mu_i^2) \right] - \mu_{pond\ 1:n}^2$$

donde:

$\mu_{1:n}$: Media ponderada para un conjunto de n estudios

$\sigma_{1:n}^2$: Varianza ponderada para un conjunto de n estudios

N_i : Cantidad de muestras del i estudio

$\Omega_{1:n}$: Sumatoria total de los N_i de los n estudios

μ_i : Valoración WOMAC media del i estudio

Se realizó un script en el software estadístico libre R, obteniéndose los siguientes valores:

Protocolo de Investigación

$$\mu_{pond\ 1:n} = 48,07$$

$$\sigma^2_{pond\ 1:n} = 299 \Rightarrow SD_{pond\ 1:n} = 17,29$$

Estimamos así, que la población de pacientes con OA tendrá una puntuación WOMAC basal de 48,07 con un desvío estándar de 17,29. A partir de las características de los estudios, en referencia a variables demográficas y de grado de OA, podemos decir que estos valores aproximados están sujetos a una población con las siguientes características: Pacientes del sexo masculino y femenino, con una edad comprendida entre 40 y 75 años, con un grado de OA mayor o igual a 1 en la escala radiológica de K-L.

2.2 Tamaño de efecto del tratamiento con PRP frente a placebo en la escala WOMAC

Para el cálculo del tamaño de efecto de los diferentes tratamientos, se realizó un nuevo relevamiento de estudios que figura en la Tabla 2, teniendo prioridad los estudios ya utilizados en el apartado 7.3.1 que dispongan de información post-tratamiento[19], [21], [32], [35]. Los tamaños de efecto están expresados en valores porcentuales.

Estudio(año)	Orígen	Participantes (n)	Tratamiento	Mejora porcentual (%)	Intervalo de tiempo (meses)
Belk et al.(2021)	Meta-análisis	811	PRP	44,7	6-12-18-24
Elik et al.(2020)	Turquía	30	PRP	55,9	6
		27	Placebo	25,7	
*Lin et al.(2019)	Taiwan	31	PRP	20	6
		27	Placebo	2,2	
Dorio et al.	Brasil	20	PRP	38,2	6

Protocolo de Investigación

(2021)		21	Placebo	39,6	
--------	--	----	---------	------	--

*Tabla 2: Relevamiento de estudios que analizan la evolución de tratamientos con PRP y placebo. *En el estudio de Lin et al. se descartó la mejora porcentual de PRP ya que el estudio está incluido dentro del meta análisis de Belk et al.*

Para el cálculo de las mejoras porcentuales, tanto para PRP como para el placebo, se utilizó una fórmula similar a la de la media ponderada por el número de participantes en el estudio, pero teniendo en cuenta valores porcentuales, como se detalla a continuación:

$$MP_{pond\ 1:n} = \frac{1}{\Omega_{1;n}} \sum_{i=1}^n N_i MP_i$$

donde:

$MP_{pond\ 1:n}$: Media Porcentual Ponderada para un conjunto de n estudios

N_i : Cantidad de muestras del i estudio

$\Omega_{1;n}$: Sumatoria total de los N_i de los n estudios

MP_i : Mejora Porcentual reportada del i estudio

Siguiendo la misma modalidad, mediante un script de R, reemplazando los valores utilizando las muestras de PRP y placebo en los estudios se obtienen los siguientes valores:

$$MPP_{PRP} = 44,9 \%$$

$$MPP_{placebo} = 21,1 \%$$

Estos números indican que, partiendo de valores de WOMAC basales en pacientes con OA, luego de 6 meses se estima una mejora del 44,9% al ser tratados con PRP, de los cuáles un 21,1% es un efecto placebo de realizar el tratamiento.

Protocolo de Investigación

2.3 Estimación de la mejora producto del tratamiento con PRP.

Una vez realizadas las estimaciones, se procede a transformar la mejora porcentual en valores en escala WOMAC, partiendo del valor estimado poblacional calculado en el apartado 2.1. Los cálculos hasta aquí hechos concluyen en la Tabla 5.

Instancia del estudio	Mejora porcentual estimada	Reducción de puntuación en escala WOMAC	Puntuación acumulada en escala WOMAC
Muestra basal, pacientes con OA	-	-	48.07
post tratamiento PRP	44,9%	21.58	$48.07 - 21.58 = 26.49$

Tabla 5: Resumen de la estimación porcentual y en valores de escala WOMAC para el tratamiento de PRP.

2.4 Consideraciones respecto a los cálculos.

Estimada la mejora producto de un tratamiento con PRP, es importante destacar las suposiciones y consideraciones establecidas durante el proceso. En primera instancia las estimaciones a las que hemos llegado, debido a los datos de los estudios que utilizamos, representan a una población con las siguientes características:

- Población de mujeres y hombres entre 45 y 85 años
- Grado de OA evidenciado mediante radiografía mayor o igual a 1 en la escala Kellgren and Lawrence. Uno de los estudios utilizó como criterio la escala Ahlback. Si bien esta escala es distinta, a mayor grado mayor compromiso en la articulación, por lo que incluimos el estudio ya que su criterio de inclusión eran grados similares a la escala K-L.

Por otra parte, durante el desarrollo del apartado, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones y suposiciones:

Protocolo de Investigación

- Asumimos que los valores de escala WOMAC en la población con OA tienen una distribución normal, de la misma manera que se interpreta en los estudios.
- Si bien la metodología de preparación y aplicación del PRP en los estudios varían, no difieren en gran medida de la metodología a utilizar en este trabajo. En general la variabilidad existe en la cantidad de centrifugaciones (1 o 2), tiempos y RPM.
- El seguimiento de los trabajos analizados varía entre 3 y 12 meses. En general se intentaron considerar estudios con un seguimiento de 6 meses, al igual que nuestro trabajo. A pesar de esta variabilidad, la mayoría de los estudios reportan la mayor tasa de mejora en los primeros 3 meses, siguiendo un comportamiento prácticamente constante a lo largo de los meses siguientes, lo cual respalda la inclusión de resultados de estudios de mayor tiempo de seguimiento.

A partir de estas consideraciones y suposiciones, consecuentemente existe una variabilidad que genera un sesgo en todos los cálculos realizados hasta el momento, sin tener en cuenta otro tipo de sesgos propios de los estudios que se utilizaron, como el sesgo de publicación o falencias en los diseños experimentales que pueden escapar al contenido de los artículos. En síntesis, existe una probabilidad (que no es baja) de que estemos sobreestimando el tamaño de efecto de la terapia en estudio. Debido a esto, como alternativa se podría proponer una reducción del tamaño de efecto calculado mediante un coeficiente, pero nos encontramos frente al problema de encontrar criterios para cuantificar y darle un valor a este coeficiente. Lo que nosotros necesitamos es disponer de dos poblaciones comparativas a los 6 meses de tratamiento que representen dos modalidades diferentes de PRP donde, a priori, no sabemos cuál tendría un mejor desempeño que la otra.

Una alternativa, que se propone en este trabajo, es la de situarnos en el valor estimado de mejora a los 6 meses y definir una mínima diferencia clínicamente significativa (MCID, por sus siglas en inglés) que sea la diferencia entre ambos tratamientos en ese instante. Bajo esta metodología, nos estaríamos asegurando que el resultado encontrado entre muestras de estas poblaciones pueda indicar un hallazgo clínicamente relevante a partir de los test estadísticos realizados posteriormente (La significancia estadística nos estaría discriminando si podemos asumir una diferencia clínica relevante entre ambos tratamientos o no). Para esto, es necesario realizar una

Protocolo de Investigación

búsqueda bibliográfica donde se determine el MCID para estos tipos de tratamiento en la escala WOMAC.

2.6 Mínima diferencia clínicamente significativa en escala WOMAC y elección final del tamaño de efecto.

Utilizando la misma metodología con la que venimos trabajando, se realizó una búsqueda de estudios que discutan y analicen la mínima diferencia clínicamente significativa para la escala WOMAC, idealmente para pacientes con OA. El MCID se podría definir como el cambio más pequeño en la variable de salida del estudio con el cual el paciente identificaría que el tratamiento fue beneficioso[36]. Es importante entender que el MCID no caracteriza solamente una métrica, sino que la patología y el tratamiento son importantes al momento de contextualizar esta mejora clínica. Por ejemplo, si evaluamos la MCID de la escala WOMAC para OA de rodilla, no es lo mismo considerar como tratamiento técnicas de fisioterapia y kinesiología, que considerar un tratamiento sumamente invasivo como la colocación de una prótesis de rodilla. El MCID será mayor para este último caso, ya que una intervención de esas magnitudes debe ser justificada mediante una mejora sustancial en la vida del paciente.

En el estudio de Angst et al. se evaluaron pacientes con OA de rodilla y hombro que efectuaron trabajos de rehabilitación efectuando terapias de actividad física evitando el uso de corticoides. Mediante el método de transición se concluyó que mejoras a partir del 12% de la línea de base de la escala pueden considerarse como MCID [37]. Chevalier et al. reportan en un estudio en el que evalúan el tratamiento con hilano GF20 en pacientes con OA, que el umbral de mejora clínicamente significativa del WOMAC se encuentra entre 12-18% [38]. En el trabajo de Clement et al. se calculó el MCID en pacientes con artroplastia total de rodilla con un seguimiento de un año post-intervención. El resultado fue de 10 puntos en la escala WOMAC [39]. Por último, Kim et al. evalúan el MCID en pacientes con OA a los que se le realizó una osteotomía tibial arrojando un valor de WOMAC de 16.1 puntos [36]. En la Tabla 5 se presentan los MCID encontrados acompañados del tamaño de efecto calculado anteriormente.

Estudio	Patología	Tratamiento	MCID WOMAC	MCID porcentual
Angst et al.	OA	Kinesiología	5.77	12%

Protocolo de Investigación

Chevalier et al.	OA	Hilano GF 20	5.77 - 8.65	12 - 18%
Clement et al.	OA	Artroplastia	10	20.8%
Kim et al.	OA	Osteotomía	16.1	33.5%
Calculado	OA	AC	13.94	29.0%

Tabla 6: Valores de MCID de los estudios encontrados. En la última fila, los valores estimados de tamaño de efecto del tratamiento de Artrocentesis. En azul: valores faltantes en los estudios pero calculados a partir de la media de 48.07 estimada en este trabajo.

Para la elección final, se decidió considerar aproximarse a los valores arrojados por el estudio de Chevalier et al. debido a que el tratamiento del mismo es el que más se asemeja a nuestra terapia en estudio, en términos de invasividad y mecanismo de acción. Procesos como la artroplastia o la osteotomía tienen un grado de invasividad mayor, por lo que se esperan mayores MCID, mientras que en el estudio de Angst et al. ocurre lo contrario.

3. Cálculo de participantes necesarios

Para finalizar con la primera etapa de estimación de poblaciones, nos situamos entonces a los 6 meses de iniciado el tratamiento de PRP y diferenciamos la mejora de ambos tratamientos restando el MCID/2 a uno y sumando el MCID/2 a otro, generando una diferencia real de 1 MCID entre ambos. Se puede remitir a la Tabla 7 y Figura 2 para aportar claridad a las estimaciones y análisis hechos. Con muestras extraídas de estas poblaciones simuladas se calculará la cantidad de participantes necesarios en el estudio.

Título	Abreviatura	Cálculo	WOMAC	tiempo (meses)
Basal	w0	Bibliografía	48.07	0
Mejora estimada	red6	Bibliografía	21.58	6

Protocolo de Investigación

Total 6 meses	w6	w0 - red6	26.49	6
MCID	mcid	Bibliografía - 18% del Basal	8.65	-
Total 6 meses Grupo 1	w6g1	w6 + (micd/2)	30.81	6
Total 6 meses Grupo 2	w6g2	w6 - (micd/2)	22.16	6

Tabla 7: Puntuación WOMAC estimada para ambos grupos de tratamiento pre y post tratamiento.

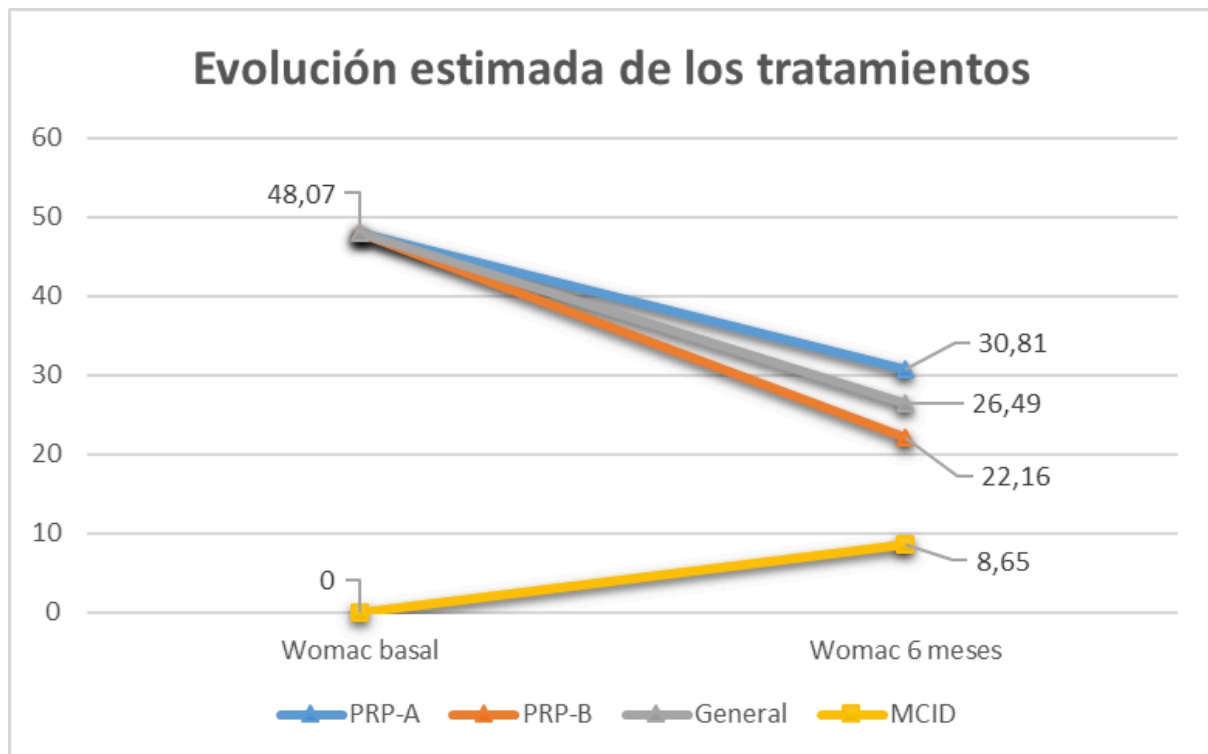


Figura 1: Representación de la evolución estimada de los valores WOMAC de cada tratamiento.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el lenguaje R mediante el IDE RStudio. Debido a las características del estudio y de los datos que se pretenden obtener, se optó

Protocolo de Investigación

por implementar un modelo lineal mixto de efectos fijos y aleatorios, considerando la interacción del tiempo y tipo de tratamiento como efecto fijo y al participante como efecto aleatorio. Para este propósito, se simularon muestras teóricas para los distintos tratamientos y lapsos de tiempo utilizando de referencia los valores obtenidos de la población en la búsqueda bibliográfica. En la Figura 2 se puede observar una simulación típica de estas muestras.

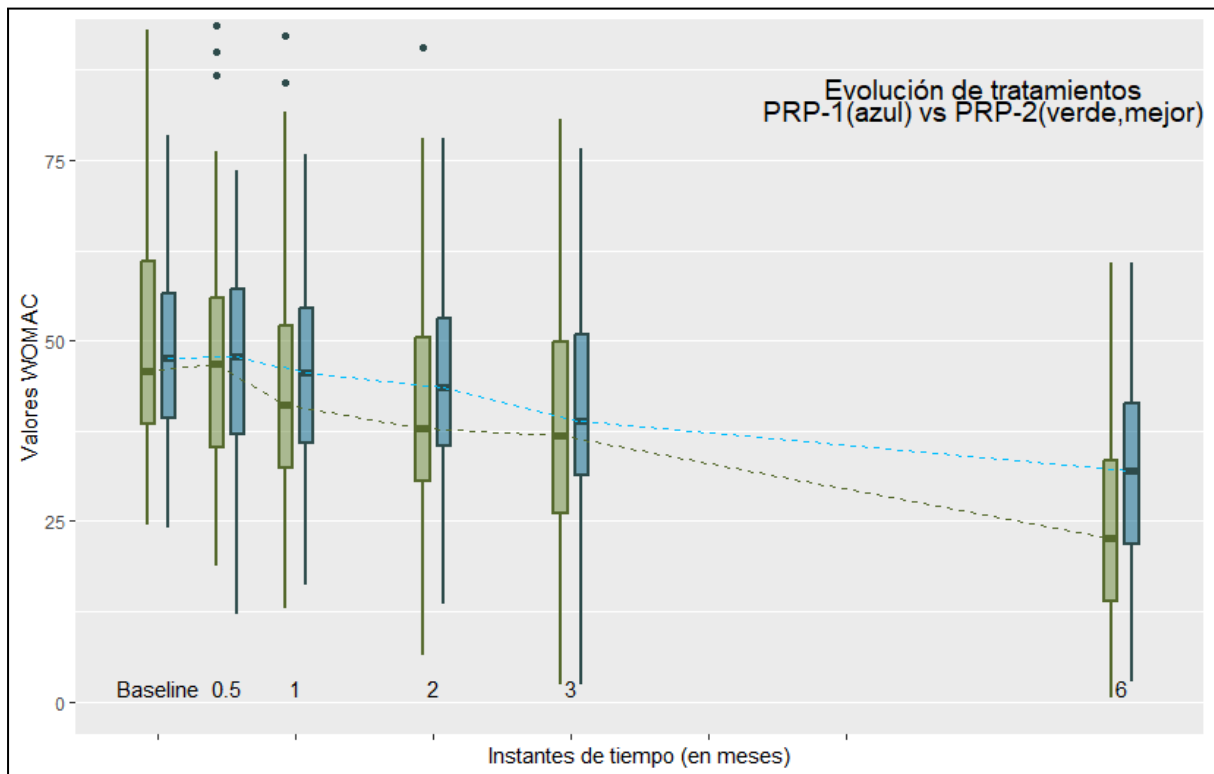
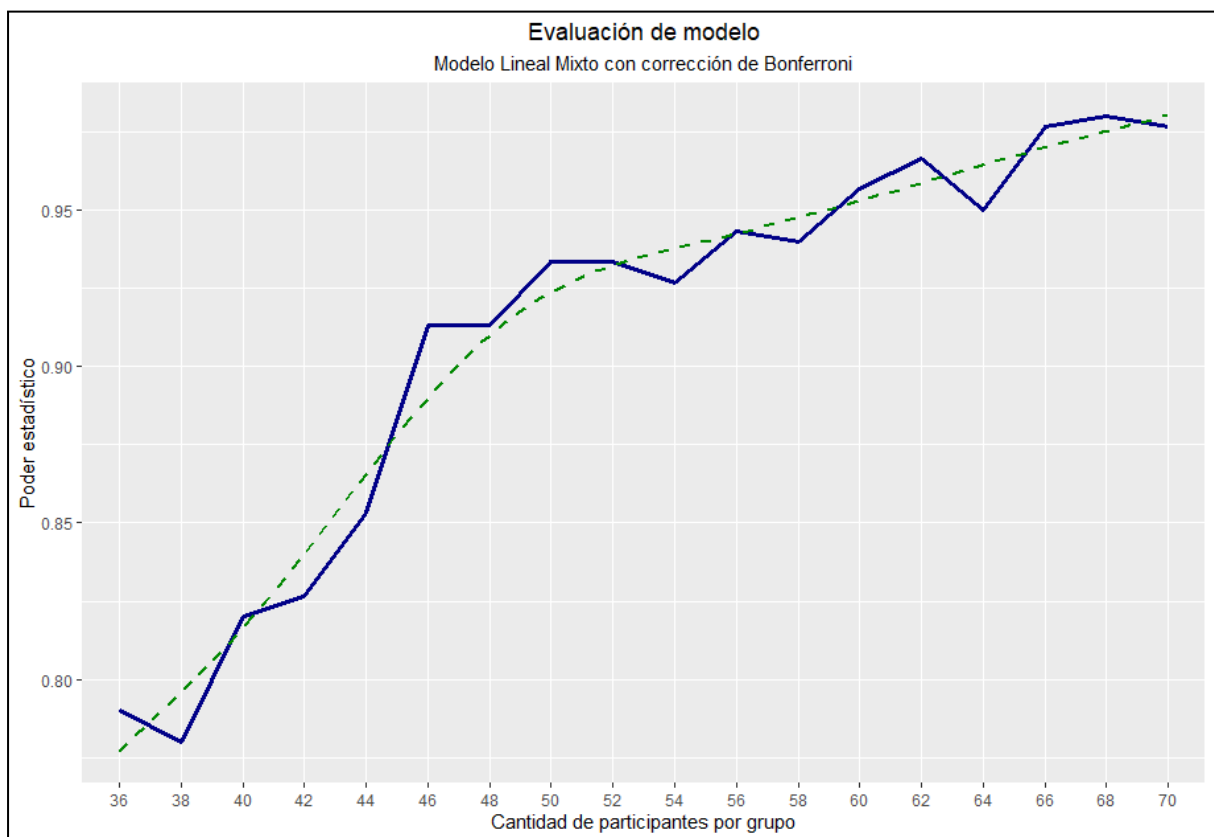


Figura 2: Diagrama de cajas representando las muestras simuladas en las distintas etapas del tratamiento. En azul se observa el tratamiento que tendría un "peor desempeño" que el verde. La diferencia teórica de los valores medios de ambos grupos a los 6 meses sería igual al MCID. En este ejemplo, se extrajeron 80 muestras de cada población.

Una vez ajustados los parámetros de simulación de muestras, se procedió a realizar un algoritmo que evalúe estadísticamente el último par de grupos de cada simulación (PRP-1 vs PRP-2 al mes 6, en la figura 2) mediante una prueba post-hoc con corrección de Bonferroni debido a las comparaciones planeadas, las cuales fueron, además de la de

Protocolo de Investigación

interés, PRP-1 vs PRP-2 a los tiempos 0.5, 1, 2 y 3 meses. Al utilizar los valores basales de WOMAC como covariable, no fue necesario realizar comparaciones entre distintos instantes de tiempo. Finalmente, se realizó una iteración del modelo, almacenando el resultado del estadístico p, para así definir el poder estadístico de cada modelo a partir de distintos valores de tamaño de muestra. En la Figura 3 se puede observar el desempeño del modelo, a partir de la relación de poder estadístico vs cantidad de participantes por grupo. El modelo nos arroja una curva que nos asegura un poder estadístico mayor al 90% a partir de los 45 participantes por grupo.



Gráfica 2: Evaluación del poder estadístico del modelo según el tamaño de muestra.