



Plasma rico en plaquetas *versus* paracetamol oral para el tratamiento de la osteoartrosis temprana de rodilla. Estudio preliminar

RESUMEN

Antecedentes: la osteoartrosis se caracteriza por dolor, rigidez articular y crepitación, con datos radiológicos específicos. El dolor se controla con analgésicos y antiinflamatorios no esteroides. En la actualidad, el plasma rico en plaquetas es una alternativa de tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo: comparar el efecto del plasma rico en plaquetas *versus* paracetamol en el tratamiento de pacientes con osteoartrosis de rodilla grado I.

Material y métodos: ensayo prospectivo y experimental en el que se estudiaron 42 pacientes que se asignaron al azar a dos grupos. Al grupo 1 (experimental) se le indicaron 5 mL de plasma rico en plaquetas, en dos aplicaciones; el grupo 2 (control) se trató con 1 g de paracetamol oral cada 8 horas durante 30 días. Ambos grupos recibieron terapia física supervisada, con un tiempo de seguimiento total de seis meses. Para determinar las concentraciones de sangre periférica se tomaron muestras de IL-1 β , TNF- α y TGF- β en plasma el día 0 y a los 6 meses. La valoración clínica se realizó con el Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) al inicio y mensualmente durante el estudio.

Resultados: los resultados de IL-1 β y TNF- α no mostraron diferencia significativa entre los grupos tratados con plasma rico en plaquetas y paracetamol. La escala KOOS para el grupo 1 al inicio del tratamiento fue de 30.1 puntos y al finalizar el tratamiento 48.2 puntos, con mejoría clínica de 60%.

Conclusiones: los pacientes tratados con plasma rico en plaquetas tuvieron un incremento significativo en las concentraciones séricas de TGF- β 1 que se asoció con la mejoría clínica relacionada con el KOOS.

Palabras claves: osteoartrosis de rodilla, plasma rico en plaquetas, KOOS, factores de crecimiento.

Platelet rich plasma *versus* oral paracetamol for the treatment of early knee osteoarthritis. Preliminary study

ABSTRACT

Background: in the treatment of early osteoarthritis, analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs are frequently used to relieve pain. Currently, platelet rich plasma is used as an alternative in the treatment of osteoarthritis. The aim of this study was to evaluate the

Carlos Acosta-Olivo¹
Francisco Esponda-Colmenares¹
Félix Vilchez-Cavazos¹
Jorge Lara-Arias²
Oscar Mendoza-Lemus¹
Tomás Ramos-Morales¹

¹ Departamento de Ortopedia y Traumatología

² Banco de Hueso y Tejidos

Hospital Universitario Dr. José E. González

Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, NL. México

Recibido: 12 de julio 2013

Aceptado: 22 de octubre 2013

Correspondencia

Dr. Carlos A. Acosta Olivo
Servicio de Ortopedia y Traumatología
Hospital Universitario Dr. José E. González
Av. Madero y Gonzalitos s/n
64460 Monterrey NL, México
Tel / Fax: (81) 83476698
dr.carlosacosta@gmail.com

effect of platelet rich plasma compared to paracetamol as a treatment for patients with knee osteoarthritis grade I.

Methods: we evaluated 42 patients who were randomized into two groups. Group one was treated with 5 mL of platelet rich plasma in two applications, while group two was treated with 1 gr of oral paracetamol every 8 hours for 30 days. Both patient groups received supervised physical rehabilitation during the 6 month observation period. Peripheral blood samples were taken to measure plasma IL-1 β , TNF- α and TGF- β 1 levels at day 0 and at 6 months post-treatment. Clinical evaluation was conducted using the KOOS at the start of the study and for every subsequent month during the study period.

Results: the Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for group one at the start of the treatment was measured at 30.1 points, whereas at the end, it was measured at 48.2 points, showing a clinical improvement of 60%. There were no statistically significant differences in IL-1 β and TNF- α levels between groups treated either with platelet rich plasma or paracetamol.

Conclusions: Our patients treated with platelet rich plasma showed a statistically significant increase in the serum levels of TGF- β 1, which was associated with an improvement in the clinical evaluation used (KOOS).

Key words: Knee osteoarthritis, platelet rich plasma, KOOS, growth factors.

ANTECEDENTES

La osteoartritis es una enfermedad articular degenerativa de origen multifactorial.¹ La prevalencia es de 4 a 30%, dependiendo de la edad, sexo y la definición de la enfermedad.² Los factores de riesgo incluyen: obesidad, lesión articular previa, actividad física intensa, osteoartritis de mano e historia familiar de enfermedad.^{3,4} A pesar de que no es una enfermedad inflamatoria aguda suele ser tratada con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y analgésicos.⁵ El riesgo de padecer osteoartritis sintomática en pacientes adultos es de 44.7%, cuando se asocia con obesidad se incrementa su incidencia, incluso se ha relacionado al ejercicio intenso como un factor que puede desencadenarla.⁶⁻⁸

Los pacientes con osteoartritis pueden tener inflamación crónica latente, con concentraciones séricas elevadas de citocinas inflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) como resultado de daño al tejido.^{9,10} Wassilew y sus colaboradores¹¹ evaluaron la expresión de metaloproteasas de la matriz extracelular (MMPs) y citosinas proinflamatorias en la sinovial de rodillas con problemas traumáticos y con osteoartritis no traumática, en sus estudios no encontraron diferencias en la expresión de metaloproteasas de la matriz extracelular, IL-1 β o TNF- α entre tejidos sinoviales de pacientes en ambos grupos. La concentración de TNF- α en el tejido sinovial se correlacionó con el tiempo de lesión y el daño condral en pacientes con alteraciones traumáticas de rodilla, de tal manera que la cuantificación de TNF- α



puede servir para cuantificar el factor de riesgo individual para osteoartrosis.

Para el tratamiento de pacientes con osteoartrosis se han descrito múltiples opciones: ácido hialurónico, sulfato de condroitina, antiinflamatorios no esteroides.¹²⁻¹⁵ En la actualidad para tratamiento de los defectos osteocondrales se utiliza, con buenos resultados, el plasma rico en plaquetas intraarticular.¹⁶

El objetivo del trabajo fue: comparar la eficacia del plasma rico en plaquetas intra-articular vs paracetamol oral para el tratamiento de la osteoartrosis temprana (grado I), mediante valoración con la escala clínica Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), y medir las concentraciones séricas del factor de crecimiento TGF- β 1 y citosinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo y experimental al que se incluyeron pacientes mayores de 40 años, sin distinción de género, con dolor de rodilla de tres meses de evolución, sin tratamiento previo, con datos radiográficos de osteoartrosis primaria grado I, según la clasificación de Kellgren y Lawrence.¹⁷ Se excluyeron los pacientes con obesidad grado III, IV o mórbida, con deformidades angulares mayores de 15° en varo-valgo, datos de inestabilidad articular, antecedente de artritis séptica de rodilla, enfermedades autoinmunes, enfermedad cerebrovascular o enfermedades malignas, infecciones activas, hemoglobina menor o igual a 11.0 g/dL, defectos en la coagulación, que hubieran recibido tratamiento anticoagulante, corticoesteroide sistémico administrado en los tres meses previos a la visita inicial, cirugía mayor o transfusión de sangre en los dos meses previos, antecedentes de abuso de alcohol o drogas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital, todos los

pacientes fueron informados del procedimiento y firmaron un consentimiento informado para ser ingresados en nuestro estudio.

Los pacientes se asignaron al azar a dos grupos distribuidos con auxilio del programa Alea-T-7/33. El grupo 1 (experimental) recibió plasma rico en plaquetas y el grupo 2 (control) se trató con 1g cada 8 horas de paracetamol oral. Además, ambos grupos recibieron educación al respecto de su enfermedad; se enviaron a terapia física para que realizaran ejercicios de estiramiento y fortalecimiento muscular de las extremidades inferiores, supervisado por terapeuta. Durante la visita inicial se conformó la historia clínica, evaluación del KOOS, radiografías de rodilla con apoyo en dos proyecciones (anteroposterior y lateral).

A los pacientes del grupo 1 se les aplicó una inyección intra-articular del plasma rico en plaquetas, en dos ocasiones, con 15 días entre una y otra. En cada visita se les tomó una muestra de 60 cc de sangre total de la vena basilica o antecubital del miembro superior que se procesó con el sistema GPS® III Platelet Concentrate Separation Kit with ACD-A (Biomet®, USA). Después de procesar las muestras se aplicó la inyección intra-articular del plasma rico en plaquetas, previa asepsia de la región de la rodilla, y en condiciones estériles, en la esquina supero-lateral de rodilla, se aplicaron 5 mL. Los pacientes se dejaron en reposo relativo durante 24 horas, a ese término reiniciaron sus actividades diarias conforme las toleraron, después los ejercicios de rehabilitación indicados. El grupo 2 recibió 1g de paracetamol cada 8 h por vía oral; la rehabilitación se inició igual que en el grupo 1. La terapia física fue con ejercicios isométricos e isotónicos del muslo, grupos supervisados por un terapeuta.

Los pacientes se evaluaron mediante la Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS),

al inicio del tratamiento y mensualmente hasta el final del estudio. Esta escala valora pacientes jóvenes con lesión de rodilla de corta o larga evolución, se divide en cinco subescalas: dolor, otros síntomas, deporte y actividades recreativas, actividades de la vida diaria, y calidad de vida.¹⁸

Detección sérica de IL-1 β , TNF- α y TGF- β

Para la detección y el análisis cuantitativo de las proteínas IL-1 β , TNF- α y TGF- β en plasma, se extrajeron 20 mL de sangre periférica, se utilizó el sistema de arreglos en suspensión Bio-Plex[®] (Bio-Rad Laboratories, Inc. California USA), que consiste en la combinación de técnica de ELISA y citometría de flujo; en la primera se atrapa una proteína entre dos anticuerpos específicos que se unen mutuamente en sitios exclusivos de la proteína y en la segunda se separan y cuantifican las células marcadas con fluorocromos, a partir de una mezcla.

El análisis estadístico se realizó con la prueba t de Student y análisis de varianza (ANOVA). Los datos se analizaron con el programa STATA-IC-10-2008.

RESULTADOS

En la evaluación inicial de los pacientes no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos, el valor promedio del grupo 1 fue de 30.1 puntos (\pm 13.8), en el grupo 2 de 28.7 puntos (\pm 13.0). En la valoración del segundo mes, el grupo 1 tuvo un valor promedio de 41.3 puntos (\pm 17.8), y el grupo 2 de 36.3 puntos (\pm 11.4) ($p=$ 0.03). Los resultados obtenidos al cuarto mes de tratamiento mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos; el valor promedio para el grupo 1 fue de 51.2 puntos (\pm 15.4), y para el grupo 2 de 42.2 puntos (\pm 14.7) ($p=$ 0.008). Los resultados al final del estudio mostraron diferencias significativas a favor del grupo 1, con valores

de 48.2 puntos (\pm 15.0) vs 41.3 puntos (\pm 22.0) ($p=$ 0.0008) del grupo 2.

Concentraciones séricas de TGF- β , IL-1 β y TNF- α

Al inicio del estudio el valor promedio de TGF- β 1 de los pacientes del grupo 1 (plasma rico en plaquetas) fue de 13.9 pg/mL (\pm 12.7) y en el grupo control la concentración fue de 27.9 pg/mL (\pm 10.3). Durante la evaluación al final del estudio el grupo que recibió plasma rico en plaquetas tuvo un valor de 29.3 pg/mL (7.5) ($p=$ 0.003); en tanto que el grupo control tuvo un valor promedio de 29.1 pg/mL (\pm 6.3) (Cuadro 1).

Los valores obtenidos de IL-1 β antes del tratamiento del grupo 1 fueron: 1.54 pg/mL (\pm 2.4), y al finalizar: 1.07 pg/mL (\pm 1.5). El grupo 2 obtuvo valores iniciales de 0.96 pg/mL (\pm 1.2) y al final 1.46 pg/mL (\pm 2.7). Los valores de TNF- α en el grupo 1 fueron: 3.21 pg/mL (\pm 0.8) y al término 5.03 pg/mL (\pm 1.4); en el grupo 2 el valor inicial fue: 3.53 pg/mL (\pm 1.3) y al final 5.83 pg/mL (\pm 1.7), sin ser estadísticamente significativo (Cuadro 1).

DISCUSIÓN

El plasma rico en plaquetas es la porción de una fracción del plasma autólogo que contiene altas concentraciones de plaquetas y proteínas secretoras. Un estudio piloto, realizado por Sampson y colaboradores,¹⁹ reportó la evaluación de 14 pacientes con osteoartritis primaria o secundaria con aplicación de tres inyecciones intra-articulares de plasma rico en plaquetas. Los investigadores midieron la escala de KOOS por un año, y no encontraron efectos adversos con este tratamiento; también observaron mejoría en los valores medios de puntuación en reposo y en actividades de movimiento y flexión de rodilla. Nuestros resultados para ambos grupos



Cuadro 1. Valores obtenidos de TGF- β 1, IL-1 β y TNF- α al inicio del tratamiento y al final (6 meses). Los valores se muestran en pg/mL, con su desviación estándar

| | TGF- β 1 | | IL-1 β | | TNF- α | |
|---------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Control | PRP | Control | PRP | Control | PRP |
| Valor inicial | 27.9 (10.3) | 13.9 (12.7) | 0.96 (1.2) | 1.54 (2.4) | 3.53 (1.3) | 3.21 (0.8) |
| Valor final | 29.1 (6.3) | 29.3 (7.5) | 1.46 (2.7) | 1.07 (1.5) | 5.83 (1.7) | 5.03 (1.4) |
| | (<i>p</i> = ns) | (<i>p</i> = 0.003) | (<i>p</i> = ns) | (<i>p</i> = ns) | (<i>p</i> = ns) | (<i>p</i> = ns) |

Abreviaturas: PRP= plasma rico en plaquetas, TGF- β 1= factor transformador de crecimiento-beta 1, IL-1 β = interleucina 1beta, TNF- α = factor de necrosis tumoral-alfa, ns= no significativa.

siguieron un comportamiento semejante en periodos de mejoría, que fue al segundo mes, y posteriormente al cuarto mes, experimentaron una disminución importante de los síntomas al evaluarlos con la KOOS, al final del estudio ambos grupos tuvieron mejores puntuaciones promedio que al inicio.

La respuesta al TGF- β parece tener relación con la edad y un cambio en la señal de este factor de crecimiento puede jugar un papel decisivo en las enfermedades relacionadas con la edad. Diversos reportes indican que los condrocitos de cartílago con osteoartritis, también expresan factores anabólicos como TGF- β .^{20,21} Está demostrado que las células cartilaginosas de ratones jóvenes sintetizan proteoglicanos como respuesta al estímulo del TGF- β .²² Anitua y colaboradores²³ estudiaron a 63 pacientes para observar la relación entre las concentraciones de factores de crecimiento y grado radiográfico y encontraron una relación directa y significativa entre las concentraciones de marcadores anabólicos, como TGF- β , con el grado de severidad radiográfica. Nelson y su grupo²⁴ estudiaron pacientes para saber si el TGF- β 1 sérico que predice la incidencia o la progresión de osteoartritis de cadera o rodilla, realizaron mediciones en 330 pacientes de más de 45 años de edad y no encontraron relación entre la incidencia y progresión de la osteoartritis radiográfica, osteofitos y disminución del espacio articular con la concentración sérica de TGF- β 1. En nuestro estudio encontramos un

aumento significativo en la expresión de TGF- β en los pacientes que recibieron plasma rico en plaquetas, contrario a los pacientes tratados con paracetamol oral. Los condrocitos de cartílago lesionado por osteoartritis pueden estimularse con citosinas catabólicas para liberar productos de degradación y ocasionar un severo daño articular. La IL-1 es la principal citosina mediadora de daño articular que interviene en el proceso inflamatorio en pacientes con osteoartritis, que estimula a los condrocitos para producir colagenasas que degradan las fibras de colágeno y agregandos.²⁵ Además de las áreas fibriladas, el cartílago proximal a las lesiones macroscópicas de osteoartritis también expresa altas concentraciones de IL-1 α y β , en comparación con los condrocitos de cartílago normal, de tal manera que las células cartilaginosas de los pacientes con osteoartritis son más sensibles a la acción de la IL-1.^{26,27} En este estudio no hubo un cambio significativo en las concentraciones de IL-1 β entre los grupos tratados con plasma rico en plaquetas o paracetamol. Van Buul y colaboradores²⁸ reportaron que al administrar plasma rico en plaquetas a condrocitos osteoartrosicos cultivados *in vitro* ante IL-1 β , disminuyó el efecto inhibitorio que mantenía la IL-1 β en la expresión de COLA1 y ACA. Se concluye que el plasma rico en plaquetas disminuye los múltiples efectos de IL-1 β en condrocitos humanos artrósicos. Además de IL-1 β , el TNF- α es una citosina proinflamatoria que influye en la degradación de la matriz extracelular del cartílago articular.²⁹ Wu y

colaboradores³⁰ evaluaron la función del plasma rico en plaquetas en las citosinas inflamatorias en un modelo de osteoartritis *in vitro*, y administraron IL-1 β (10 ng/mL) más TNF- α (20 ng/mL) y observaron una disminución significativa de moléculas de degradación sintetizadas por el estímulo de ambas citosinas al administrar plasma rico en plaquetas. Sin embargo, en otro estudio se encontró que el plasma rico en plaquetas concentrado en leucocitos, incrementó la expresión génica de IL-1 β y TNF- α en tendones normales de equino; en tanto que el plasma rico en plaquetas bajo en leucocitos, tuvo una expresión génica óptima, con baja expresión de genes catabólicos.³¹ Nuestros resultados ponen de manifiesto el incremento en la determinación sérica de TNF- α , en ambos grupos de pacientes, aunque no fue estadísticamente significativo. Esto podría explicarse porque el grupo que recibió plasma rico en plaquetas, también de una alta concentración de leucocitos, mientras que el grupo control tuvo una degradación cartilaginosa asociada con ese incremento en esa citosina.

La aplicación de plasma rico en plaquetas se ha asociado con inflamación articular y dolor leve, que suele ser pasajero y durar alrededor de unos cuantos días,³²⁻³⁴ debido a la liberación de los factores de crecimiento que ocasiona una respuesta inflamatoria leve, y por la expansión del espacio articular sinovial, debido al volumen del plasma rico en plaquetas aplicado.³⁴ El nivel de degeneración articular también influyó en la evolución clínica en todo el seguimiento, con mejores resultados para estadios tempranos de degeneración articular. Además, hubo más dolor e inflamación articular en los pacientes con aplicación de plasma rico en plaquetas.³³

CONCLUSIÓN

Los pacientes tratados con plasma rico en plaquetas tuvieron un incremento significativo en la detección de TGF- β 1, asociado con mejoría de

la escala de valoración clínica (KOOS); no se encontró disminución en la expresión de citosinas inflamatorias (IL-1 β). El tratamiento con plasma rico en plaquetas es una opción para pacientes con osteoartritis de rodilla temprana (estadio 1), que debiera ser con baja concentración de leucocitos para evitar posibles efectos adversos y expresión génica de citosinas proinflamatorias. Sin embargo, es necesario realizar estudios que analicen los biomarcadores anabólicos y catabólicos en el líquido articular.

REFERENCIAS

1. Felson D, Lawrence RC, Dieppe PA, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, et al. Osteoarthritis: New Insights. Part 1: The Disease and Its Risk Factors. *Ann Intern Med* 2000;133:635-646.
2. Lanyon P, O'Reilly S, Jones A, Doherty M. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space. *Ann Rheum Dis* 1998;57:595-601.
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. The framingham study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-733.
4. Lau E, Copper C, Lam D, Chan V, Tsang K, Sham A. Factors Associated with Osteoarthritis of the Hip and Knee in Hong Kong Chinese: Obesity, Joint Injury and Occupational Activities. *Am J Epidemiol* 2000;152:855-862.
5. Jüni P, Reichenbach S, Dieppe P. Osteoarthritis: rational approach to treating the individual. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(4):721-740.
6. McAlindon TE, Cooper C, Kirwan JR, Dieppe PA. Knee pain and disability in the community. *Br J Rheumatol* 1992;31:189-192.
7. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Care Rheum* 2008;59:1207-1213.
8. Michaëlsson K, Byberg L, Ahlbom A, Melhus H, Farahmand BY. Risk of Severe Knee and Hip Osteoarthritis in Relation to Level of Physical Exercise: A Prospective Cohort Study of Long-Distance Skiers in Sweden. *PLoS One* 2011;6:e18339.
9. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:227.
10. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1441-1447.



11. Wassilew GI, Lehnigk U, Duda GN, Taylor WR, Matziolis G, Dinybil C. The Expression of Proinflammatory Cytokines and Matrix Metalloproteinase in the Sinovial Membranes of Patients With Osteoarthritis Compared With Traumatic Knee Disorders. *Arthroscopy* 2010;26:1096-1104.
12. Goldberg VM, Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis. *J Pain Res* 2010;3:51-56.
13. Foti C, Cisari C, Carda S, Giordan N, Rocco A, Frizziero A, et al. A prospective observational study of the clinical efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate on sinovial joints with osteoarthritis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011;47:407-415.
14. Wildi LM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70:982-989.
15. Richette P, Hilliquin P, Bertin P, Carni P, Berger V, Marty M. Comparison of general practitioners and rheumatologists' prescription patterns for patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Dis* 2011;12:72.
16. Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 2010;34:589-597.
17. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-501.
18. Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS) - development of a self-administrated outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther* 1998;28:88-96.
19. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, Mandelbaum B. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis. A pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:961-969.
20. Redini F, Galera P, Mauviel A, Loyau G, Pujol J. Transforming growth factor β stimulates collagen and glycosaminoglycan biosynthesis in cultured rabbit articular chondrocytes. *FEBS Lett* 1988;234:172-176.
21. Redini F, Daireaux M, Mauviel A, Galera P, Loyau G, Pujol JP. Characterization of proteoglycans synthesized by rabbit articular chondrocytes in response to transforming growth factor- β (TGF- β). *Biochim Biophys Acta* 1991;1093:196-206.
22. van Beuningen HM, van der Kraan PM, Arntz OJ, van den Berg WB. Transforming growth factor-beta 1 stimulates articular chondrocyte proteoglycan synthesis and induces osteophyte formation in the murine knee joint. *Lab Invest* 1994;71:279-290.
23. Anitua E, Sánchez M, de la Fuente M, Azofra J, Zaldueño M, Aguirre JJ, et al. Relationship between Investigative Biomarkers and Radiographic Grading in Patients with Knee Osteoarthritis. *Int J Rheumatol* 2009;747432. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2009/747432>
24. Nelson AE, Golightly YM, Kraus VB, Stabler T, Renner JB, Helmick CG, et al. Serum transforming growth factor-beta 1 is not a robust biomarker of incident and progressive radiographic osteoarthritis at the hip and knee: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:825-829.
25. Dingle JT, Saklatvala J, Hembry R, Tyler J, Fell HB, Jubb R. A cartilage catabolic factor from synovium. *Biochem J* 1979;184:177-180.
26. Shlopov B, Gumanovskaya ML, Hasty KA. Autocrine regulation of collagenase 3 (matrix metalloproteinase 13) during osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:195-205.
27. van der Kraan P, Blaney Davidson EN, van den Berg WB. A role for age-related changes in TGF- β signaling in aberrant chondrocyte differentiation and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:201.
28. van Buul GM, Koevoet WLM, Kops N, Bos PK, Verhaar JAN, Weinans H, et al. Platelet-Rich Plasma Release Inhibits Inflammatory Processes in Osteoarthritic Chondrocytes. *Am J Sport Med* 2011;39:2362-2370.
29. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002;39:237-246.
30. Wu CC, Chen WH, Zao B, Lai PL, Lin TC, Lo HY, et al. Regenerative potentials of platelet-rich plasma enhanced by collagen in retrieving pro-inflammatory cytokine-inhibited chondrogenesis. *Biomaterials* 2011;32:5847-5854.
31. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of Leukocyte Concentration in Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:e143(1-8).
32. Tate KS, Crane D. Platelet Rich Plasma Grafts In Musculoskeletal Medicine. *J Prolotherapy* 2010;2:371-376.
33. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single-versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012;20:2082-2091.
34. Jang SJ, Kim JD, Cha SS. Platelet-rich plasma (PRP) injections as an effective treatment for early osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2013;23:573-580.