

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Medicina Humana**  
**Segunda Especialidad en Medicina Física y de Rehabilitación**



**Evaluación comparativa de la efectividad clínica de las infiltraciones de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024**

Proyecto de investigación presentado por:

**M.C. Vizcarra Ñaupá, Anahí**

**ORCID: 0009-0003-0070-6775**

para optar el Título de Segunda Especialidad en Medicina Física y de Rehabilitación

Asesor (a):

**Dr. Manchego Medina, Raúl Maylon**

**ORCID: 0009-0002-4112-6606**

**Arequipa-Perú**

**2024**

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA FÍSICA Y DE REHABILITACIÓN**  
**SEGUNDA ESPECIALIDAD CON PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**  
**DICTAMEN APROBACIÓN DE PROYECTO / PLAN**

Arequipa, 03 de Julio del 2024

**Dictamen: 012540-A-FMH-2024**

Visto el proyecto / plan del expediente 012540, presentado por:

**2021972852 - VIZCARRA ÑAUPA ANAHI**

Titulado:

**EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA EFECTIVIDAD CLÍNICA DE LAS INFILTRACIONES DE  
PLASMA RICO EN PLAQUETAS OZONIZADO VERSUS CORTICOIDES EN PACIENTES CON  
OSTEOARTRITIS DE RODILLA, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO  
ESPINOZA, AREQUIPA, 2024**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

**29525538 - HUANQUI GUERRA CARLOS EFRAIN  
DICTAMINADOR**



# Evaluación comparativa de la efectividad clínica de las infiltraciones de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla, atendidos en el Hospital Regi

## INFORME DE ORIGINALIDAD

10%

INDICE DE SIMILITUD

11%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1 Submitted to Universidad Católica de Santa María 1%  
Trabajo del estudiante

2 documentop.com 1%  
Fuente de Internet

3 repositorio.unfv.edu.pe 1%  
Fuente de Internet

4 www.resed.es 1%  
Fuente de Internet

5 gonartrosis.sld.cu 1%  
Fuente de Internet

6 repositori.uji.es 1%  
Fuente de Internet

7 docobook.com 1%  
Fuente de Internet

cybertesis.unmsm.edu.pe

## A DEDICATORIA

*A mi madre y mis hermanos quienes con su apoyo y ejemplo me inculcaron responsabilidad, perseverancia en el estudio, y superación personal en todas las áreas de la vida.*

*A mi preciosa hija Jasmine por su amor, por comprender mis ausencias y aprender a valorar mis logros.*

*A mi esposo por ser un gran compañero que me ha brindado su apoyo para ir logrando mis sueños y metas, dándome ánimo y confiando en mis capacidades.*

## AGRADECIMIENTOS

*Mi profundo agradecimiento al jefe de departamento, personal administrativo y asistencial del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza por confiar en mí, abrirme las puertas y permitirme aprender de su experiencia y capacidad.*

*De igual manera, mi agradecimiento a mis jurados, profesores y compañeros residentes quienes con la enseñanza de sus valiosos conocimientos hicieron que pueda crecer día a día como profesional, gracias por su paciencia, dedicación, apoyo incondicional y amistad.*

*Finalmente quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Manchego Medina Raúl Maylon colaborador durante todo este proceso, quien, con su dirección, conocimiento, enseñanza permitió la elaboración de este proyecto.*

## RESUMEN

La osteoartritis (OA) es la enfermedad articular más común y una de las principales causas de deterioro de la función y discapacidad con importantes costos de tratamiento y carga socioeconómica. En los últimos años, el tratamiento con plasma rico en plaquetas ozonizado de varios trastornos musculoesqueléticos ha ofrecido buenos resultados, debido a que puede mejorar el estrés oxidativo, mejorar la recuperación y aliviar el dolor al activar selectivamente un subconjunto de fibras C estimulando directamente el potencial del receptor transitorio A1 (TRPA1), que está asociado con los factores de inflamación y con ello aliviaría el dolor. El propósito del estudio es comparar la efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor del uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa. Se propone una investigación aplicada, de cohortes, de diseño observacional.

La muestra la conformarán 162 pacientes quienes reciban una inyección intra-articular de plasma rico ozonizado durante al menos 4 semanas conforme a los protocolos del hospital o de algún corticoide. La efectividad clínica será medida mediante la escala visual analógica de dolor (EVA) y la capacidad funcional mediante el cuestionario de WOMAC en cada semana de tratamiento. La evaluación del contraste de hipótesis se realizará a través de la comparación de diferencia de medias en las puntuaciones de dolor y capacidad funcional después del tratamiento en cada uno de los puntos de corte de evaluación, desde la línea basal a la semana 2,3 y 4; se utilizará la prueba t de Student para dos muestras independientes, con un nivel de significancia del 5%. El supuesto de normalidad de la variable en los dos grupos se verificará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se analizarán utilizando el programa estadístico SPSS v.24.

Los resultados de la presente investigación indicarán si la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor es mayor en el grupo que recibe infiltraciones intraarticulares de plasma rico ozonizado versus corticoides.

**Palabras claves:** Osteoartritis de rodilla, efectividad clínica, plasma rico ozonizado intra-articular, corticoterapia intra-articular

## ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and a leading cause for impaired function and disability with significant treatment costs and socio-economic burden. In recent years, ozonated platelet-rich plasma treatment of various musculoskeletal disorders has been promising, due it can improve oxidative stress, improve recovery and relieve pain by selectively activating a subset of C fibers by directly stimulating transient receptor potential A1 (TRPA1), which is associated with inflammatory factors and thereby relieve the pain. The purpose of the study is to compare the clinical effectiveness in improving functional capacity and reducing pain of the use of intra-articular ozonated platelet-rich plasma infiltrations versus corticosteroids in patients with grade 2 and 3 knee osteoarthritis, treated at the Honorio Delgado Espinoza Regional Hospital, Arequipa. It is a cohort's study, with an observational design.

The sample size will consist of 162 patients who receive an intra-articular injection of ozonated platelet-rich plasma or a corticosteroid for at least 4 weeks in accordance with hospital protocols. Clinical effectiveness will be measured using the visual analog pain scale (VAS) and functional capacity using the WOMAC questionnaire in each week of treatment. The evaluation of the hypothesis contrast will be carried out through the comparison of the difference in means in the pain and functional capacity scores after treatment at each of the evaluation cut-off points, from baseline to week 2,3, and 4. The Student's t test will be used for two independent samples, with a significance level of 5%. The assumption of normality of the variable in the two groups will be verified using the Kolmogorov-Smirnov test. The data will be analyzed using the SPSS v.24 statistical program.

The results of the present investigation will indicate whether the improvement in functional capacity and reduction in pain is greater in the group that receives intra-articular ozonated platelet-rich plasma infiltrations versus corticosteroids.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, clinical effectiveness, ozonated platelet-rich plasma, intra-articular corticosteroid therapy

## ÍNDICE

<b>A DEDICATORIA</b> .....	3
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	4
<b>RESUMEN</b> .....	5
<b>ABSTRACT</b> .....	6
<b>ÍNDICE</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	9
<b>CAPÍTULO I</b> .....	10
<b>1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO</b> .....	10
<b>1.1 Determinación del Problema</b> .....	10
<b>1.2 Enunciado del problema</b> .....	12
<b>1.3 Descripción del problema</b> .....	12
<b>1.4 Justificación del problema</b> .....	16
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	17
<b>2.1 Objetivo general</b> .....	17
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	17
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	18
<b>3.1 Conceptos Básicos</b> .....	18
<b>3.1.1. Epidemiología de la osteoartritis (OA) de rodilla</b> .....	19
<b>3.2 Revisión de antecedentes investigativos</b> .....	27
<b>3.2.1 Internacionales</b> .....	27
<b>3.2.2 Nacionales</b> .....	31
<b>3.2.3 Locales</b> .....	32

4.1 Hipótesis general .....	32
4.2 Hipótesis específicas .....	33
<b>CAPITULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL .....</b>	<b>33</b>
<b>1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN .....</b>	<b>33</b>
1.1 Técnicas .....	33
1.2. Instrumentos .....	33
1.3. Materiales de verificación .....	33
<b>2. CAMPO DE VERIFICACIÓN .....</b>	<b>33</b>
2.1. Ámbito .....	33
2.2. Temporalidad .....	33
2.3. Unidades de estudio .....	34
2.4. Población .....	34
<b>3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....</b>	<b>36</b>
3.1. Organización .....	36
3.2. Recursos .....	37
3.3 Análisis estadístico .....	37
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>40</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>49</b>
Anexo A. Matriz de Consistencia .....	50
Anexo B. Ficha de recolección de datos sociodemográficos .....	52

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una afección inflamatoria prevalente en la población adulta y adulta mayor y que genera mucha discapacidad (1,2). Implica cambios patológicos bien conocidos que incluyen destrucción del cartílago articular con el consiguiente engrosamiento del hueso subcondral, formación de osteofitos, inflamación sinovial y disfunción muscular(3-5). Actualmente, el paradigma de la OA está cambiando de la teoría no inflamatoria del "desgaste" a la hipótesis de la "inflamación crónica de bajo grado"(6,7), es por ello que se encuentran disponibles tratamientos diseñados para el manejo del dolor sin intención curativa definitiva. Al menos el tratamiento conservador es necesario e importante para retrasar la necesidad de un reemplazo total de rodilla. Una modalidad terapéutica común son las inyecciones intraarticulares de corticoides, ácido hialurónico, o biológicos, incluido el plasma rico en plaquetas, o varios métodos alternativos como la proloterapia y el ozono.

El gas ozono ( $O_3$ ) fue descubierto en 1840, su uso en el campo médico ha dado lugar a diversas investigaciones para validar su valor clínico(8). A pesar de algunas controversias, varios artículos (9-18) han propuesto características médicas relevantes, incluidos efectos bactericidas y virucidas, modulación inflamatoria y estimulación circulatoria, con aplicaciones considerables en varios campos médicos tales como curación de heridas, trastornos isquémicos, infecciones y afecciones inflamatorias crónicas tales como trastornos musculoesqueléticos. El  $O_3$  se considera una de las moléculas oxidantes más poderosas de la naturaleza(19), es una variedad triatómica de oxígeno, con varios efectos terapéuticos potenciales que implican la reducción del estrés oxidativo mediante la inducción de la síntesis de enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa) y, además, la mejora del estrés oxidativo con la mejora de la angiogénesis.

Específicamente, en el manejo de la osteoartritis de rodilla, el ozono podría proporcionar resultados prometedores como tratamiento seguro y eficaz en pacientes desde una perspectiva tanto bioquímica como clínica(10,20–27); pero hace falta caracterizar mejor su efectividad cuando esta se combina con plasma rico en plaquetas el cual proporciona la entrega de factores de crecimiento autólogos que ayudan a la reparación de tejidos(28,29) y compararla con técnicas muy usadas, es por ello, que este estudio busca comparar la efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor del uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

Por ello se plantea una investigación de tipo aplicada, observacional de cohortes, con método deductivo, de diseño no experimental, de enfoque cuantitativo, pudiendo establecer medidas para su adecuado manejo.

## CAPÍTULO I

### 1. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

#### 1.1 Determinación del Problema

El dolor musculoesquelético crónico afecta a una gran parte de la población mundial. Una causa importante de dolor musculoesquelético crónico se debe a la osteoartritis (OA). La osteoartritis es una enfermedad crónica y progresiva causada por la degradación y pérdida del cartílago de las articulaciones, lo que provoca dolor en las caderas, rodillas, manos, pies y columna(30).

Se caracteriza por áreas focales de pérdida de cartílago articular en las articulaciones sinoviales acompañadas de cambios en el hueso subcondral, formación de osteofitos en los márgenes articulares, engrosamiento de la cápsula articular y sinovitis leve. Los síntomas y la discapacidad aumentan con la edad. La prevalencia de OA en pacientes de 65 años o más es del 60% en hombres y del 70% en mujeres, y aumenta continuamente(31).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) son la base del tratamiento en pacientes con OA de leve a moderada. Su eficacia está bien documentada, aunque de forma modesta, pero su uso no está exento de riesgos. Muchos pacientes con dolor agudo y crónico no reciben un alivio adecuado del dolor a pesar de la amplia variedad de medicamentos analgésicos disponibles actualmente, ya sea porque los medicamentos no son efectivos en todos los pacientes o porque su uso está limitado por su toxicidad o intolerabilidad(32). Sin embargo, los riesgos asociados con el tratamiento con AINE a largo plazo han sido bien caracterizados e incluyen hemorragia gastrointestinal y mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En algunos pacientes (p. ej., aquellos con hipertensión y enfermedad renal o gastrointestinal preexistente), el uso crónico de AINE puede estar contraindicado(33).

Las guías de práctica clínica actualizadas para el manejo de OA de rodilla, sugieren que los opioides se pueden utilizar en la OA sólo si el tratamiento con AINE es ineficaz, intolerable o está contraindicado de otro modo. Sin embargo, el uso de opioides puede estar asociado con efectos secundarios tanto agudos como crónicos. Estos incluyen somnolencia, mareos, tolerabilidad gastrointestinal y desequilibrio motor, todo lo cual puede tener consecuencias graves en pacientes

mayores. Hay datos que respaldan la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor durante un período breve; sin embargo, no se ha evaluado la eficacia a largo plazo. Además, no hay evidencia que respalde la superioridad de los opioides sobre otros analgésicos disponibles. Además, los opioides deben usarse con cuidado en pacientes vulnerables o potencialmente vulnerables al abuso o la adicción. El alivio inadecuado del dolor tiene un profundo impacto en la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo, con un costo sustancial asociado para la sociedad, incluido el costo de la atención médica y la pérdida de productividad(31).

Aunque el cartílago articular lesionado o dañado sigue siendo uno de los tejidos más difíciles de tratar(34), recientemente se ha destacado que el ozono podría proporcionar resultados prometedores como tratamiento seguro y eficaz en pacientes con OA de rodilla desde una perspectiva tanto bioquímica como clínica(10,20–27); así mismo, en los últimos años, ha habido un aumento significativo en el uso de inyecciones de plasma rico en plaquetas (PRP) para el tratamiento de varias enfermedades musculoesqueléticas, especialmente en la osteoartritis de rodilla (OA). El PRP se obtiene a partir de una muestra de sangre autóloga y las plaquetas se concentran mediante aféresis o centrifugación, donde la activación de las plaquetas contenidas en el PRP induce la liberación de un gran número de mediadores por parte de los gránulos plaquetarios en donde se encuentran muchos factores de crecimiento [factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ ), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de insulina (IGF), factor de crecimiento de fibroblastos, factor (FGF), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)] pero también mediadores antiinflamatorios solubles [(antagonista del receptor de interleucina (IL) -1 (IL1-RA), IL-4, IL-8, IL-8, IL- 10, etc.)] que pueden contribuir a los efectos terapéuticos de esta combinación(29).

Como resultado, sigue existiendo una necesidad médica no satisfecha de opciones de tratamiento alternativas con analgesia más eficaz y/o con un perfil de efectos secundarios mejorado lo cual es evidente en Guías de práctica clínica para esta condición(35). Esta es una necesidad importante ya que hay un número significativo de pacientes que son intolerantes o no obtienen un alivio adecuado del dolor con las opciones de tratamiento disponibles actualmente, por ello el uso de ozono si bien como practica ya se viene utilizando debido a reportes de estudios internacionales aun controversiales, existe una carencia de estudios que demuestren fehacientemente su efectividad en nuestra población.

En consecuencia, existe una necesidad de realizar mejores investigaciones sobre corticosteroides intraarticulares y plasma rico en plaquetas ozonizado, en el manejo de la osteoartritis. Ello debido a que son muy escasos los estudios a nivel local que han comparado ambas intervenciones y sus resultados han sido muy controversiales. Por otro lado, a nivel internacional, también son muy

escasos los ensayos aleatorios prospectivos o estudios de cohortes prospectivos en los que se haya establecido la eficacia de estas intervenciones en subgrupos y poblaciones específicas para recomendar su uso y que sean tomadas en cuenta para los tomadores de decisiones.

Por ello, este estudio aportará evidencia de calidad respecto a la efectividad del uso de plasma rico en plaquetas ozonizado intraarticular en la OA de rodilla en población local, para una intervención que cada vez se utiliza de forma habitual como terapia de manejo para esta condición.

## 1.2 Enunciado del problema

¿Cuál intervención es superior en efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor si se compara el uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides, en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?

## 1.3 Descripción del problema

### 1.3.1 Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Medicina Física y de Rehabilitación
- Línea: Fisioterapia y rehabilitación

### 1.3.2 Operacionalización de Variables

**Variable Independiente (X):** Infiltraciones de PRP ozonizado, Infiltraciones de corticoides

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Infiltraciones Intra-</b>	Aplicación intraarticular de	Infiltración intraarticular de	Aplicación de PRP ozonizado	Nominal

<b>articulares en rodilla</b>	plasma rico en plaquetas ozonizado o corticoide en la rodilla de un paciente con OA grado 2 o 3.	plasma rico en plaquetas ozonizado		
		Infiltración intraarticular de corticoide	Aplicación de Dexametasona o Metilprednisolona	Nominal

**Variable Dependiente (Y): Efectividad Clínica (Mejora del dolor y capacidad funcional)**

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN		INDICADORES	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>Efectividad Clínica</b>	Evaluación del efecto logrado de una intervención clínica medida a través de la evaluación de la percepción del dolor con EVA y la capacidad funcional con el cuestionario WOMAC en pacientes con OA de rodilla atendidos en el Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del H.R.H.D.E.	Mejora del dolor	Puntaje escala EVA	Valores del 0 al 10.	Razón
		Capacidad Funcional (WOMAC)	Función Física	Ligero (1-17) Moderado (18-34) Intenso (35-51) Muy intenso (52-68)	Razón
			Rigidez	Ligero (1-2) Moderado (3-4) Intenso (5-6) Muy intenso (7-8)	
			Dolor	Ligero (1-5) Moderado(6- 10) Intenso (11- 15) Muy intenso(16-20)	

**Variables Intervinientes**

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>
Edad	Años cumplidos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. De 18 a 20 años</li> <li>2. De 21 a 30 años</li> <li>3. De 31 a 40 años</li> <li>4. De 41 a 50 años</li> <li>5. De 51 a 60 años</li> <li>6. De 61 a más</li> </ol>	Razón
Sexo	Fenotipo Género	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Femenino</li> <li>2. Masculino</li> </ol>	Nominal
Grado de Instrucción	Nivel de escolaridad alcanzado por una persona	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primaria</li> <li>2. Secundaria</li> <li>3. Superior Técnico</li> <li>4. Superior Universitario</li> </ol>	Ordinal
Ocupación	Principal desempeño laboral	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin ocupación</li> <li>2. Obrero dependiente</li> <li>3. Obrero independiente</li> <li>4. Empleado dependiente</li> <li>5. Empleado independiente</li> <li>6. Su casa</li> </ol>	Nominal
Estado civil	Condición Civil	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conviviente</li> <li>2. Casado (a)</li> <li>3. Divorciado/separado(a)</li> <li>4. Viudo(a)</li> </ol>	Nominal
Estado Nutricional	Índice de Masa Corporal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Desnutrición</li> <li>2. Eutrófico</li> <li>3. Sobrepeso</li> <li>4. Obesidad</li> <li>5. Obesidad Mórbida</li> </ol>	Nominal
Comorbilidades	Antecedentes de enfermedades actualmente existentes.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diabetes Mellitus tipo 2</li> <li>2. Hipertensión</li> <li>3. Bronquitis crónica</li> <li>4. Obesidad</li> </ol>	Nominal

		5. Otro: _____	
--	--	----------------	--

### 1.3.3. Interrogantes Básicas

- a) ¿Cómo cambia el puntaje de dolor mediante la puntuación con la escala visual analógica (EVA) en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides, desde la línea de base a la semana 1,2, 3 y 4 atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?
- b) ¿Cómo son las puntuaciones de la escala WOMAC de la línea de base a la semana 1,2,3 y 4 en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?
- c) ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?

### 1.3.4 Tipo de investigación:

Aplicativo (36).

### 1.3.5 Diseño de investigación:

Observacional, analítico, de cohortes prospectivo(36).

El diseño utilizado es no experimental, analítico de cohortes prospectivos. En este tipo de estudios se selecciona a una cohorte de pacientes que esté recibiendo la intervención o medicamento que se quiere evaluar (infiltración intraarticular de plasma rico en plaqueta ozonizado), y a otra (cohorte control) que esté recibiendo otro medicamento (infiltración intraarticular de corticoide) conforme a los procedimientos de aplicación del hospital, lo que permitirá comparar ambas cohortes en cuanto al grado de efectividad clínica que se alcance en un periodo de tiempo.

Destacan las ventajas de estos diseños prospectivos como: a) permiten fijar cómo se va a evaluar la efectividad (mejora del dolor y funcionalidad), b) se definen de antemano las características de los pacientes que estarán en cada cohorte; c) permiten recoger información de los pacientes de

gran interés (medicación concomitante, comorbilidades asociadas, estilos de vida, entre otras variables demográficas etc.); y *d*) se puede determinar, *a priori*, el momento en que se recogerá la información durante el estudio(36).

### 1.3.6 Nivel de investigación:

Nivel correlacional.

## 1.4 Justificación del problema

El dolor musculoesquelético crónico afecta a una gran parte de la población mundial. Una causa importante de dolor musculoesquelético crónico se debe a la osteoartritis (OA). La osteoartritis es una enfermedad crónica y progresiva causada por la degradación y pérdida del cartílago de las articulaciones, lo que provoca dolor en las caderas, rodillas, manos, pies y columna(30).

Se caracteriza por áreas focales de pérdida de cartílago articular en las articulaciones sinoviales acompañadas de cambios en el hueso subcondral, formación de osteofitos en los márgenes articulares, engrosamiento de la cápsula articular y sinovitis leve. Los síntomas y la discapacidad aumentan con la edad. La prevalencia de OA en pacientes de 65 años o más es del 60% en hombres y del 70% en mujeres, y aumenta continuamente(31).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son la base del tratamiento en pacientes con OA de leve a moderada. Su eficacia está bien documentada, aunque de forma modesta, pero su uso no está exento de riesgos. Muchos pacientes con dolor agudo y crónico no reciben un alivio adecuado del dolor a pesar de la amplia variedad de medicamentos analgésicos disponibles actualmente, ya sea porque los medicamentos no son efectivos en todos los pacientes o porque su uso está limitado por su toxicidad o intolerabilidad(32). Sin embargo, los riesgos asociados con el tratamiento con AINE a largo plazo han sido bien caracterizados e incluyen hemorragia gastrointestinal y mayor riesgo de eventos cardiovasculares. En algunos pacientes (p. ej., aquellos con hipertensión y enfermedad renal o gastrointestinal preexistente), el uso crónico de AINE puede estar contraindicado(33).

Las guías de práctica clínica actualizadas para el manejo de OA de rodilla, sugieren que los opioides se pueden utilizar en la OA sólo si el tratamiento con AINE es ineficaz, intolerable o está contraindicado de otro modo. Sin embargo, el uso de opioides puede estar asociado con efectos secundarios tanto agudos como crónicos. Estos incluyen somnolencia, mareos, tolerabilidad gastrointestinal y desequilibrio motor, todo lo cual puede tener consecuencias graves en pacientes mayores. Hay datos que respaldan la eficacia de los opioides en el tratamiento del dolor durante

un período breve; sin embargo, no se ha evaluado la eficacia a largo plazo. Además, no hay evidencia que respalde la superioridad de los opioides sobre otros analgésicos disponibles. Además, los opioides deben usarse con cuidado en pacientes vulnerables o potencialmente vulnerables al abuso o la adicción. El alivio inadecuado del dolor tiene un profundo impacto en la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo, con un costo sustancial asociado para la sociedad, incluido el costo de la atención médica y la pérdida de productividad(31).

Aunque el cartílago articular lesionado o dañado sigue siendo uno de los tejidos más difíciles de tratar(34), recientemente se ha destacado que el plasma rico en plaqueta ozonizado podría proporcionar resultados prometedores como tratamiento seguro y eficaz en pacientes con OA de rodilla desde una perspectiva tanto bioquímica como clínica(10,20–26,28,29).

Como resultado, sigue existiendo una necesidad médica no satisfecha de opciones de tratamiento alternativas con analgesia más eficaz y/o con un perfil de efectos secundarios mejorado lo cual es evidente en Guías de práctica clínica para esta condición(35). Esta es una necesidad importante ya que hay un número significativo de pacientes que son intolerantes o no obtienen un alivio adecuado del dolor con las opciones de tratamiento disponibles actualmente, por ello el uso de ozono si bien como practica ya se viene utilizando debido a reportes de estudios internacionales aun controversiales, existe una carencia de estudios que demuestren fehacientemente su efectividad en nuestra población.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo general

- Comparar la efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor del uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

### 2.2 Objetivos específicos

- a) Comparar el cambio del puntaje de dolor mediante la puntuación con la escala visual analógica (EVA) en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado

versus corticoides, de la línea de base a la semana 1,2,3 y 4 atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

- b) Comparar las puntuaciones de la escala WOMAC de la línea de base a la semana 1,2,3 y 4 en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.
- c) Describir las características sociodemográficas de los pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Conceptos Básicos

- **Efectividad** .- Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera(37).
- **Osteoartritis de rodilla.** - Conocida como enfermedad degenerativa de las articulaciones de la rodilla, suele ser el resultado del desgaste y la pérdida progresiva del cartílago articular. Es más común en personas mayores. La osteoartritis de rodilla se puede dividir en dos tipos, primaria y secundaria. La osteoartritis primaria es la degeneración articular sin ninguna razón subyacente aparente. La osteoartritis secundaria es la consecuencia de una concentración anormal de fuerza en la articulación, como ocurre con causas postraumáticas, o de un cartílago articular anormal, como la artritis reumatoide (AR). La osteoartritis suele ser una enfermedad progresiva que eventualmente puede provocar discapacidad. La intensidad de los síntomas clínicos puede variar de cada individuo. Sin embargo, normalmente se vuelven más graves, más frecuentes y más debilitantes con el tiempo. La tasa de progresión también varía para cada individuo. Los síntomas clínicos comunes incluyen dolor de rodilla que tiene un inicio gradual y empeora con la actividad, rigidez e hinchazón de la rodilla, dolor después de estar sentado o descansando durante mucho tiempo y dolor que empeora con el tiempo(38).

- **Ozonoterapia intraarticular.** - Es la infiltración intra-articular de ozono con la que se consigue una disminución importante del dolor sin aparición de efectos secundarios(39).
- **Plasma rico en plaquetas intraarticular.**- Es la infiltración de una preparación que concentra un número de plaquetas autólogas mayor que los valores normales en sangre, los beneficios de su uso resultan en que las plaquetas son las primeras en actuar en el sitio de la lesión en el tejido desempeñando un rol en el fundamental en el proceso de cicatrización y reparación(40).
- **Corticoterapia intraarticular.**- Es la infiltración con corticoides actúa directamente en los tejidos o articulaciones que se infiltran evitando la liberación de las sustancias que producen la inflamación, y por lo tanto aliviando el dolor(41).
- **Capacidad Funcional.**- Definida por la OMS como el resultado entre la interacción de la persona (con su capacidad intrínseca física y mental) y las características medioambientales, se convierte en el principal indicador del estado de salud de las personas mayores(42).

### 3.1.1. Epidemiología de la osteoartritis (OA) de rodilla

La osteoartritis de rodilla (OA) es una enfermedad articular multifactorial progresiva común y se caracteriza por dolor crónico y discapacidad funcional, representa importantes costes sanitarios al sistema de salud(30). La OA de rodilla representa casi cuatro quintas partes de la carga de OA en todo el mundo y aumenta con la obesidad y la edad; no puede curarse excepto por la artroplastia de rodilla, que se considera un tratamiento eficaz en una fase avanzada de la enfermedad(43).

Hay escasez de datos epidemiológicos sobre la OA de rodilla en la población mundial, de hecho el estudio Global Burden of Disease (GBD) de 2017 y varias revisiones recientes evaluaron las características epidemiológicas de la OA de rodilla, pero utilizando incluso datos publicados del año 2000(44).

Siendo, la prevalencia global de OA de rodilla del 16.0% (IC del 95%, 14.3%-17.8%) en personas de 15 años o más, y fue del 22.9% (IC del 95%, 19.8%-26.1%) en personas de 40 años o más. En consecuencia, hay alrededor de 654.1 (IC del 95 %, 565.6-745.6) millones de personas (40 años o más) con OA de rodilla en 2020 en todo el mundo para el año 2020(44).

En Perú la incidencia de artrosis fue de 17.9 casos/1000 habitantes-año (12.3 en hombres y 23.7 en mujeres), siendo la carga de enfermedad de artrosis medida con la metodología original de OMS fue de 36.56 y 62.04 AVISAS/1000 hab. con el coeficiente de discapacidad de la OMS y del MINSA respectivamente(45).

### 3.1.2 Esquemas terapéuticos de manejo de la OA de rodilla

Como en toda enfermedad crónica debe seguirse terapia no farmacológica y farmacológica, veamos:

#### a) Terapia no farmacológica:

- Educación para la salud(46): ayuda a reducir el dolor y mejorar el estado psicosocial de los pacientes, los médicos deben guiar a los pacientes para que: (i)reconozcan la enfermedad y tengan control en el tratamiento; (ii) aliviar la ansiedad y el miedo a su enfermedad; (iii) cooperar en su tratamiento; y (iv) mejorar su estilo de vida; y autocontrol(47). Algunas de las actividades recomendadas:
  - Ejercicio terapéutico adaptado a las necesidades del paciente (por ejemplo, fortalecimiento muscular local, aptitud aeróbica general). De forma regular y constante, aunque inicialmente pueda causar dolor o malestar, será beneficioso para las articulaciones.
  - Control de peso, para personas con osteoartritis que viven con sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso mejorará su calidad de vida y función física, y reducirá el dolor.
- Terapia física, los pacientes con OA de rodilla, deben practicar terapias guiadas por profesionales, se recomienda fisioterapia. Los métodos comunes incluyen terapia térmica, terapia magnética, irradiación infrarroja, hidroterapia, terapia con cera, ultrasonido y otros métodos de fisioterapia, que se pueden combinar con acupuntura y otras terapias para mejorar la actividad articular, aliviar el dolor y la tensión muscular, promover la circulación sanguínea local y reducir la inflamación(48).

**b) Terapia farmacológica:****Analgésicos:**

- Acetaminofén: debido a que los ancianos son propensos a sufrir reacciones adversas a los AINE y la sinovitis no es un factor importante en la etapa inicial de OA de rodilla, se puede usar acetaminofén a corto plazo en casos leves(49).
- AINE: tienen efectos analgésicos y antiinflamatorios y son los fármacos más utilizados para controlar los síntomas de la osteoartritis. Los principales efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales, deterioro funcional de los riñones o el hígado, deterioro de la función plaquetaria y un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares. Deben usarse con precaución si el paciente tiene riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares(50).
- Opioides: Para pacientes con ataques de dolor agudo, cuando el paracetamol y los AINE no pueden aliviar completamente el dolor o existe una contraindicación farmacológica, Se inicia con una dosis baja y se aumenta lentamente para reducir las reacciones adversas(51).
- Medicamentos modificadores de la enfermedad y protectores del cartílago, estos medicamentos ((hidroxicloroquina, metotrexato, inhibidores de la interleucina 1, inhibidores del TNF y tocilizumab), tienden a actuar lentamente y requieren semanas de tratamiento para ejercer efectos. Pueden reducir la actividad de la metaloproteinasa de la matriz y la colagenasa, y no solo pueden ejercer efectos antiinflamatorios y analgésicos, sino que también pueden proteger el cartílago articular y retrasar el desarrollo de OA de rodilla. Sin embargo, en la actualidad no existe un fármaco recomendado en guías de práctica clínica(52).

**Ozonoterapia intra-articular:**

El ozono (O<sub>3</sub>), representa una opción de tratamiento prometedora por su capacidad para modular la inflamación, promover el crecimiento del cartílago y los mecanismos de reparación de las articulaciones(53–55). El O<sub>3</sub> podría influir en la modulación de la inflamación a través de diferentes mediadores y vías de señalización(11,56,57). En el líquido sinovial, el O<sub>3</sub> disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias,

particularmente IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , que son responsables de la degradación del cartílago(58). Este efecto del ozono se ha observado y demostrado en varios estudios en modelos animales de OA de rodilla (KOA), artritis reumatoide y en modelos de isquemia/reperfusión, por ejemplo, en la reducción del dolor neuropático(10,55,59).

Se ha observado que el ozono disminuye la vía NF-K $\beta$  (factor nuclear kappa beta) y mejora la vía Nrf2 (factor nuclear eritroide 2 relacionado con el factor 2), que participa en la generación de elementos de respuesta antioxidante (ARE) como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y hemoxygenasa-1 (HO-1)(60,61). La vía NF-K $\beta$  activada podría conducir a una cascada de otras citoquinas proinflamatorias dando lugar a un círculo vicioso que perpetúa el proceso inflamatorio crónico(62). La inhibición por ozono de la activación de NF-K $\beta$  puede reducir la degradación de la matriz del cartílago y el inicio de la vía apoptótica, apoyando así la supervivencia celular (63–67).

Un estudio in vivo sobre el tratamiento con inyección intraarticular de O<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en pacientes con OA de rodilla ha demostrado que el O<sub>3</sub> es capaz de reducir los niveles séricos de IL-6(6). Esto es particularmente interesante porque la IL-6 es producida por la IL-1 $\beta$  y el TNF- $\alpha$ , dos citocinas inflamatorias importantes que parecen desempeñar un papel clave en el inicio y desarrollo de la OA(68). La IL-1 es responsable de la destrucción del cartílago, mientras que el TNF- $\alpha$  activa el proceso inflamatorio(6), también puede mejorar los niveles séricos de IGF-1. IGF-1 es un factor de crecimiento con propiedades importantes para reducir la inflamación y estimular el crecimiento, la diferenciación y la reparación de tejidos celulares(69).

Hashemi et al. obtuvieron resultados similares que muestran que el tratamiento con inyecciones intraarticulares de ozono en pacientes con OA de rodilla induce una reducción significativa en los niveles séricos de citocinas inflamatorias 1, 2 y 6 meses después del procedimiento(58). Este resultado también es mayor a los 2 y 6 meses en comparación con los pacientes tratados con inyecciones de esteroides. Por ello, la revisión sistemática de Lino VTS et al. (2024), destaca los efectos beneficiosos y la seguridad de la Ozonoterapia en el tratamiento de la OA de rodilla, particularmente en el control del dolor, pero a su vez destaca la necesidad de mejorar la calidad metodológica de los estudios para poder sacar conclusiones sobre la efectividad del procedimiento en comparación con otras terapias(70).

En termino generales el tratamiento debe seguir las recomendaciones de la Declaración de Madrid en Ozono Terapia (2020)(71).

Procedimiento de inyección intraarticular de ozono:

- Se trata la rodilla más sintomática.
- Cada paciente se coloca acostado con la pierna flexionada a 90 grados (o menos en casos de movimiento limitado).
- La antisepsia se realiza con gasas empapadas profusamente en alcohol etanol a 70°. Se aplicó dos veces consecutivas desde el centro a la periferia con un movimiento circular. El punto de entrada de la aguja fue la interlínea articular femorotibial, 1,5 cm medialmente al tendón rotuliano y 1,5 cm por debajo del vértice de la rótula. Se obtiene un efecto anestésico inyectando 5mL de solución de lidocaína al 1%, con una jeringa de 10mL y una aguja de 25 x 7mm, en la vía de punción. Se aspira la jeringa antes de inyectar su contenido, para confirmar que no se encontraba dentro de un vaso sanguíneo.
- El aire ozono se administra a través de la misma aguja. Luego, se retira la aguja y la jeringa de la articulación de la rodilla y se aplica un vendaje de gasa para reducir el riesgo de infección. La articulación se mueve en un rango de movimiento pasivo completo para garantizar que se distribuyera el gas.
- Se indica al paciente que no se quite el vendaje durante al menos 10 minutos después del procedimiento y no se restringe la actividad después de la inyección.
- El procedimiento se realiza una vez por semana, durante 4 semanas.

### **Plasma rico en plaquetas ozonizado intraarticular**

Recientemente, el PRP se ha utilizado ampliamente en los trastornos musculoesqueléticos por muchas razones, incluida la producción a partir de sangre del propio paciente, se ha podido demostrar su eficacia y menos efectos adversos(23,72). El procedimiento PRP incluye la administración de plaquetas derivadas de la sangre del paciente y factores de crecimiento derivados de estas plaquetas al área patológica. Las plaquetas son separadas por plasmaféresis y la sangre anticoagulada en sus componentes sólidos y líquidos mediante centrifugación en dos fases. En la última fase, el plasma y las plaquetas son separado de eritrocitos y leucocitos. El plasma rico en plaquetas incluye glóbulos blancos

y algunas proteínas, además de plaquetas. Los neutrófilos y los monocitos pueden inducir efectos antiinflamatorios localizados, que puede acelerar la regeneración del tejido. La regeneración de tejidos es un proceso complejo que consta de varias fases como quimiotaxis, angiogénesis, proliferación celular y formación de matriz. Las plaquetas promueven estas fases mediante la liberación de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento de células endoteliales y el factor de crecimiento de fibroblastos. Además, el factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), que es una proteína también liberada por las plaquetas, puede demostrar efectos inhibidores sobre el tejido regeneración y causar resultados impredecibles(73).

Usando tratamiento con PRP, se puede controlar la progresión de la enfermedad y con ello generar un impacto positivo en la curación de la articulación afectada. Tanto el PRP como el ozono han ganado popularidad recientemente en el tratamiento de la OA de rodilla. Aunque tiene una eficacia similar, el ozono también se utiliza para la activación del PRP.

El plasma rico en plaquetas ozonizado (PRP ozonizado) es una técnica que combina las propiedades regenerativas del PRP con los efectos antimicrobianos y antiinflamatorios del ozono. El procedimiento para su preparación es:

#### **I) Recolección y preparación del PRP**

##### **1. Extracción de sangre:**

- Extraer sangre del paciente, generalmente entre 10 a 20 ml, utilizando un tubo con anticoagulante (como citrato de sodio) para evitar la coagulación.

##### **2. Centrifugación:**

Para este procedimiento se tiene que utilizar equipos médicos calibrados aprobados y certificados para la producción de ozono y la preparación del PRP, siguiendo un protocolo de doble centrifugación reportado por Landesberg et al(74).

- Colocar los tubos con sangre en una centrífuga.
- Realizar una primera centrifugación a baja velocidad (aproximadamente 1500 rpm durante 10-15 minutos). Esta separación inicial divide la sangre en tres capas: plasma pobre en plaquetas (PPP), plasma rico en plaquetas (PRP) y glóbulos rojos.

- Extraer la capa de PRP (que se encuentra entre el PPP y los glóbulos rojos) con una jeringa estéril.

### 3. Segunda centrifugación (opcional):

- Para concentrar aún más las plaquetas, puede realizarse una segunda centrifugación del PRP a una velocidad más alta (aproximadamente 3000 rpm durante 5-10 minutos). Esto permitirá obtener un PRP más concentrado.

## II) Ozonización del PRP

### 1. Preparación del ozono:

- Utilizar un generador de ozono médico para producir ozono, el cual debe estar en una concentración específica y adecuada para uso médico.

### 2. Mezcla del PRP con ozono:

- Se transfiere el PRP a una jeringa estéril.
- Conectar la jeringa a la salida del generador de ozono.
- Introducir el ozono en la jeringa que contiene el PRP. Las concentraciones de ozono varían dependiendo del protocolo específico, pero generalmente oscilan entre 5 a 40  $\mu\text{g/ml}$  de ozono.
- Mezclar suavemente para asegurarse de que el PRP y el ozono se integren adecuadamente.

## III) Aplicación del PRP ozonizado

Inyectar el PRP ozonizado en la rodilla afectada del paciente. Importante mantener y cuidar la asepsia durante todo el procedimiento. Las concentraciones de ozono deben ser ajustadas cuidadosamente para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos potenciales.

### Corticoterapia intra-articular

Hay cinco corticosteroides inyectables recomendados para inyección intraarticular por agencias de medicamentos como la FDA. Estos consisten en acetato de metilprednisolona, acetato de triamcinolona, acetato de betametasona y fosfato sódico de betametasona, hexacetónido de triamcinolona y dexametasona.

Se han publicado algunos ensayos que comparan los resultados funcionales después de diferentes inyecciones de corticosteroides intra-articulares. Sin embargo, los resultados no fueron concluyentes. Aunque se necesita más investigación, parece que cualquier agente tiene una potencia similar siempre que tenga la indicación, dosis, momento y aplicación correctos(75). La dosis de aplicación utilizada es única, en la práctica clínica habitual se aplica triamcinolona 40mg (1mL) más 1mL de cloruro de sodio.

### 3.1.3 Instrumentos y escalas de evaluación funcional de la OA de rodilla

Principalmente se utilizan:

#### b) Índice OA de Western Ontario y McMaster University (WOMAC)

El índice WOMAC fue desarrollado por Bellamy *et al*(76) en 1982 para evaluar sus actividades de la vida diaria (AVD), movilidad funcional, marcha, salud general y calidad de vida (QoL) en OA de rodilla y validado en 1988.

Cuenta con 24 ítems y tres subescalas: dolor (5 ítems), rigidez (2 ítems) y función (17 ítems), puntuados en una escala Likert de cinco puntos, 0 - ninguno, 1 - leve, 2 - moderado, 3 - severo, y 4 - extremadamente grave. Las puntuaciones más altas indican peor dolor, rigidez y limitaciones funcionales. La confiabilidad test-retest para el dolor, la rigidez y la función es ICC = 0,74, 0,58 y 0,92, respectivamente(77). Este cuestionario puede ser auto aplicado, toma 10 minutos aproximadamente. Validado en Perú en 1999(78).

#### c) Lesión de rodilla y puntuación de resultados de OA (KOOS)

KOOS fue desarrollado por Roos *et al.* (1990), como una opinión autoinformada por el paciente sobre su rodilla y los problemas asociados, cuenta con 42 ítems y se califica en cinco subescalas: dolor, otros síntomas, AVD, función en el deporte y la recreación, y calidad de vida relacionada con la rodilla. Tiene una confiabilidad aceptable de ICC >0,8 en todas las subescalas, excepto en las AVD en deportes y recreación que tienen ICC entre 0,45 y 0,65(79).

**d) Cuestionario de miedos y creencias sobre la OA de rodilla**

Desarrollado por Benhamou *et al.* (2013), para evaluar los miedos y creencias poco realistas de la OA de rodilla. Tiene cuatro subescalas: actividades de la vida diaria (3 ítems), evaluación médica (4 ítems), enfermedad (2 ítems) y deportes (2 ítems) con un total de 11 ítems y puntuados en una escala numérica de 10 puntos (0 a 9). La confiabilidad test-retest de KOFBeQ fue buena con un CCI de 0,81 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,64–0,90)(80).

**e) Índices de gravedad de la OA de Lequesne**

Validados en 1981 para evaluar la gravedad de la OA de rodilla y cadera en una población de edad avanzada. Cuestionario de 11 ítems de naturaleza subjetiva(81).

**f) Prueba integral de OA (COAT)**

COAT es un índice simple para medir la gravedad de los síntomas entre los pacientes con OA de cadera y rodilla. COAT se construyó para evaluar los tres componentes principales de la OA: dolor, rigidez y disfunción física. Tanto WOMAC como COAT son altamente confiables ( WOMAC alfa = 0,98; COAT alfa = 0,97)(82).

**g) Índice de salud específico de la artritis (ASHI) SF-36**

El SF-36 ASHI, publicado en 1999, fue desarrollado por John E Ware para estudiar los cambios en la gravedad clínica de la OA de rodilla y la artritis reumatoide. Mide el impacto de la OA de rodilla/artritis reumatoide en el dolor corporal, la función física, funcionamiento físico, funcionamiento social, vitalidad y medidas clínicas como la prueba de caminata de 50 pies(83).

**3.2 Revisión de antecedentes investigativos****3.2.1 Internacionales**

Dernek, Bahar y Kesiktas, Fatma Nur (2019), en su estudio observacional de cohortes titulado “Eficacia del tratamiento combinado con ozono y plasma rico en plaquetas versus el tratamiento

con plasma rico en plaquetas (PRP) solo en la osteoartritis de rodilla en etapa temprana”, buscaron comparar la eficacia de ambas intervenciones. Para ello, analizaron datos retrospectivos de pacientes que recibieron PRP solo ( $n=45$ ) o tratamiento combinado (PRP + ozono,  $n=35$ ). Usaron la escala visual analógica (EVA) y las puntuaciones del Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC). Al mes 1, mes 3 y mes 6 mostraron una reducción significativa en comparación con las puntuaciones previas al tratamiento ( $p < 0,001$ ). La función física y las puntuaciones WOMAC totales, así como las puntuaciones VAS en el mes 3 posterior al tratamiento, fueron significativamente más bajas en el grupo de tratamiento combinado en comparación con el grupo de PRP solo. Además, en el grupo de tratamiento combinado, las puntuaciones de la EVA el día 10 y la hiperinflamación en el lugar de la inyección fueron significativamente más bajas que en el grupo de PRP solo. En conclusión, se observó una eficacia similar entre el tratamiento con PRP solo y el tratamiento con PRP en combinación con ozono(28).

Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang (2017), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre los efectos del plasma rico en plaquetas en el manejo de la osteoartritis de rodilla, el cual incluyó 10 ensayos controlados aleatorizados, con 1069 pacientes. El estudio demostró que 6 meses después de la inyección, el PRP y el ácido hialurónico (HA) tuvieron efectos similares con respecto al alivio del dolor (puntuación de dolor WOMAC) y la mejora funcional (puntuación de función WOMAC). Sin embargo, 12 meses después de la inyección, el PRP se asoció con un alivio del dolor significativamente mejor (puntuación de dolor WOMAC, diferencia de medias  $-2,83$ ; intervalo de confianza [IC] del 95 %:  $-4,26$  a  $-1,39$ ,  $P = 0,0001$ ) y mejoría funcional (diferencia de medias  $-12,53$ ; IC del 95 %:  $-14,58$  a  $-10,47$ ;  $p < 0,00001$  en la puntuación total WOMAC), así mismo el PRP no aumentó el riesgo de eventos adversos en comparación con el HA y la solución salina(84).

Fernández-Cuadros et al. (2020), en su estudio titulado, “El ozono intraarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes”, de diseño cuasiexperimental prospectivo se encargó de analizar a 115 pacientes con OA de rodilla con Kellgren-Lawrence grado 2 o más. El protocolo de ozono consistió en una infiltración intraarticular de 20 ml de una mezcla médica de oxígeno-ozono (95-5 %), en 4 sesiones (una por semana), a una concentración de 20  $\mu\text{g/ml}$ . Las variables de resultado principal fueron clínicas (dolor, rigidez y función), donde el ozono mejoró significativamente las variables clínicas dolor, rigidez y función ( $p = 0,0000$ ). El dolor medido por EVA fue de  $7,11 \pm 1,11$  puntos y disminuyó significativamente a  $3,56 \pm 1,56$  puntos ( $p = 0,0000$ ). Antes de la intervención, la subescala WOMAC-rigidez fue de  $2,73 \pm 1,39$  puntos y bajo a  $1,16 \pm 1,13$  puntos, la subescala WOMAC-función fue de  $41,66 \pm 8,1$  puntos y bajo a  $25,29 \pm 9,72$  puntos y la subescala WOMAC-dolor fue

de  $14.3 \pm 2.29$  puntos y bajo a  $7.13 \pm 3.13$  puntos, todas fueron estadísticamente significativas ( $p = 0.0000$ )(85).

Xiangjiang Wang et al. (2018) en su estudio “Efectividad de las inyecciones intraarticulares de ozono sobre los resultados de la cirugía post-artroscópica para la osteoartritis de rodilla”, evaluó retrospectivamente a 80 pacientes con OA de rodilla sintomática (grado II o III de Kellgren-Lawrence), que recibieron o no 20 ml de ozono de 20  $\mu\text{g/ml}$  como inyección intraarticular después de una cirugía artroscópica. El período mínimo de seguimiento fue de 12 meses. Se evaluó la eficacia clínica con EVA, el Índice de Lequesne, WOMAC y la Impresión Clínica Global (CGI). La puntuación VAS en el grupo de ozono fue significativamente mejor que la del grupo de control en todos los momentos del seguimiento posoperatorio ( $P < 0,05$ ). El grupo de ozono también mostró una mejora significativamente mayor en las puntuaciones del Índice de Lequesne ( $P < 0,05$ ), de la misma forma en los índices de WOMAC-dolor, WOMAC-rigidez y WOMAC-función ( $P < 0,05$ ). Además, en el grupo de ozono se encontró un número significativamente mayor de pacientes ( $P < 0,05$ ) con mejores grados de CGI en comparación con el grupo de control a los 12 meses(86).

Najm Aurelie et al. (2021) realizaron un estudio titulado “Eficacia de las inyecciones intraarticulares de corticosteroides en la osteoartritis de rodilla: una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios”, con el fin de evaluar la efectividad de las inyecciones intraarticulares (IA) de corticosteroides. De un total de 520 estudios seleccionados, 23 se incluyeron en la revisión sistemática y 15 posteriormente en el meta-análisis. Las inyecciones intraarticulares de corticoides mostraron una tendencia hacia un efecto superior en comparación con el control tanto en el dolor (Diferencia de medias estandarizadas -DME, de  $-0,61$  (IC del 95 %:  $-1,25, 0,03$ )) como en la función (DME  $-1,02$  (IC del 95 %:  $-2,14, 0,10$ )) a corto plazo, seguimiento ( $\leq 6$  semanas), mientras que el análisis del seguimiento a largo plazo ( $\geq 24$  semanas) mostró una tendencia hacia la superioridad de los controles (IA HA, IA AINE, fisioterapia) para el dolor (DME  $0,68$  (IC del 95 %:  $-0,11, 1,47$ )) y función (DME  $0,88$  (IC del 95 %:  $-0,36; 2,12$ )). No hubo diferencias entre las intervenciones a medio plazo ( $> 6$  semanas y  $< 24$  semanas)(87).

Feng Xu y Beiping Li (2017) en su estudio “Eficacia terapéutica de la inyección de ozono en la rodilla para pacientes con osteoartritis junto con celecoxib oral y glucosamina” en China, evaluaron a través de un estudio experimental, ensayos clínico aleatorizado, el efecto de la inyección intraarticular de ozono médico comparado con un COX 2 selectivo y glucosamina oral en pacientes adultos mayores con diagnóstico de osteoartritis (OA); para ello utilizaron una escala de evaluación de dolor EVA y la escala de Lysholm. Encontraron que de los 76 pacientes que

asignados aleatoriamente a dos grupos. Ambos grupos recibieron celecoxib e hidrocortisona por vía oral, solo que el grupo experimental además recibió ozono, se inyectaron 20 ml de una mezcla de ozono y oxígeno con una concentración de gas de 20  $\mu\text{g/ml}$  en la cavidad articular de la rodilla, terapia duró seis semanas, dos veces por semana para cada paciente. Al finalizar, la puntuación del dolor y la puntuación de Lysholm en la rodilla se midieron antes de la inyección (pretratamiento) y una, tres y seis semanas después del inicio del tratamiento (postratamiento). En el grupo de ozono, tres semanas después de la intervención, la puntuación del dolor mejoró significativamente en comparación con el grupo de control ( $p < 0,05$ ) (88).

Aliyev D, Akkemik U (2023) en su estudio “Eficacia de una inyección intraarticular de ozono para el dolor crónico de rodilla debido a osteoartritis” llevado a cabo en Turquía evaluaron, retrospectivamente los efectos de un tratamiento de OA a corto plazo, de tres meses de duración, utilizando una inyección intraarticular de ozono, en pacientes con OA de rodilla en estadio 2-3. Se enrolaron 94 pacientes, entre 28 y 75 años, quienes habían recibido tratamientos con ozono intraarticular en una dosis de 10 ml a 15  $\text{mcg/ml}$  durante 4 semanas, una vez por semana. Los instrumentos de evaluación clínica fueron puntuación visual analógica (EVA) y el Índice de Osteoartritis de las Universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC), evaluados al inicio del estudio, al mes y a los 3 meses después de la intervención. Determinaron que las puntuaciones de dolor disminuyeron en los participantes de forma estadísticamente significativas al mes y a los 3 meses después de la intervención ( $P = 0,000$ ). La necesidad de medicación analgésica había disminuido en 56 participantes (61,5%) al mes después de la intervención y en 50 (54,9%) a los 3 meses. De los 94 participantes, 66 (70,2%) estaban satisfechos con el tratamiento recibido y 28 (29,8%) no (89).

Antonio Oliviero, Lorenzo Giordano, Nicola Maffulli (2019), en su estudio “El efecto temporal de las inyecciones intraarticulares de ozono sobre el dolor en la osteoartritis de rodilla” realizaron una revisión sistemática, que analizó 6 ensayos clínicos aleatorizados en donde se analizaron 353 pacientes con OA de rodilla. En estos estudios, el resultado primario se evaluó comparando los resultados de la EVA y el índice de artritis WOMAC. Principalmente, se registraron las puntuaciones al 1, 3, 6 y 12 meses después del tratamiento. Se estableció que utilizando una inyección intraarticular de 20  $\mu\text{g/ml} \times 20 \text{ ml}$  de  $\text{O}_3$ , una vez a la semana durante cuatro semanas consecutivas, se logró una mejora del 72,11 % en la puntuación VAS durante un seguimiento de 3 meses y una mejora del 59,2% en la puntuación WOMAC durante un seguimiento de 1 mes. No se reportaron eventos adversos (90).

Yassin Mustafa et al. (2022), en su estudio “Terapia de inyección de ozono comparada con inyecciones de corticosteroides para la osteoartritis de rodilla”, con diseño experimental de tipo ensayo clínico compararon el efecto de las inyecciones de ozono versus el estándar ozono

atención actual (inyecciones de corticosteroides) sobre el dolor de rodilla. Un total de 40 pacientes fueron divididos en dos grupos que recibieron 30  $\mu\text{g/ml}$  intraarticulares de ozono (OZ) o esteroides (GS) durante 3 semanas. La eficacia se midió mediante la EVA y SF-12 KOOS. Los pacientes fueron seguidos durante hasta 6 meses. El puntaje VAS en el grupo de ozono disminuyó más que en el de inyección de corticosteroides [diferencia media entre grupos (DM) =  $1,5 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$  (IC 95% 0,2-2,7)]. La diferencia máxima entre ambos brazos se observó a las 12 semanas [diferencia de medias (DM) = 3,9,  $p < 0,01$  (IC 95% 2-5,2)]. La subescala de dolor de KOOS siguió una tendencia similar a las 12 semanas [diferencia de medias (DM) = 18,  $p < 0,01$  (IC 95% 8-32)]. SF-12 (PCS) en el grupo de ozono fue similar entre ambos grupos. A los 6 meses, no hubo diferencias entre los grupos(91).

Costa Tiago et al. (2018), realizaron un estudio denominado “Ozonoterapia en la osteoartritis de rodilla: una revisión sistemática”, el objetivo fue examinar la eficacia de la ozonoterapia en la osteoartritis de rodilla. Se identificaron seis estudios aleatorios y controlados. No se realizó ningún análisis cuantitativo de los datos, ya que los estudios incluidos no eran suficientemente homogéneos. Concluyeron, que no existe una terapia estandarizada. Pocos estudios informaron efectos adversos y, cuando ocurrieron, fueron leves y estuvieron asociados con el procedimiento. Finalmente concluyeron que la ozonoterapia demostró ser efectiva a corto plazo en relación al placebo y cuando se combina con ácido hialurónico, pero no fue superior a otros tratamientos actuales(92).

### 3.2.2 Nacionales

Alarcón Flor (2016), en su estudio “Impacto en la Salud Pública de la Osteoartrosis y su Manejo con Plasma Rico en Plaquetas en el Personal del Hospital Militar Central vs Hospital Nacional de Policía, Lima-Perú, 2015-2016”, evaluó el impacto con un instrumento validado por opinión de expertos y la evolución clínica de los pacientes con osteoartrosis de rodilla tratados con Plasma Rico en Plaquetas, a quienes se les aplicó tres dosis de PRP una vez por semana. Se concluyó que el impacto en la salud pública es positivo de la osteoartrosis y su manejo con Plasma Rico en Plaquetas (PRP) en el personal militar del Hospital Militar Central y Hospital Nacional de Policía(93).

Arana C y Artidoro G (2019) en su estudio “Eficacia del ácido hialurónico vs corticoides intraarticulares en el tratamiento sintomático de pacientes con artrosis de rodilla en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, enero 2016-febrero 2018”, evaluaron la eficacia del ácido hialurónico vs corticoides intraarticulares Para ello se efectuó un estudio descriptivo,

retrospectivo, transversal, comparativo en pacientes que recibieron tratamiento intraarticular con corticoide y ácido hialurónico. Se eligieron al azar 16 sujetos por grupo de tratamiento. El 62.5% fueron mujeres 50%, entre 45-60 años, con sobrepeso el 68.75% y la ocupación de baja carga física 81.25%. Se comparó la eficacia con la aplicación del cuestionario WOMAC. Para los usuarios de corticoides el dolor bajo en un 50%, rigidez moderada en un 87.50% y capacidad funcional adecuada de solo 37.5%; en cambio para ácido hialurónico el dolor fue bajo en un 75%, rigidez moderada en un 50% y capacidad funcional adecuada del 75%(94).

### 3.2.3 Locales

Huanqui C. et al. (2006) efectuaron un estudio cuasiexperimental denominado “Eficacia y seguridad del ozono intraarticular en artrosis de rodilla refractaria al tratamiento”, para ello se evaluó a 100 pacientes con OA de rodilla grado 3-4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, quienes presentaban pobre respuesta clínica a los AINES convencionales, se les aplicó en dosis de 5cc a 15ug/mL las primeras 5 sesiones y de 5cc a 20ug/mL las 3 restantes, con una frecuencia de 2 semanales. Se midió la eficacia con WOMAC. Se encontró una mejora clínica progresiva del puntaje a los 7, 14 y 28 días de tratamiento, siendo el porcentaje de mejoría del 52%(95).

No hay más estudios que hayan explorado la efectividad del uso de corticoides o plasma rico en plaquetas ozonizado para la OA de rodilla a nivel local.

## 4. HIPÓTESIS

### 4.1 Hipótesis general

H1: El tratamiento con infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides es superior en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

H0: No hay diferencia en el tratamiento con infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides en la mejora de la capacidad funcional y

disminución del dolor pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

#### 4.2 Hipótesis específicas

- a) H1: Hay una reducción mayor del puntaje de dolor mediante la escala visual analógica (EVA) en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, desde la línea de base a la semana 1,2,3 y 4, en el grupo que recibe plasma rico en plaqueta ozonizado respecto al de corticoterapia, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.
- b) H1: Es mejor la capacidad funcional mediante la puntuación de la escala WOMAC desde el inicio hasta la semana 1,2,3 y 4, en el grupo que recibe plasma rico en plaqueta ozonizado respecto al de corticoterapia, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.

## CAPITULO II PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

### 1. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACIÓN

**1.1 Técnicas:** Evaluación clínica y encuesta

**1.2. Instrumentos:** Fichas de recolección de datos, historia clínica

**1.3. Materiales de verificación:** Útiles de escritorio y materiales para la realización de las pruebas durante la evaluación clínica.

### 2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

**2.1. Ámbito:** Departamento de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital General Honorio Delgado Espinoza

**2.2. Temporalidad:** Entre julio 2024 a diciembre 2024

**2.3. Unidades de estudio:** Pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2-3.

## 2.4. Población

### 2.4.1. Universo

Estará conformada por la totalidad de pacientes con diagnóstico de osteoartritis de rodilla mayores de 50 años, y que son atendidos en el departamento de Medicina física y Rehabilitación del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa durante el año 2024. Se cuenta con datos de la oficina de estadística e informática del hospital que señala un total de 966 pacientes atendidos en este servicio durante el último año (2023).

### 2.4.2. Muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se utiliza la calculadora OpenEpi, desarrollado en JavaScript para estudios analíticos (cohortes y ensayos clínicos), de acceso gratuito, de código abierto e independientes de un sistema operativo, diseñados para su uso en salud pública y medicina que proporcionan una serie de herramientas epidemiológicas y estadísticas para estudios analíticos(96). En donde los valores asumidos fueron tomados de los datos provenientes del estudio de Yassin Mustafa et al.(2022).

<b>Tamaño muestral: Estudio de cohorte</b>	
Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95
Potencia (1-beta, % probabilidad de detección)	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1
Porcentaje de No Expuestos positivos	5
Porcentaje de Expuestos positivos	15
Odds Ratio:	0.2
Razón de riesgo/prevalencia	2
Diferencia riesgo/prevalencia	10

Tamaño de muestra	Kelsey	Fleiss	Fleiss con CC
Tamaño de la muestra - Expuestos	72	71	81
Tamaño de la muestra- No expuestos	72	71	81
Tamaño total de la muestra	144	142	162

Calculadora\_ [https://www.openepi.com/SampleSize\(97\)](https://www.openepi.com/SampleSize(97))

Siendo la muestra total de 162 pacientes, donde la cohorte de expuestos a la inyección intraarticular de plasma rico en plaqueta ozonizado estará conformada por 81 sujetos y la cohorte no expuesta (uso de corticoide intraarticular) estará conformada por 81 sujetos.

### Criterios de inclusión

Un paciente debe cumplir con los siguientes criterios para ser elegible para su inclusión en el estudio:

1. Hombre o mujer  $\geq 50$  años.
2. Proporcionar consentimiento informado firmado.
3. Que tenga prescrito tratamiento con ozono o corticoide por vía intra-articular por un tiempo mínimo de 4 semanas.
4. Índice de masa corporal  $\leq 39$ .
5. Diagnóstico clínico de OA de rodilla grado 2 y 3 por criterio radiológico.
6. Dolor de moderado a intenso en la articulación definido como una puntuación promedio de la subescala de dolor WOMAC de  $\geq 4$ .
7. Antecedente de uso regular de medicamentos analgésicos para el dolor de la OA (definido como un promedio de 3 días por semana durante las 2 semanas, incluidos AINE, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, opioides, paracetamol/acetaminofén o combinaciones de los mismos.
8. Dispuesto y capaz de cumplir con las visitas de control y seguimiento al hospital.

### Criterios de exclusión

1. Uso de corticoides sistémicos por vía oral o endovenosa durante el tiempo de tratamiento.
2. Tiene programada una cirugía de reemplazo de articulación durante el período de estudio.

3. Historia o presencia de neuropatía autonómica, neuropatía diabética u otra neuropatía periférica, incluido problemas de distrofia.
4. Diabetes mal controlada (definida como cualquier valor único de hemoglobina A1c [HbA1c] >8,0%).
5. Presencia de algún proceso infeccioso agudo como neumonía, infección urinaria.
6. Antecedente de Trombocitopenia.
7. Antecedente de Epilepsia o convulsiones.
8. Favismo.
9. Historia de hipertensión mal controlada.
10. Historia de alergias a AINES.
11. Antecedente de problema oncológico.
12. Trastornos psiquiátricos o problemas depresivos crónico en tratamiento.

### **3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **3.1. Organización**

- Una vez finalizada la elaboración del proyecto de investigación, este será presentada a la Facultad de Medicina, unidad de postgrado, segunda especialidad de la Universidad Católica de Santa María y a la dirección de investigación y docencia del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa, para la respectiva autorización de su ejecución.
- Aprobado el proyecto de investigación se procederá a identificar a los pacientes con diagnóstico de OA de rodilla grado 2-3 que acudan a consultorio externo de medicina física y rehabilitación del hospital, a quienes se les haya prescrito plasma rico en plaqueta ozonizado o infiltración con corticoide, se revisará las historias clínicas, a quienes se procederá a aplicar un formato de consentimiento informado a efecto de aplicar los cuestionarios de recolección de datos.
- Así mismo, algunos registros clínicos de estos pacientes serán tomados de sus respectivas historias clínicas institucionales.
- Serán analizados únicamente los pacientes que cumplan con los criterios de selección.
- Los datos serán recolectados en la hoja de recolección, tomando en cuenta cada uno de los ítems a considerar tanto para la evaluación clínica como la del dolor.

- Toda la información será anotada en una ficha de recolección de datos (anexo B), de creación propia. A ambas cohortes se les interrogará cada semana para conocer el estado de su dolor y funcionalidad física, ya sea de manera telefónica o presencial.
- Finalmente, la información será ingresada en una hoja de Excel 2023, para su posterior análisis estadístico.

### 3.2. Recursos

#### 3.2.1. Humanos

**Investigadora:** Dra. Anahí Vizcarra Ñaupá

**Asesor:** Dr. Raúl Maylon Manchego Medina

**Estadístico:** Dra. Paula Cahuina Lope

#### 3.2.2. Institucionales

Historias clínicas.

#### 3.2.3. Materiales

- Fichas de recolección de datos para la investigación
- Material de escritorio: Papel Bond, lapiceros, borrador, resaltador, escritorio, silla.
- Laptop con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico. Impresora.

#### 3.2.4. Financieros

La investigación será autofinanciada por la autora.

### 3.3 Análisis estadístico

El análisis de efectividad se realizará en los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión, recibieron el tratamiento y en quienes se encuentren registrados los datos de las visitas iniciales, de las semanas 1,2,3 y 4.

Los datos serán recogidos en una ficha de recolección de datos, para ser ingresados y organizados en una hoja de cálculo de Excel para el cálculo de las variables de puntuación (VAS y WOMAC). A continuación, se analizarán utilizando el programa estadístico SPSS v.24.

Las variables cuantitativas como la edad, peso, IMC se describirán según los grupos mediante el uso de medidas de resumen mediana, desviación estándar y media y se compararán entre ambos grupos mediante la prueba t de Student.

Las variables cualitativas se describirán según los grupos mediante frecuencias absolutas y relativas y la existencia de asociación entre los grupos se verificará mediante la prueba de Chi cuadrado, la prueba exacta de Fisher o la prueba de Mann-Whitney.

La evaluación del contraste de hipótesis (objetivo principal) se realizará a través de la comparación de diferencia de medias en las puntuaciones de dolor y capacidad funcional después del tratamiento en cada uno de los puntos de corte de evaluación, ósea desde el inicio del tratamiento a la semana 1,2,3 y 4; se utilizará la prueba t de Student para dos muestras independientes, con un nivel de significancia del 5%. El supuesto de normalidad de la variable en los dos grupos se verificará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

### CRONOGRAMA DE TRABAJO

Actividades	2024									
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
Elección del tema, diseño y matriz de consistencia	x									
Búsqueda de literatura científica respecto al problema		x								
Diseño y elaboración de los de antecedentes nacionales e internacionales			x							
Elaboración del planteamiento del problema			x							
Establecer el instrumento de recolección de datos				x						
Presentación del Trabajo Académico de Segunda					x					

Especialidad en Medicina Interna a la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Católica Santa María de Arequipa										
Revisión y levantamiento de observaciones, reducción de índices de similitud del programa turnitin.						X				
Aprobación							X			



## REFERENCIAS

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 22 de agosto de 2015;386(9995):743-800.
2. O'Neill TW, McCabe PS, McBeth J. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. abril de 2018;32(2):312-26.
3. Lepetsos P, Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. abril de 2016;1862(4):576-91.
4. Jiang C, Luo P, Li X, Liu P, Li Y, Xu J. Nrf2/ARE is a key pathway for curcumin-mediated protection of TMJ chondrocytes from oxidative stress and inflammation. *Cell Stress Chaperones*. mayo de 2020;25(3):395-406.
5. de Sire A, Marotta N, Marinaro C, Curci C, Invernizzi M, Ammendolia A. Role of Physical Exercise and Nutraceuticals in Modulating Molecular Pathways of Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 27 de mayo de 2021;22(11):5722.
6. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro O, Albaladejo-Florín MJ, Álava-Rabasa S. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Revista de la sociedad española del dolor*. 2020;27(2):78-88.
7. Rankothgedera S, Atukorala I, Fernando C, Munidasa D, Wijayarathne L, Udagama P. A potential diagnostic serum immunological marker panel to differentiate between primary and secondary knee osteoarthritis. *PLoS One*. 2021;16(9):e0257507.
8. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9829176.
9. Akkawi I. Ozone therapy for musculoskeletal disorders Current concepts. *Acta Biomed*. 12 de noviembre de 2020;91(4):e2020191.
10. de Sire A, Stagno D, Minetto MA, Cisari C, Baricich A, Invernizzi M. Long-term effects of intra-articular oxygen-ozone therapy versus hyaluronic acid in older people affected by knee osteoarthritis: A randomized single-blind extension study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2020;33(3):347-54.
11. Apuzzo D, Giotti C, Pasqualetti P, Ferrazza P, Soldati P, Zucco GM. An observational retrospective/horizontal study to compare oxygen-ozone therapy and/or global postural re-education in complicated chronic low back pain. *Funct Neurol*. 2014;29(1):31-9.
12. Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int J Mol Sci*. 17 de agosto de 2019;20(16):4009.
13. Paoloni M, Di Sante L, Cacchio A, Apuzzo D, Marotta S, Razzano M, et al. Intramuscular oxygen-ozone therapy in the treatment of acute back pain with lumbar disc herniation: a

- multicenter, randomized, double-blind, clinical trial of active and simulated lumbar paravertebral injection. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1 de junio de 2009;34(13):1337-44.
14. Baranova IV, Bezsmertnyi YA, Bezsmertnaya HV, Postovitenko KP, Iliuk IA, Gumeniuk AF. Analgetic effect of ozone therapy: myths of reality? *Pol Ann Med*. 21 de marzo de 2020;27(1):62-7.
  15. Rajkumar KV, M J, S S. Knowledge and awareness of ozone therapy among dental professionals. *Int J Res Pharm Sci*. 1 de octubre de 2020;11((SPL 3)):303-7.
  16. Fitzpatrick E, Holland OJ, Vanderlelie JJ. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. agosto de 2018;15(4):633-44.
  17. Domb WC. Ozone Therapy in Dentistry: A Brief Review for Physicians. *Interv Neuroradiol*. 1 de septiembre de 2014;20(5):632-6.
  18. Masan J, Sramka M, Rabarova D. The possibilities of using the effects of ozone therapy in neurology. *Neuro Endocrinol Lett*. marzo de 2021;42(1):13-21.
  19. Rajendran L, Knölker HJ, Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery. *Nat Rev Drug Discov*. enero de 2010;9(1):29-42.
  20. Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, et al. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O2-O3) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. septiembre de 2018;37(9):2517-27.
  21. Javadi Hedayatabad J, Kachooei AR, Taher Chaharjouy N, Vaziri N, Mehrad-Majd H, Emadzadeh M, et al. The Effect of Ozone (O3) versus Hyaluronic Acid on Pain and Function in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Bone Jt Surg*. mayo de 2020;8(3):343-54.
  22. Hashemi M, Taheri M, Dadkhah P, Hassani H, Ataie M, Ghasemi M, et al. Comparison of Two Different Ozone Injection Sites for Knee Osteoarthritis, Tibio-femoral Joint versus Suprapatellar Recess: An Open Randomized Clinical Trial. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 22 de febrero de 2020;37-49.
  23. Raeissadat SA, Ghazi Hosseini P, Bahrami MH, Salman Roghani R, Fathi M, Gharooee Ahangar A, et al. The comparison effects of intra-articular injection of Platelet Rich Plasma (PRP), Plasma Rich in Growth Factor (PRGF), Hyaluronic Acid (HA), and ozone in knee osteoarthritis; a one year randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 3 de febrero de 2021;22(1):134.
  24. Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktas FN. Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. febrero de 2017;25(2):485-92.
  25. Haydt R, Boyle B, Meyers M, Weissberg S, Dyrli K. Comparison of Platelet Rich Plasma and Oxygen Ozone Injections for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1 de octubre de 2019;100(10):e149.

26. Raeissadat SA, Tabibian E, Rayegani SM, Rahimi-Dehgolan S, Babaei-Ghazani A. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res.* 2018;11:2537-50.
27. Cardelli F, De Santis F, Dall'Olio M, Leonardi M. Osteoarthritis of the hip treated by intra-articular infiltration of oxygen-ozone and hyaluronic acid (Hyalubrix): preliminary results. *International Journal of Ozone Therapy.* 2008;7:66-9.
28. Dernek B, Kesiktas FN. Efficacy of combined ozone and platelet-rich-plasma treatment versus platelet-rich-plasma treatment alone in early stage knee osteoarthritis. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 8 de junio de 2024];32(2):305-11. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-back-and-musculoskeletal-rehabilitation/bmr181301>
29. Eymard F, Ornetti P, Maillet J, Noel É, Adam P, Legré-Boyer V, et al. Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 8 de junio de 2024];29(10):3195-210. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00167-020-06102-5>
30. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet.* 27 de abril de 2019;393(10182):1745-59.
31. Tong L, Yu H, Huang X, Shen J, Xiao G, Chen L, et al. Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches. *Bone Res* [Internet]. 20 de septiembre de 2022 [citado 6 de abril de 2024];10(1):1-17. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41413-022-00226-9>
32. Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA, Taylor NF, Kemp JL, Hunter DJ, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage* [Internet]. 1 de octubre de 2023 [citado 6 de abril de 2024];31(10):1280-92. Disponible en: [https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584\(23\)00832-4/abstract](https://www.oarsijournal.com/article/S1063-4584(23)00832-4/abstract)
33. Varga Z, Sabzwari S rafay ali, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. *Cureus* [Internet]. [citado 6 de abril de 2024];9(4):e1144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5422108/>
34. Zhang W, Wang F, Zhang L, Sun T, Fu Z. Intrathecal injection of ozone alleviates CCI-induced neuropathic pain via the GluR6-NF-κB/p65 signalling pathway in rats. *Mol Med Rep.* abril de 2021;23(4):231.
35. Brophy RH, Fillingham YA. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Osteoarthritis of the Knee (Nonarthroplasty), Third Edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 1 de mayo de 2022;30(9):e721-9.
36. Hernández-Sampieri, R. & Mendoza, C (2018). Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta | RUDICS [Internet]. 2020 [citado 7 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://virtual.cuautitlan.unam.mx/rudics/?p=2612>

37. ASALE R, RAE. «Diccionario de la lengua española» - Edición del Tricentenario. [citado 6 de abril de 2024]. efectividad | Diccionario de la lengua española. Disponible en: <https://dle.rae.es/efectividad>
38. Hsu H, Siwec RM. Knee Osteoarthritis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 6 de abril de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507884/>
39. Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* febrero de 2019;42:240-7.
40. Crowley JL, Soti V. Platelet-Rich Plasma Therapy: An Effective Approach for Managing Knee Osteoarthritis. *Cureus* [Internet]. [citado 11 de junio de 2024];15(12):e50774. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10729545/>
41. Jüni P, Hari R, Rutjes AW, Fischer R, Silleta MG, Reichenbach S, et al. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2015 [citado 6 de abril de 2024];(10). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005328.pub3/full/es>
42. Organization WH. World Report on Ageing and Health. World Health Organization; 2015. 260 p.
43. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* noviembre de 2019;27(11):1578-89.
44. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, 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* [Internet]. 10 de noviembre de 2018 [citado 21 de diciembre de 2019];392(10159):1789-858. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32279-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32279-7/abstract)
45. Investigación (IETSI) SS de S (EsSalud) I de E de T en S e, Araujo Castillo RV, Solís Condor R. Carga de enfermedad asociada a la artrosis en la población atendida en el Seguro Social de Salud del Perú durante el 2016. Reporte de Resultados de Investigación 03-2018. 2018 [citado 6 de abril de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/2717>
46. Geenen R, Overman CL, Christensen R, Åsenlöf P, Capela S, Huisinga KL, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* junio de 2018;77(6):797-807.
47. Kelley GA, Kelley KS, Callahan LF. Clinical relevance of Tai Chi on pain and physical function in adults with knee osteoarthritis: An ancillary meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Prog.* 2022;105(2):368504221088375.
48. Khan SA, Parasher P, Ansari MA, Parvez S, Fatima N, Alam I. Effect of an Integrated Physiotherapy Protocol on Knee Osteoarthritis Patients: A Preliminary Study. *Healthcare (Basel)* [Internet]. 14 de febrero de 2023 [citado 6 de abril de 2024];11(4):564. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9956031/>

49. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CWC, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 31 de marzo de 2015;350:h1225.
50. Martín González A, Martín Arias LH, Sanz Fadrique R, Salgueiro Vázquez E. Análisis y evaluación del riesgo cardiovascular y gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores selectivos y no selectivos de ciclooxigenasa. *An R Acad Nac Farm (Internet)* [Internet]. 2022 [citado 6 de abril de 2024];83-105. Disponible en: [https://analesranf.com/wp-content/uploads/2022/88\\_01/8801\\_05.pdf](https://analesranf.com/wp-content/uploads/2022/88_01/8801_05.pdf)
51. Zhang X, Li X, Xiong Y, Wang Y, Wei J, Zeng C, et al. Efficacy and Safety of Tramadol for Knee or Hip Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis Care & Research* [Internet]. 2023 [citado 1 de agosto de 2023];75(1):158-65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/acr.24750>
52. Mathieu S, Tournadre A, Soubrier M, Sellam J. Effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs in osteoarthritis: A meta-analysis. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 13 de mayo de 2024];89(6):105444. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X2200104X>
53. Sconza C, Respizzi S, Virelli L, Vandenbulcke F, Iacono F, Kon E, et al. Oxygen-Ozone Therapy for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy*. enero de 2020;36(1):277-86.
54. Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*. mayo de 2018;25(4):672-9.
55. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, Gomes J, Marona J, Falcão S, et al. [Ozone Therapy in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review]. *Acta Med Port*. 31 de octubre de 2018;31(10):576-80.
56. Sconza C, Leonardi G, Kon E, Respizzi S, Massazza G, Marcacci M, et al. Oxygen-ozone therapy for the treatment of low back pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. octubre de 2021;25(19):6034-46.
57. Barbosa LT, Rodrigues CF de S, Andrade RR de, Barbosa FT. The effectiveness of percutaneous injections of ozonotherapy in low back pain. *Rev Assoc Med Bras* (1992). agosto de 2020;66(8):1146-51.
58. Hashemi M, Khameneh SMH, Dadkhah P, Mohajerani SA. Effect of intraarticular injection of ozone on inflammatory cytokines in knee osteoarthritis. *Journal of Cellular & Molecular Anesthesia*. 2017;2(2):37-42.
59. Sconza C, Braghetto G, Respizzi S, Morengi E, Kon E, Di Matteo B. Ultrasound-guided periradicular oxygen-ozone injections as a treatment option for low back pain associated with sciatica. *Int Orthop*. mayo de 2021;45(5):1239-46.
60. Zhang C, Ma S, Zhao X, Wen B, Sun P, Fu Z. Upregulation of antioxidant and autophagy pathways via NRF2 activation protects spinal cord neurons from ozone damage. *Mol Med Rep*. junio de 2021;23(6):428.

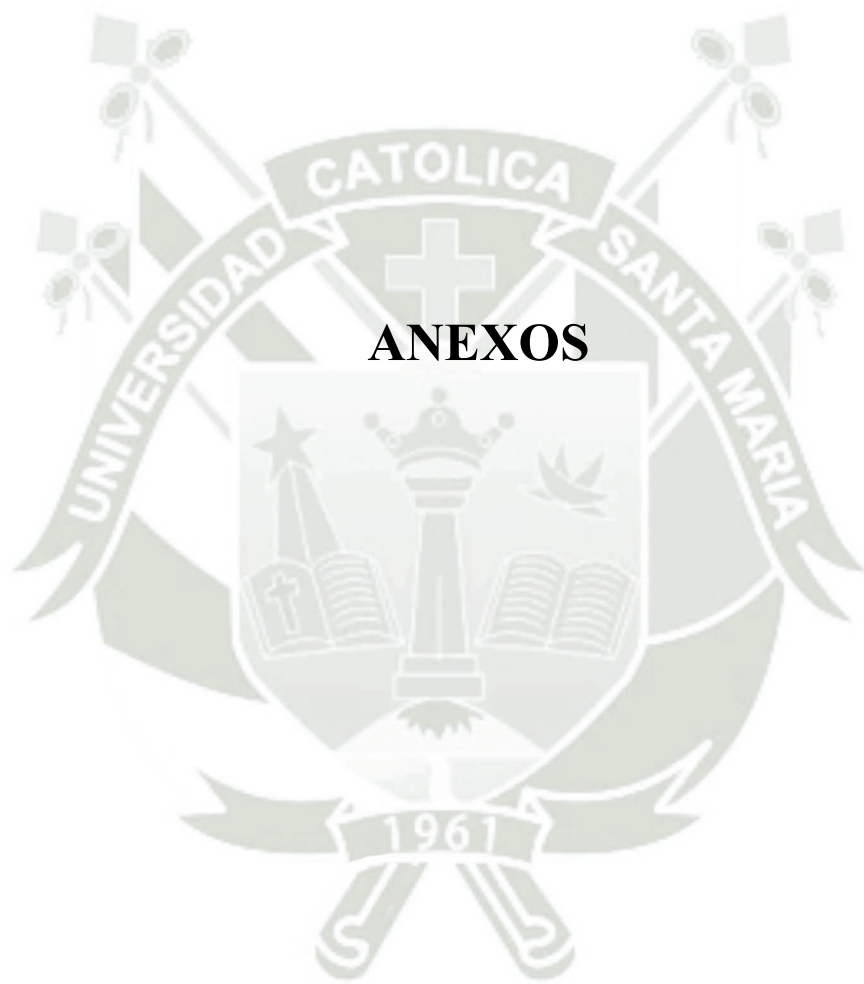
61. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mesta F, Hernández-Matos Y, Barrios JM, Martínez-Sánchez G, et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *Eur J Pharmacol.* 15 de septiembre de 2017;811:148-54.
62. Zeng J, Lei L, Zeng Q, Yao Y, Wu Y, Li Q, et al. Ozone Therapy Attenuates NF- $\kappa$ B-Mediated Local Inflammatory Response and Activation of Th17 Cells in Treatment for Psoriasis. *Int J Biol Sci.* 2020;16(11):1833-45.
63. Tumolo MR, Panico A, De Donno A, Mincarone P, Leo CG, Guarino R, et al. The expression of microRNAs and exposure to environmental contaminants related to human health: a review. *Int J Environ Health Res.* febrero de 2022;32(2):332-54.
64. Bromberg PA. Mechanisms of the acute effects of inhaled ozone in humans. *Biochim Biophys Acta.* diciembre de 2016;1860(12):2771-81.
65. Rivas-Arancibia S, Zimbrón LFH, Rodríguez-Martínez E, Maldonado PD, Borgonio Pérez G, Sepúlveda-Parada M. Oxidative stress-dependent changes in immune responses and cell death in the substantia nigra after ozone exposure in rat. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:65.
66. Huth KC, Saugel B, Jakob FM, Cappello C, Quirling M, Paschos E, et al. Effect of aqueous ozone on the NF-kappaB system. *J Dent Res.* mayo de 2007;86(5):451-6.
67. Renate VH. Chronic inflammatory processes and the low-dose ozone concept based on the International guidelines of medical ozone: Signal transduction and Bioregulation through «Ozone peroxides» as second Messenger molecules. *Медицинский альманах.* 2013;(3(27)):33.
68. Iorio GC, Ammendolia A, Marotta N, Ricardi U, de Sire A. A bond between rheumatic diseases and cancer in the elderly: The interleukin-6 pathway. *Int J Rheum Dis.* octubre de 2021;24(10):1317-20.
69. Higashi Y, Sukhanov S, Anwar A, Shai SY, Delafontaine P. Aging, atherosclerosis, and IGF-1. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* junio de 2012;67(6):626-39.
70. Lino VTS, Marinho DS, Rodrigues NCP, Andrade CAF. Efficacy and safety of ozone therapy for knee osteoarthritis: an umbrella review of systematic reviews. *Front Physiol.* 2024;15:1348028.
71. Schwarz Adriana, Martinez Sanchez Gregorio, Sabbah Fadi. Madrid Declaration on Ozone Therapy (3rd. edition): ISCO3, 3rd edition, 2020, 103 pages. Available in nine languages: Arab, English, French, Italian, Portuguese, Russian, Spanish, Ukrainian & Turkish. [Internet]. [citado 13 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://isco3.org/producto/madrid-declaration-on-ozone-therapy-3rd-edition-online-access-english/>
72. Raeissadat SA, Rayegani SM, Hassanabadi H, Fathi M, Ghorbani E, Babae M, et al. Knee Osteoarthritis Injection Choices: Platelet- Rich Plasma (PRP) Versus Hyaluronic Acid (A one-year randomized clinical trial). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2015;8:1-8.
73. Sundman EA, Cole BJ, Karas V, Della Valle C, Tetreault MW, Mohammed HO, et al. The anti-inflammatory and matrix restorative mechanisms of platelet-rich plasma in osteoarthritis. *Am J Sports Med.* enero de 2014;42(1):35-41.

74. Landesberg R, Roy M, Glickman RS. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg.* marzo de 2000;58(3):297-300; discussion 300-301.
75. Qiao X, Yan L, Feng Y, Li X, Zhang K, Lv Z, et al. Efficacy and safety of corticosteroids, hyaluronic acid, and PRP and combination therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* [Internet]. 30 de noviembre de 2023 [citado 6 de abril de 2024];24(1):926. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06925-6>
76. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol.* diciembre de 1988;15(12):1833-40.
77. Roos EM, Klässbo M, Lohmander LS. WOMAC osteoarthritis index. Reliability, validity, and responsiveness in patients with arthroscopically assessed osteoarthritis. Western Ontario and MacMaster Universities. *Scand J Rheumatol.* 1999;28(4):210-5.
78. Validación del WOMAC Peru [Internet]. [citado 6 de abril de 2024]. Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v05\\_n1/validacion.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v05_n1/validacion.htm)
79. Roos EM. 30 years with the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). *Osteoarthritis and Cartilage* [Internet]. 1 de abril de 2024 [citado 6 de abril de 2024];32(4):421-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1063458423009457>
80. Benhamou M, Baron G, Dalichampt M, Boutron I, Alami S, Rannou F, et al. Development and validation of a questionnaire assessing fears and beliefs of patients with knee osteoarthritis: the Knee Osteoarthritis Fears and Beliefs Questionnaire (KOFBeQ). *PLoS One.* 2013;8(1):e53886.
81. Akinpelu AO, Omosanya OJ, Odole AC, Adegoke BOA, Oyewole OO. Cross-cultural adaptation and psychometric testing of the Yoruba lequesne algofunctional index of knee osteoarthritis among patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 18 de noviembre de 2023 [citado 6 de abril de 2024];24:897. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10657015/>
82. Samuel AJ, Kanimozhi D. Outcome measures used in patient with knee osteoarthritis: With special importance on functional outcome measures. *Int J Health Sci (Qassim)* [Internet]. 2019 [citado 6 de abril de 2024];13(1):52-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6392485/>
83. Ware JE, Keller SD, Hatoum HT, Kong SX. The SF-36 Arthritis-Specific Health Index (ASHI): I. Development and cross-validation of scoring algorithms. *Med Care.* mayo de 1999;37(5 Suppl):MS40-50.
84. Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J. Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthroscopy.* marzo de 2017;33(3):659-670.e1.
85. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro O, Albaladejo-Florin MJ, Álava-Rabasa S, Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro O, et al. El ozono intrarticular modula la inflamación,

- mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* [Internet]. abril de 2020 [citado 6 de abril de 2024];27(2):78-88. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1134-80462020000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1134-80462020000200005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
86. Wang X, Wang G, Liu C, Cai D. Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. *Experimental and Therapeutic Medicine* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 4 de abril de 2024];15(6):5323-9. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6101>
87. Najm A, Alunno A, Gwinnutt JM, Weill C, Berenbaum F. Efficacy of intra-articular corticosteroid injections in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Joint Bone Spine* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 4 de abril de 2024];88(4):105198. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1297319X21000701>
88. Feng X, Beiping L. Therapeutic Efficacy of Ozone Injection into the Knee for the Osteoarthritis Patient along with Oral Celecoxib and Glucosamine. *J Clin Diagn Res* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 4 de abril de 2024];11(9):UC01-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713831/>
89. Aliyev D, Akkemik U, Asik I. Efficacy of an Intra-articular Ozone Injection for Chronic Knee Pain Due to Osteoarthritis. *Altern Ther Health Med*. enero de 2023;29(1):24-8.
90. Oliviero A, Giordano L, Maffulli N. The temporal effect of intra-articular ozone injections on pain in knee osteoarthritis. *British Medical Bulletin* [Internet]. 11 de diciembre de 2019 [citado 4 de abril de 2024];132(1):33-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldz028>
91. Yassin M, Khatib M, Eisa M, Gazit T, Robinson D. Ozone Injection Therapy Compared with Corticosteroid Injections for Knee Osteoarthritis. *European Journal of Medical and Health Sciences* [Internet]. 29 de diciembre de 2022 [citado 4 de abril de 2024];4(6):122-8. Disponible en: <https://ej-med.org/index.php/ejmed/article/view/1524>
92. Costa T, Rodrigues-Manica S, Lopes C, Gomes J, Marona J, Falcão S, et al. Ozonoterapia na Osteoartrose do Joelho: Revisão Sistemática. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 31 de octubre de 2018 [citado 4 de abril de 2024];31(10):576-80. Disponible en: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/10330>
93. Ortiz Quispe LX. Eficacia del uso de plasma rico en plaquetas en pacientes adultos mayores de 51-70 años con gonartrosis del HNCH. Efficacy of the use of plasma rich in platelets in adult patients between 51-70 years with gonarthrosis of HNCH [Internet]. 2022 [citado 12 de junio de 2024]; Disponible en: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/11993>
94. Caruajulca Arana GA. Eficacia del ácido hialurónico vs corticoides intraarticulares en el tratamiento sintomático de pacientes con artrosis de rodilla Hospital Regional Docente de Cajamarca período enero 2016-febrero 2018. *Universidad Nacional de Cajamarca* [Internet]. 2019 [citado 4 de abril de 2024]; Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3230046>

95. Huanqui Carlos, Cruz Maritza, Miranda Alejandro, Poblete Maritza, Mamani Ricardo. Eficacia y seguridad del ozono intraarticular en artrosis de rodilla refractaria al tratamiento [Internet]. 2006 [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v12\\_n1/pdf/a02.pdf](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/reuma/v12_n1/pdf/a02.pdf)
96. Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: A Web-based Epidemiologic and Statistical Calculator for Public Health. Public Health Rep [Internet]. 2009 [citado 5 de abril de 2024];124(3):471-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663701/>
97. OpenEpi:Sample Size for X-Sectional,Cohort,and Clinical Trials [Internet]. [citado 5 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>






## Anexo A. Matriz de Consistencia

### Título

### EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA EFECTIVIDAD CLÍNICA DE LAS INFILTRACIONES DE PLASMA RICO EN PLAQUETA OZONIZADO VERSUS CORTICOIDES EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS DE RODILLA, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA, 2024

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Variables	Indicadores	Metodología
<p>¿Cuál intervención es superior en efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor si se compara el uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides, en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?</p> <p><b>Específicos:</b> a) ¿Cómo cambia el puntaje de dolor mediante la puntuación con la escala visual analógica (EVA) en pacientes con</p>	<p><b>General:</b> Comparar la efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor del uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p> <p><b>Específicos:</b> a) Comparar el cambio del puntaje de dolor mediante la puntuación con la escala visual analógica (EVA) en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben</p>	<p>H1: El tratamiento con infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides es superior en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, de la línea de base a la semana 4, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p> <p><b>Específicos:</b> a) H1: Hay una reducción mayor del puntaje de dolor mediante la escala visual analógica (EVA) en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, desde la línea</p>	<p><b>Variable Independiente</b></p> <p>Infiltraciones Intra-articulares en rodilla</p> <p><b>Variable dependiente</b></p> <p>Efectividad Clínica</p>	<p>-Infiltración intraarticular de plasma rico en plaqueta ozonizado</p> <p>-Infiltración intraarticular de corticoide</p> <p>-Mejora del dolor Medido con EVA</p> <p>-Capacidad Funcional (WOMAC)</p>	<p>El tipo de investigación será aplicada.</p> <p>El nivel de investigación empleado será analítico-correlacional.</p> <p>El diseño utilizado es no experimental, analítico de cohortes prospectivos.</p> <p>Cuantitativo Enfoque de investigación</p> <p>Método de investigación</p>

<p>osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides, desde la línea de base a la semana 1,2, 3 y 4 atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?</p> <p>b)¿Cómo son las puntuaciones de la escala WOMAC de la línea de base a la semana 1,2,3 y 4 en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?</p> <p>c)¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024?</p>	<p>infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides, de la línea de base a la semana 1,2,3 y 4 atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p> <p>b) Comparar las puntuaciones de la escala WOMAC de la línea de base a la semana 1,2,3 y 4 en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3 que reciben infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaqueta ozonizado versus corticoides atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p> <p>c)Describir las características sociodemográficas de los pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p>	<p>de base a la semana 1,2,3 y 4, en el grupo que recibe ozonoterapia respecto al de corticoterapia, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p> <p>b) H1: Es mejor la capacidad funcional mediante la puntuación de la escala WOMAC desde el inicio hasta la semana 1,2,3 y 4, en el grupo que recibe plasma rico en plaqueta ozonizado respecto al de corticoterapia, atendidos en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, Arequipa, 2024.</p> <p>c)No tiene Hipótesis, es objetivo descriptivo.</p>			<p>Deductivo-explicativo</p> <p><b>Población</b> La población estará conformada por 162 pacientes con OA de rodilla (81 por cohorte) atendidos el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.</p> <p>El cálculo se realizó con la calculadora OpenEpi, desarrollado en JavaScript para estudios analíticos (cohortes y ensayos clínicos).</p> <p><b>Instrumento de recolección de datos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Ficha de recolección de Datos.</li> <li>-Escala WOMAC</li> <li>-Escala EVA</li> </ul>
---	--	---	---	--	---

**Anexo B. Ficha de recolección de datos sociodemográficos**

**Nº de Historia Clínica:**

**OA grado:.....**

**Prescripción terapéutica: Ozonoterapia ( )      Corticoterapia ( )**

**EDAD:** \_\_\_\_\_

**SEXO:** Masculino ( ) Femenino ( )

**OCUPACIÓN:**

1. Sin ocupación
2. Obrero dependiente
3. Obrero independiente
4. Empleado dependiente
5. Empleado independiente
6. Su casa

**ESTADO CIVIL**

1. Conviviente
2. Casado
3. Divorciado/separado
4. Viudo

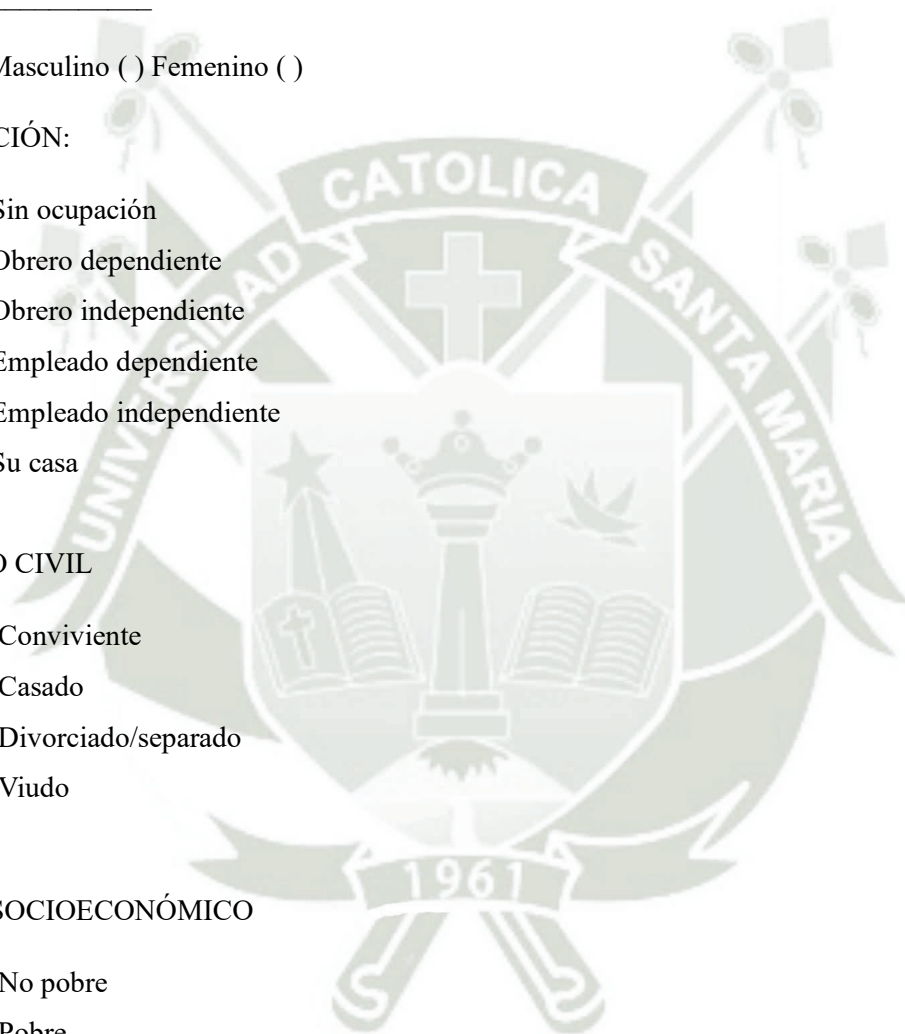
**NIVEL SOCIOECONÓMICO**

1. No pobre
2. Pobre
3. Pobreza extrema

**GRADO DE INSTRUCCIÓN**

1. Primaria
2. Secundaria
3. Superior Técnico
4. Superior Universitario

**COMORBILIDADES**



1. Diabetes
2. Hipertensión
3. Bronquitis crónica
4. Obesidad
5. Otro: \_\_\_\_\_

#### HABITOS NOCIVOS

1. tabaquismo
2. alcoholismo
3. drogas ilícitas
4. Ninguna

#### ESTADO NUTRICIONAL

1. Bajo peso
2. Normal
3. Sobrepeso
4. Obesidad
5. Obesidad Mórbida

#### EVALUACIÓN CLÍNICA

Ítem	Basal Fecha:	Semana 1 Fecha:	Semana 2 Fecha:	Semana 3 Fecha:	Semana 4 Fecha:
DOLOR (0-10)					
PUNTUAJE WOMAC					

## CUESTIONARIO WOMAC

(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index)

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

### Puntaje:

a) Dolor: .....

b) Rigidez: .....

c) Función Física: .....

TOTAL: .....

## **Anexo C: Formato de consentimiento informado**

### **Nombre del Proyecto de Investigación:**

**“EVALUACIÓN COMPARATIVA DE LA EFECTIVIDAD CLÍNICA DE LAS INFILTRACIONES DE PLASMA RICO EN PLAQUETAS OZONIZADO VERSUS CORTICOIDES EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS DE RODILLA, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA, AREQUIPA, 2024**

**Nombre del Investigador: .....**

### **Parte 1: Información**

#### **Introducción**

El presente trabajo de investigación está siendo realizado con el objeto de optar el Título de Especialista en Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad Católica de Santa María. Te voy a dar información respecto a las definiciones de osteoartritis de rodilla, capacidad funcional y dolor, así como de los procedimientos terapéuticos para esta enfermedad, ello debido a que este estudio busca comparar la efectividad clínica en la mejora de la capacidad funcional y disminución del dolor del uso de infiltraciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado versus corticoides en pacientes con osteoartritis de rodilla grado 2 y 3, durante un tiempo de 12 semanas.

Pero si usted no desea formar parte en la investigación no tiene por qué hacerlo, y está en la libertad de poder negarse, sin mediar ninguna explicación.

#### ***¿Por qué se está haciendo esta investigación?***

Actualmente la osteoartritis de rodilla es una de las enfermedades con mayor prevalencia causando incapacidad debido a sus síntomas. Hay muchas opciones de manejo de dolor y de la capacidad funcional, como el uso de infiltraciones de ozono y corticoides, pero formalmente no hay estudios publicados que evidencien que el uso de ozonoterapia sea una intervención con mejor alivio de dolor y la capacidad funcionalidad en esta patología.

#### **Elección de participantes: ¿Por qué se te pide a ti?**

Estamos realizando esta investigación en personas que como tu tiene el diagnóstico de OA de rodilla grado 2-3. Porque es en este nivel de enfermedad en dolo el dolor provocado por esta enfermedad, así como el compromiso funcional de tu rodilla afectan tus actividades de la vida diaria y queremos evidencia cual de las dos alternativas que son las intervenciones más frecuentemente usadas, resulta ser mejor para aliviar tus molestias.

***La participación es voluntaria:***

No tienes por qué participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiara nada. Seguirás siendo atendido con tu seguro de salud, todo sigue igual que antes. Incluso si dices que “sí” ahora, puedes cambiar de idea y no completar ningún cuestionario y estará bien todavía.

***Procedimientos ¿Qué va a suceder?***

Si aceptas participar en esta investigación, se te realizara una serie de preguntas a través de un cuestionario estructurado con el fin de recolectar información durante el proceso de tratamiento de tu problema de salud, en la cual tu médico tratante podría estar tratando tu dolor con inyecciones intraarticulares de plasma rico en plaquetas ozonizado e inyecciones intraarticulares de corticoides de forma semanal durante al menos 4 semanas, por ello en cada visita se te preguntará por el puntaje que le asignes a tu dolor de rodillas (con una escala visual analógica) y por cómo vas desarrollando tus actividades de la vida diaria (cuestionario WOMAC), estos cuestionarios pueden tomar como máximo un tiempo aproximadamente de 15 minutos.

Es necesario que sepas que el plasma rico en plaquetas provendrá de una muestra sanguínea tomada de ti, la cual no excede de 15 mL, que será centrifugada y sometida a un procedimiento de ozonización, siguiendo los protocolos del hospital.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes consultar en cualquier momento para solicitarme que se te explique y me tomaré tiempo para hacerlo.

Así mismo, solo en la primera entrevista recogeré datos generales sobre tu edad, estado civil, grado de instrucción, ocupación y comorbilidades. Durante las siguientes semanas me pondré en contacto telefónico contigo para hacerte unas preguntas sobre tu dolor y bienestar físico, utilizando los cuestionarios WOMAC.

### ***Riesgos y beneficios***

No existen riesgos en el estudio más allá de los propios al momento de que te extraigan una muestra de sangre (si te prescribieron plasma rico en plaquetas ozonizado) y realicen una infiltración en rodilla, como el dolor por la aguja.

En cambio, los beneficios serán múltiples, ya que nuestros resultados pondrán en evidencia la efectividad o no del uso de uno de estas dos intervenciones para el manejo de la OA de rodilla.

### ***Confidencialidad:***

No diremos a otras personas que estas en esta investigación y no compartiremos información de ti a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. La información recogida será anónima y nadie sino los investigadores podrán verla.

### **Parte 2: Parte de Firmas**

Entiendo de que trata esta investigación, para lo cual completare una encuesta impresa, que consta de una serie de preguntas sobre mi dolor de rodilla y como realizo mis actividades de la vida diaria, esta tendrá una duración promedio total de 15 minutos. Y que mis respuestas serán confidenciales. Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. Se me ha leído la información y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer más preguntas después si las tengo. Acepto participar en la investigación.

- Nombre del participante .....Fecha:.....
  
- Nombre del Investigador .....Fecha:.....