

Pregunta 12. En pacientes con OA, ¿se debería indicar el uso de proloterapia?

Conceptos previos: La proloterapia es un procedimiento no quirúrgico que consiste en la inyección de soluciones para estimular la regeneración del tejido dañado por una patología. Se basa en que al inyectar diferentes sustancias (dextrosa, plasma rico en plaquetas - PRP, células madre mesenquimales, etc.) se produciría una quimiotaxis de células implicadas en el proceso de reparación tisular (fibroblastos, monocitos, etc.). Esto produciría una activación de dichos procesos celulares en la zona inyectada. Se ha usado para el manejo de problemas articulares, dolor lumbar, síndrome del latigazo, etc. Su mecanismo de acción y eficacia aún no ha sido comprobado(131).

Justificación: Como parte del manejo de pacientes con OA, un grupo de profesionales prescribe inyecciones de soluciones regenerativas (proloterapia). Por ello, resulta importante evaluar la eficacia de estos compuestos para el manejo del dolor, funcionalidad y calidad de vida de los pacientes con OA.

Resumen de la evidencia: La guía identificada y seleccionada mediante la evaluación AGREE II (NICE 2014) no establecía recomendaciones para esta pregunta.

Se realizó la búsqueda hasta septiembre del 2017 considerando la evidencia de los últimos 5 años (desde enero del 2013) ya que los estudios de proloterapia han aumentado recientemente, usando el buscador PubMed, con la finalidad de encontrar estudios que hayan evaluado la pregunta de interés.

En esta búsqueda se encontró 3 RS que evaluaron el efecto de la proloterapia en el dolor y la funcionalidad de los pacientes con OA:

- **Plasma rico en plaquetas (PRP):** La RS de Shen (2017) (132), resumió 14 ECA (n=1423), encontrando que las inyecciones de PRP en comparación con el control (inyecciones intra-articulares de tipo heterogéneas: Ácido Hialurónico, ozono, etc.) disminuyeron las puntuaciones de dolor de WOMAC (0 a 100) en:
 - Dolor en la escala de WOMAC:
 - A 3 meses (DM: -3.69; IC 95%: -6.87 a -0.51)
 - A 6 meses (DM: -3.82; IC 95%: -6.40 a -1.25)
 - A 12 meses (DM: -3.76, 95% IC: -5.36 a -2.16)
 - Escala de funcionalidad de WOMAC:
 - A 3 meses (DM: -14.24; IC 95%: -23.43 a -5.05)
 - A 6 meses (DM: -13.51; IC 95%: -23.77 a -3.26)
 - A 12 meses (DM: -13.96; IC 95%: -18.64 a -9.28)
 - Sin embargo, la mayoría de estudios tuvieron un tamaño de muestra pequeño (menos de 50 personas), y el único estudio que comparó las inyecciones de PRP con placebo fue el ECA de Smith (2016) (133), que tuvo un seguimiento de 6 meses, y tuvo moderado riesgo de sesgo según la evaluación con la herramienta Cochrane debido a problemas con el cegamiento de los pacientes y del evaluador del desenlace principal. Este estudio solo tuvo 30 participantes (15

en el grupo intervención y 15 en el grupo placebo), y encontró diferencias significativas muy imprecisas para la escala de dolor (DM: -6.00; IC 95%: -8.58 a -3.42) y la escala de funcionalidad (DM: -23.00; IC 95%: -30.73 a -15.27).

- **Proloterapia con dextrosa:** La RS de Hung (2016) (134), resumió 5 ECA (n=326), encontrando que el grupo de tratamiento con proloterapia con dextrosa en comparación con otras inyecciones (lidocaína o corticosteroides) tuvieron un mejor efecto sobre el dolor (SMD: 0.36; IC 95%: 0.10 a 0.63).
- **Células madres mesenquimales:** La RS de Yubo (2017) (135) resumió 11 ECA (n=582), encontrando que el grupo de tratamiento con células madres mesenquimales en comparación del control (inyecciones intra-articulares de tipo heterogéneas), mostró resultados de:
 - Dolor a 6 meses (medido con escala VAS 0 a 100): Similar entre ambos grupos (DM: -10.55; IC 95%: -21.86 a 0.77),
 - Dolor a 12 meses: Similar entre ambos grupos (DM: -10.22; IC 95%: -22.48 a 2.04)
 - Dolor a 24 meses: Menor en el grupo de células mesenquimales (DM: -5.78; IC 95%: -8.05 a -3.52)
 - Funcionalidad a 12 meses: Menor en el grupo de células mesenquimales (DM: -11.05; IC 95%: -15.05 a -6.14).
 - Sin embargo, ningún estudio comparó contra placebo.

El GEG-Local consideró, para realizar la recomendación para esta pregunta:

- **Para PRP:** Se consideró el único ECA que comparó la intervención con placebo: el de Smith (133).
- **Para proloterapia con dextrosa:** se consideró la RS de Hung (2016) (134).
- **Para células madre mesenquimales:** debido a que ningún estudio comparó contra placebo, el GEG-Local consideró que no era posible considerar ningún estudio de los estudios de la RS.

Beneficios y daños de las opciones:

- **PRP:**
 - **Beneficios:** Si bien el ECA de Smith (133) encontró diferencias estadísticamente significativas, éste tuvo una baja certeza y un tamaño de muestra muy pequeño, el GEG-Local consideró que no podía considerar un posible efecto beneficioso del PRP en base a la evidencia actual.
 - **Daños:** El GEG-Local consideró que la inyección de sustancias intra-articulares puede tener efectos secundarios como infección intra-articular y dolor local.
 - **Balance:** El GEG-Local consideró que el balance beneficios-riesgos no era favorable en base a la evidencia actual.
- **Inyecciones intra-articulares de Dextrosa:**

- **Beneficios:** La RS de Hung 2016 (134), halló efecto en dolor para inyecciones intra-articulares de Dextrosa en comparación con otras inyecciones (lidocaína o corticosteroides) tuvieron un mejor efecto sobre el dolor (SMD: 0.36; IC 95%: 0.10 a 0.63).
 - La DMCI para dolor ha sido establecida como SMD: de -0.625 para la escala VAS (136).
 - El IC 95% del SMD: de dolor (-0.63 a -0.10) está prácticamente debajo del DMCI, por lo cual el GEG-Local consideró que no existía un beneficio clínicamente relevante en dolor con el uso de inyecciones intra-articulares de dextrosa.
- **Daños:** El GEG-Local consideró que la inyección de sustancias intra-articulares puede tener efectos secundarios como infección intra-articular y dolor local.
- **Balance:** El GEG-Local consideró que el balance beneficios-riesgos no era favorable en base a la evidencia actual.
- Inyecciones intra-articulares de células madre mesenquimales:
 - **Beneficios:** Debido a que no se encontraron estudios que hayan comparado esta intervención con placebo, el GEG-Local consideró que la evidencia actual no permitía evaluar los beneficios de esta terapia.
 - **Daños:** El GEG-Local consideró que la inyección de sustancias intra-articulares puede tener efectos secundarios como infección intra-articular y dolor local.
 - **Balance:** El GEG-Local consideró que el balance beneficios-riesgos no era favorable en base a la evidencia actual.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings - SoF*)

Pregunta: Dextrosa intraarticular comparado con control en pacientes con OA:

Población: Pacientes con OA
Intervención: Proloterapia con dextrosa intraarticular
Comparador: No proloterapia
Autores: Kevin Pacheco
Bibliografía por desenlace:

- **Todos los desenlaces:** Hung C-Y, Hsiao M-Y, Chang K-V, Han D-S, Wang T-G. comparative effectiveness of dextrose prolotherapy versus control injections and exercise in the management of osteoarthritis pain: a systematic review and meta-analysis. Journal of pain research. 2016;9:847.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención : Proloterapia	Comparación: No proloterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Dolor	Crítico	5 ECA	N=152	N=174		SMD: +0.36 (+0.01 a +0.63)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	Al brindar proloterapia, podríamos aumentar el puntaje de las escalas de dolor en 0.36 desviaciones estándar (+0.01 a +0.63)

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

**Efecto relativo de la comparación indirecta/mixta

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se bajó un nivel por inconsistencia
- b. Se bajó un nivel por imprecisión

Pregunta: Plasma rico en plaquetas intraarticular comparado con control en pacientes con OA:

Población: Pacientes con OA

Intervención: Proloterapia intraarticular

Comparador: No proloterapia

Autores: Kevin Pacheco

Bibliografía por desenlace:

- **Todos los desenlaces:** Smith PA. Intra-articular autologous conditioned plasma injections provide safe and efficacious treatment for knee osteoarthritis: an FDA-sanctioned, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. The American journal of sports medicine. 2016;44(4):884-91.

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Proloterapia	Comparación: No proloterapia	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación*
Dolor	Crítico	1 ECA	N=15	N=15		MD: -6 (-8.6 a -3.4)	⊕⊕⊕○ Muy baja _{a,b}	La evidencia es incierta sobre el impacto de la proloterapia en dolor.
Funcionalidad	Crítico	1 ECA	N=15	N=15		MD: -23 (-31 a -15)	⊕⊕⊕○ Muy baja _{a,b}	La evidencia es incierta sobre el impacto de la proloterapia en funcionalidad.

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

**Efecto relativo de la comparación indirecta/mixta

Explicaciones de la certeza de evidencia:

- a. Se bajó dos niveles por riesgo de sesgo
- b. Se bajó un nivel por imprecisión

Certeza de la evidencia:

- Para inyecciones intra-articular de dextrosa:
 - Dolor: Baja
- Para inyecciones intra-articular de PRP:
 - Dolor: Muy baja
 - Funcionalidad: Muy baja

Valores y preferencias: El GEG-Local considera que los desenlaces son considerados de importancia para los pacientes. Asimismo, el GEG-Local considera que un grupo de pacientes estaría de acuerdo con la aplicación de proloterapia como inyección intra-articular.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG conoce que hay muchos médicos que en la práctica privada usan estas técnicas, aunque no suelen ser aceptadas por toda la comunidad de reumatólogos o médicos de medicina física y rehabilitación, por lo que una recomendación a favor o en contra podría generar resistencia por ciertos subgrupos de médicos.

Uso de recursos: El GEG-Local cree que recomendar estas intervenciones va a generar mayores costos al sistema de salud, ya que los insumos para las soluciones de proloterapia son escasos y costosos (plasma rico en plaquetas y células madre).

Dirección y Fuerza de recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que no hay un beneficio claro de aplicar estas intervenciones, y podrían tener efectos secundarios significativos, por lo cual decidió hacer una recomendación **en contra** de su uso.
- **Fuerza de la recomendación:** Esta recomendación sería factible y significaría un menor uso de recursos. Sin embargo, la certeza de la evidencia fue por lo general muy baja, y podría ir en contra de los valores y preferencias de un grupo de pacientes, y de la práctica clínica usual de un grupo de especialistas. Por ello, se decidió formular una recomendación **condicional** al respecto.

Recomendación:

1. En pacientes con OA, **sugerimos no** usar proloterapia para el manejo de la OA.
Recomendación condicional en contra
Certeza de evidencia: muy baja ⊕⊖⊖⊖