

Facultade de Enfermaría e Podoloxía



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TRABALLO DE FIN DE GRAO EN PODOLOXÍA

Curso académico 2019/2020

**ENSAYO CLÍNICO PARA ESTUDIAR LA EFICACIA DE LAS INFILTRACIONES
INTRAARTICULARES DE ÁCIDO HIALURÓNICO FRENTE A ÁCIDO HIALURÓNICO
CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA LA OSTEOARTRITIS DE TOBILLO**

Laura Pose Sueiro

Directora: Prof. Dra. Lucía Núñez Fernández

“Ensayo clínico para estudiar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico frente a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para la osteoartritis de tobillo.”

“Ensaio clínico para estudar a eficacia das infiltracións intraarticulares de ácido hialurónico fronte a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para a osteoartrite de nocello.”

“Clinical trial to study the efficacy of intra-articular infiltration of hyaluronic acid against hyaluronic acid plus platelet-rich plasma for ankle osteoarthritis.”

ÍNDICE

1. SIGLAS Y ACRÓNIMOS	5
2. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
2.1. Introducción	5
2.2. Objetivos.....	5
2.3. Metodología.....	5
3. RESUMO ESTRUCTURADO	6
3.1. Introducción.....	6
3.2. Obxectivos.....	6
3.3. Metodoloxía	6
4. ABSTRACT.....	7
4.1. Introduction.....	7
4.2. Objectives.....	7
4.3. Methodology.....	7
5. INTRODUCCIÓN	7
5.1. La osteoartritis	7
5.2. La osteoartritis de tobillo.....	8
5.3. Etiopatogenia de la osteoartritis de tobillo	8
5.4. Epidemiología de la osteoartritis.....	9
5.5. Diagnóstico de la osteoartritis.....	10
5.6. Situación actual del tratamiento de la osteoartritis	10
6. BIBLIOGRAFÍA.....	12
7. HIPÓTESIS.....	14
8. OBJETIVOS.....	14
9. JUSTIFICACIÓN.....	15
10. APLICABILIDAD	15
11. METODOLOGÍA.....	15

11.1. Tipo de estudio	15
11.2. Ámbito de estudio	16
11.3. Período de estudio	17
11.4. Investigadores del estudio	17
11.5. Selección de la muestra: criterios de inclusión y exclusión	17
11.6. Justificación de la muestra	18
11.7. Establecimiento de las variables	19
11.8. Tratamiento	21
11.9. Seguimiento.....	22
11.10. Análisis estadístico	22
12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	22
13. PLAN DE TRABAJO	23
14. ASPECTOS ÉTICO - LEGALES	24
15. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	25
16. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	26
16.1. Infraestructura	26
16.2. Recursos materiales	26
16.3. Recursos humanos.....	27
16.4. Posibles fuentes de financiamiento	27
17. ANEXOS.....	28
Anexo I: Consentimiento informado.....	28
Anexo II: Formulario de datos de afiliación y salud general.	30
Anexo III: Formulario de datos sobre la OA.....	33
Anexo IV: Cuestionario WOMAC para la OA.....	35
Anexo V: Compromiso del investigador principal.	39
Anexo VI: Compromiso de los investigadores colaboradores.	40
Anexo VII: Hoja informativa para el paciente.....	41

1. SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

CEIM: Comité Ético de Investigación Médica.

CHUF: Centro Hospitalario Universitario de Ferrol.

JCR: Journal Citation Reports.

OA: osteoartritis.

SERGAS: Servicio Galego de Saude.

2. RESUMEN ESTRUCTURADO

2.1. Introducción

La osteoartritis (OA) es la patología reumática degenerativa más frecuente. Concretamente la OA de tobillo afecta mundialmente al 1% de la población adulta. Existen numerosos tratamientos para ella, y entre los más novedosos se encuentran el ácido hialurónico y el plasma rico en plaquetas. Por separado, ambos tratamientos muestran una buena efectividad. Cuando los combinamos podemos obtener los beneficios de los dos, la viscosuplementación con el ácido hialurónico y la regeneración del cartílago articular con el plasma rico en plaquetas.

2.2. Objetivos

El objetivo principal de este proyecto de investigación es analizar la eficacia del ácido hialurónico y el ácido hialurónico combinado con plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la OA de tobillo. Los síntomas analizados serán el dolor, la rigidez y la funcionalidad, mediante el cuestionario WOMAC, validado para la OA.

2.3. Metodología

La metodología del estudio será la siguiente:

- Diseño del estudio: prospectivo, aleatorizado, paralelo, controlado, unicéntrico, y abierto.

- **Ámbito de estudio:** área sanitaria de Ferrol. En el Centro Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF) se hará la inclusión y seguimiento de los pacientes y en el Hospital Básico para la Defensa de Ferrol se harán las infiltraciones.
- **Periodo de estudio:** veinte meses.

3. RESUMO ESTRUCTURADO

3.1. Introducción

A OA é a patoloxía reumática dexenerativa máis frecuente. Concretamente a OA de nocello afecta mundialmente ó 1% da poboación adulta. Existen numerosos tratamentos para ela, e entre os máis novidosos atópanse o ácido hialurónico e o plasma rico en plaquetas. Por separado ambos tratamentos amosan una boa efectividade. Cando os combinamos podemos obter os beneficios dos dous, a viscosuplementación co ácido hialutónico e a rexeneración da cartilaxe articular co plasma rico en plaquetas.

3.2. Obxectivos

O obxectivo principal deste proxecto de investigación é analizar a eficacia do ácido hialurónico e o ácido hialurónico combinado con plasma rico en plaquetas no tratamento da OA de nocello. Os síntomas analizados serán a dor, a rixidez e a funcionalidade, mediante o cuestionario WOMAC, validado para a OA.

3.3. Metodoloxía

A metodoloxía do estudo será a seguinte:

- **Deseño do estudo:** prospectivo, aleatorizado, paralelo, controlado, unicéntrico, e aberto.
- **Ámbito de estudo:** área sanitaria de Ferrol. No CHUF farase a inclusión e o seguimento dos pacientes e no Hospital Básico para la Defensa de Ferrol faranse as infiltracións.
- **Período de estudo:** vinte meses.

4. ABSTRACT

4.1. Introduction

OA is the most common degenerative rheumatic disease. Specifically, ankle OA affects 1% of the adult population worldwide. There are numerous treatments for OA, and among the most innovative are hyaluronic acid and platelet-rich plasma. Separately both treatments show good effectiveness. When we combine them, we can obtain the benefits of both, the viscosupplementation from the hyaluronic acid and the regeneration of articular cartilage from the platelet-rich plasma.

4.2. Objectives

The main objective of this clinical trial is analyzing the efficacy of hyaluronic acid and hyaluronic acid blended with platelet-rich plasma in the treatment of the ankle OA. The symptoms analyzed will be pain, stiffness and functionality, using the WOMAC questionnaire, validated for OA.

4.3. Methodology

The study methodology will be as follows:

- Study design: prospective, randomized, parallel, controlled, single-center, and open.
- Area of the study: health area of Ferrol. The inclusion and follow up of patients will be done at the CHUF and in de Hospital Básico para la Defensa de Ferrol the infiltrations will be made.
- Study period: twenty months.

5. INTRODUCCIÓN

5.1. La osteoartritis

La osteoartritis (OA), también llamada osteoartrosis o artrosis, es la patología reumática degenerativa más frecuente. No es hereditaria, pero si tiene un componente de riesgo genético. (1) La OA puede afectar a cualquier articulación, siendo más frecuente en las caderas, rodillas y manos, y menos en los pies y la columna vertebral. A causa de la OA la tarea más sencilla puede convertirse en un gran obstáculo, debido a las limitaciones que se asocian a dicha patología. (2) Los factores de riesgo para presentar son la obesidad, la falta de actividad física o la realización de ejercicio en exceso, el tipo de actividad laboral,

las alteraciones posturales, algunas enfermedades sistémicas (acromegalia, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y hemocromatosis), las alteraciones en la alineación de las articulaciones, los traumatismos previos o microtraumatismos repetitivos (se denominará OA secundaria, como en el caso de la de tobillo, en su mayoría), las cirugías previas, el sexo, la raza (menor prevalencia en la raza negra y esquimales) y la edad. (1,3)

5.2. La osteoartritis de tobillo

La cantidad de OA de tobillo existente es inferior a la OA que afecta a otras articulaciones. La OA de tobillo generalmente es de tipo secundario, al contrario que en las demás articulaciones, que suelen estar afectadas por OA primaria. (4) Esto se debe a que no toda la población sufre los mismos eventos traumáticos a lo largo de su vida (que causan la OA de tobillo), pero si envejecen (lo que causa la OA de otras articulaciones).

5.3. Etiopatogenia de la osteoartritis de tobillo

La OA cursa con afectación del cartílago, el hueso subcondral y los tejidos blandos de las articulaciones. (1) Los síntomas que aparecen con más frecuencia son hinchazón, rigidez articular (más acentuada por las mañanas) y dolor de tipo mecánico. El dolor está asociado con la función, los movimientos y la actividad física que se desarrolle, y mejora con el reposo. En numerosas ocasiones, el dolor también puede estar causado por la aparición de derrames, contracturas capsulares y espasmos o debilidad muscular. (2) También se producen habitualmente crepitaciones, tanto audibles como palpables, durante los movimientos de las articulaciones, bien sean realizados de forma pasiva o activa, y que aparecen en mayor medida en estados avanzados de la enfermedad. Estos chasquidos pueden estar causados por derrames de líquido articular, espasmos musculares, contracturas de la cápsula, deformidades de la articulación e incluso cuerpos extraños que están sueltos en el espacio intraarticular. (5)

Una parte fundamental de la osteoartritis es la progresiva discapacidad funcional que ocasiona. Los síntomas que produce causan cambios en la movilidad y limitaciones físicas, pudiendo con frecuencia verse afectada la capacidad del paciente para realizar adecuadamente las tareas del hogar, el cuidado personal y menguando su capacidad laboral. A largo plazo puede causar la completa pérdida de movilidad, además de deformaciones en los huesos y contracturas musculares que agravan la sintomatología dolorosa. (1)

Como se dijo anteriormente, a diferencia de la rodilla y la cadera, el tobillo raramente está afectado por OA primaria. Los orígenes más comunes en este caso son la sobrecarga del cartílago, la incongruencia y la inestabilidad articular, resultados de un traumatismo previo. Los ejemplos más comunes de traumatismos causantes de la OA de tobillo son las fracturas maleolares y en menor medida la ocurrencia de esguinces de repetición. Otras causas posibles de la patología son displasias articulares, necrosis aséptica, artritis reumatoide, acromegalia, enfermedad de Paget, infecciones articulares, hemofilia (por hemorragias de repetición en la articulación), hemocromatosis (de la cual se desconoce el mecanismo), gota o depósitos de calcio en la zona y artropatía neuropática. (4)

En el primer estadio de la enfermedad el dolor se asocia sobre todo a la realización de movimiento y al sometimiento de las articulaciones a algún tipo de esfuerzo, y cesa con el reposo. En el segundo estadio de la patología esta sufre un empeoramiento y el dolor ya está presente tanto durante la realización de actividades como en reposo, y en la mayoría de los casos se produce de forma constante. (2)

Su latencia aproximada desde que se produce la lesión es de 20 años, y se verá afectada por la edad a la que se produzca el daño, el tipo de lesión o fractura y las complicaciones asociadas. (4)

La población más afectada por la OA es la tercera edad, debido al desgaste que se produce a estas edades. Pese a ello, no es el único grupo que se ve afectado por dicha patología. Las mujeres en edad postmenopáusica, por factores hormonales, en su mayoría a partir de los 55 años, sufren gran afectación de las manos y las rodillas, mientras que los hombres por debajo de los 45 años suelen tener afectación de la cadera. También los deportistas de alto rendimiento sufren los efectos de la osteoartritis debido al gran desgaste y esfuerzo al que someten a sus articulaciones. (6)

5.4. Epidemiología de la osteoartritis

En España, según datos de la Fundación Española de Reumatología, la afectación por OA es del 10% de la población, y representan un cuarto de las consultas del servicio de reumatología. Concretamente la OA de tobillo afecta mundialmente al 1% de la población adulta. (4)

Por otra parte, un 60% de los niños a nivel mundial padece en algún momento de su vida sobrepeso según datos de la OMS, de modo que es una población en la que debemos

prestar especial atención, al igual que los adultos, ya que esta es una de las principales causas de estrés para nuestras articulaciones. Concretamente, en España en el 2012, la prevalencia de obesidad y sobrepeso fueron de 9% y 26% respectivamente. (7,8)

5.5. Diagnóstico de la osteoartritis

El diagnóstico de la OA es principalmente clínico y basándose en el examen físico y el historial del paciente. En numerosos casos se realizan estudios radiológicos para valorar la afectación articular y los cambios radiológicos producidos. Concretamente para la OA de tobillo se realizan cuatro proyecciones: una lateral y otra anteroposterior del pie, y una anteroposterior del tobillo y por último una proyección de Saltzman para el tobillo, todas para valorar la alineación articular. Si se considerase preciso también se puede realizar gammagrafía, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear para evaluar los cambios degenerativos. Son de utilidad además para hacer diagnósticos diferenciales y excluir otras patologías posibles. Si quedasen dudas sobre el diagnóstico podría recurrirse a la realización de una aspiración de líquido articular. (4)

Según la Liga Europea Contra el Reumatismo, independientemente de donde se estén produciendo la sintomatología y los cambios radiológicos, se puede hacer un diagnóstico certero de osteoartritis si los síntomas que refiere el paciente son dolor, rigidez y limitación funcional; y los signos hallados son crepitación, limitación del movimiento y deformación con hipertrofia de las articulaciones. (5)

Los cambios radiológicos que tendremos en cuenta nos indicarán en qué etapa se encuentra la patología. Según Takakura las etapas de la OA se definen como: (4)

- Etapa 1: no existe estrechamiento del espacio articular, pero sí esclerosis temprana y formación de osteofitos.
- Etapa 2: aparece ya estrechamiento del espacio articular.
- Etapa 3: se produce un contacto óseo subcondral en la zona medial de la articulación.
- Etapa 4: el espacio articular se oblitera y se produce un contacto óseo total.

5.6. Situación actual del tratamiento de la osteoartritis

La opción más invasiva de tratamiento para la OA son las intervenciones quirúrgicas, sobre todo indicadas en casos en los que existan grandes daños articulares, mucha discapacidad

y dolores constantes. Se pueden hacer, por ejemplo: trasplantes de cartilago, osteotomías, artroplastias e incluso reemplazos totales de la articulación dañada. (1,4,5)

Previamente, antes de realizar tratamientos tan invasivos, son de utilidad los masajes fisioterapéuticos, la realización de ejercicio de intensidad suave/moderada, el uso de un calzado adecuado, el cuidado de la alimentación y el peso, la utilización de dispositivos ortopédicos de ayuda (como pueden ser soportes plantares, andadores y bastones) e incluso la aplicación de terapias de contraste frío-calor. (1,4,7)

En cuanto a los tratamientos farmacológicos existen diferentes opciones terapéuticas para tratar la sintomatología. Entre ellos podemos encontrar los opioides y otros analgésicos, según la intensidad del dolor que el paciente presente. A pesar de que la inflamación no es una característica presente en todos los casos (únicamente lo es en aquellos en los que hay presencia de sinovitis) otra opción son los antiinflamatorios no esteroideos, por su capacidad antiálgica y antiinflamatoria. Como antiinflamatorios se pueden usar también los corticoides, tanto administrados de forma oral como infiltrados, en este último caso en combinación con anestésicos locales. (1)

Otra opción son los tratamientos farmacológicos que frenan la evolución de la enfermedad, como son por ejemplo el condroitínsulfato, el clorhidrato de glucosamina o sulfato y la combinación de condroitín sulfato con glucosamina. Se trata de tratamientos también sintomáticos de tipo lento y que actúan retrasando el curso normal de la enfermedad. (5)

También existen otros tratamientos locales intraarticulares como el ácido hialurónico (10-12) que actúa reduciendo el dolor de a articulación al mejorar la viscoelasticidad del líquido sinovial. Se ha demostrado que el ácido hialurónico exógeno también estimula la producción endógena de ácido hialurónico. Además, es un factor necesario para la regeneración de los tejidos conectivos. (14)

Recientemente, el ácido hialurónico se está empleando también asociado a plasma rico en plaquetas en una misma inyección para al tratamiento de la osteoartritis de todas las articulaciones. (11-13) Ambos por separado han demostrado resultados favorables para tratar la sintomatología y mejorar el curso de dicha enfermedad. (12-14) Es normal que el ácido hialurónico necesite algún complemento adicional que mejore su funcionamiento, ya que se trata de un polisacárido con efecto limitado en el tiempo. El plasma rico en plaquetas parece ser el elemento indicado para mejorar el tratamiento debido a su eficacia y otras

ventajas como su bajo coste y a su rápida obtención de forma mínimamente invasiva. Los estudios *in vivo* han demostrado que el plasma rico en plaquetas mejora la apariencia histológica del cartílago y aumenta su contenido de colágeno tipo II y proteoglicanos. Combinando ambos tratamientos, el ácido hialurónico con el plasma rico en plaquetas, se conjugan las propiedades de ambos, la viscosuplementación y la regeneración, respectivamente. (15) La combinación de ambos se consigue mediante el novedoso sistema Cellular Matrix[®], el cual consiste en un tubo de ensayo en el que hay un gel. Se realiza la extracción de sangre, introduciendo la sangre en él, se centrifuga, y se obtiene la mezcla ya separada y lista para su infiltración.

En la literatura se ha analizado este tratamiento en articulaciones como la rodilla, siempre con buenos resultados, pero no en tobillo. (16) Así, un estudio de Dominique Baron y colaboradores dice que tras una única inyección de ácido hialurónico la reducción del dolor a los 60 días es del 72,4% para la artrosis de rodilla. (18) Por otra parte, el plasma rico en plaquetas demostró reducir significativamente el dolor de rodilla, mejorar su función, y unas mejores puntuaciones totales en el cuestionario WOMAC, en comparación con el ácido hialurónico, a los 3, 6 y 12 meses de la infiltración. (18) Además, en otro estudio, se vio que la producción de condrocitos aumenta cuando en la infiltración se combina el ácido hialurónico con el plasma rico en plaquetas. (15)

Por lo tanto, es necesario la realización de estudios específicos en OA de tobillo para poder establecer la eficacia del ácido hialurónico asociado al plasma rico en plaquetas para dicha patología.

6. BIBLIOGRAFÍA

(1) Santiñá M, Mira J J. Ruta asistencial de la Artrosis: Fundamentos. Rev Esp de Calid Asist 2014;27(1):1-78.

(2) Nelson A E. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. Osteoarthritis and Cartilage 2018;26(3):319-325.

(3) Blanco García F J, Tornero Molina J. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? Farreras-Rozman. Med Int 2012;1:953-961.

(4) Parg A, Pagenstert G I, Hügler T, Gloyer M, Wiewiorski M, Henninger H B. Ankle Osteoarthritis. Foot and Ankle Clinics of NA 2013;18(3), 411-426.

Ensayo clínico para estudiar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico frente a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para la osteoartritis de tobillo.

- (5) Buckwalter J A, Martin J A. Osteoarthritis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006;58(2):150-167.
- (6) Peña Ayala A H, Fernández-López J C. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumat Clinic* 2007;3(3):6-12.
- (7) Leyland K M, Judge A, Javaid M K, Diez-Pérez A, Carr A, Cyrus C, *et al.* Obesity and the Relative Risk of Knee Replacement Surgery in Patients With Knee Osteoarthritis A Prospective Cohort Study. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68(4), 817-825.
- (8) Gil J M, Takourabt S. Socio-economics, food habits and the prevalence of childhood obesity in Spain. *Child: Care, Health and Development* 2016;250-58.
- (9) Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60(11):1040-1045.
- (10) Monticone M, Frizziero A, Rovere G, Vittadini F, Uliano D, La Bruna S, *et al.* Hyaluronic acid injections and exercise therapy. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 2016;52(3):389-399.
- (11) Chen Z, Wang C, You D, *et al.* Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Medicine* 2020;99(11)e19388.
- (12) Yu W, Xu P, Huang G. Clinical therapy of hyaluronic acid combined with platelet-rich plasma for the treatment of knee osteoarthritis. *Experimental and therapeutic medicine* 2018;16(3):2119-2125.
- (13) Lane N E, Shidara K, Wise BL. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis and Cartilage* 2017;25(3):209-215.
- (14) Lee M I, Kimm J H, Kwak H H, Woo H M, Han J H, Yayon A, *et al.* A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma conjugate in a canine model of osteoarthritis. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2019;14(1):314.

(15) Russo F, D'Este M, Vadalà G, Cattani C, Papalia R, Alini M, *et al.* Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid Blend for the Treatment of Osteoarthritis: Rheological and Biological Evaluation. PloS ONE 2016;11(6):e0157048.

(16) Renevier J L, Marc J F, Adam P, Sans N, Le Coz J, Prothoy I. "Cellular matrix™ PRP-HA": A new treatment option with platelet-rich plasma and hyaluronic acid for patients with osteoarthritis having had an unsatisfactory clinical response to hyaluronic acid alone: Results of a pilot, multicenter French study with long-term follow-up. International Journal of Clinical Rheumatology 2018;13(4).

(17) Baron D, Flin C, Porterie J, Despaux J, Vincent P. (Inyección Intraarticular Única de Ácido Hialurónico en la Artrosis de Rodilla: Estudio Multicéntrico Prospectivo Abierto (ART-ONE 75) mediante Comparación Post-Hoc con Placebo. Current Therapeutic Research 2019;90, 69-83.

(18) Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Orthopaedic Surgery and Research 2018;1-12.

7. HIPÓTESIS

Las hipótesis que se plantean en este proyecto de investigación son:

Hipótesis nula: tanto las infiltraciones de ácido hialurónico como las de ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas demuestran tener la misma efectividad en la remisión de los síntomas derivados de la OA de tobillo.

Hipótesis alternativa: existen diferencias en la remisión de los síntomas al tratar la OA de tobillo según se utilice ácido hialurónico solo, o combinado con plasma rico en plaquetas.

8. OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto de investigación es analizar la eficacia del ácido hialurónico y el ácido hialurónico combinado con plasma rico en plaquetas en la desaparición de los síntomas provocados por la OA de tobillo.

Para ello, los síntomas analizados serán el dolor, la rigidez y la funcionalidad, mediante el cuestionario WOMAC, validado para la OA.

9. JUSTIFICACIÓN

La OA de tobillo es una patología que en numerosas ocasiones aparece en nuestras consultas podológicas. Debido a su menor frecuencia que los demás tipos de OA, está menos investigada y es por ello que se propone esta investigación. Además:

- 1) Se desconoce si la combinación de ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas es más efectiva para la desaparición del dolor de la OA de tobillo que el ácido hialurónico administrado de forma exclusiva, ambos en forma de inyecciones intraarticulares.
- 2) Tampoco se tiene conocimiento sobre si el ácido hialurónico combinado con el plasma rico en plaquetas ejerce la misma efectividad o diferente en la desaparición de la rigidez articular, comparándolo con el ácido hialurónico solo.
- 3) Por último, se desconoce si la efectividad es similar o no en la mejoría de la funcionalidad articular, del ácido hialurónico solo o en combinación con el plasma rico en plaquetas.

10. APLICABILIDAD

Llevar a cabo este estudio permitirá conocer cuál de los dos tratamientos estudiados tiene mayor efectividad en cuanto a la remisión del dolor y la rigidez presentada por los sujetos que sufren osteoartritis de tobillo, así como la mejoría de la funcionalidad articular.

Por lo tanto, los resultados obtenidos en la investigación permitirán a los profesionales tener una mayor facilidad en la elección del tratamiento en la práctica diaria. Además, se espera poder mejorar el curso de la enfermedad, así como la calidad de vida del paciente.

11. METODOLOGÍA

11.1. Tipo de estudio

Este proyecto de investigación propone llevar a cabo un ensayo clínico que permita valorar la eficacia de dos tratamientos, las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico solo,

frente a las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico asociado con plasma rico en plaquetas, para tratar la osteoartritis de la articulación del tibio-peronéo-astragalina.

El diseño del ensayo clínico será el siguiente:

- Prospectivo: debido a que se realizará el ensayo incluyendo pacientes, previamente diagnosticados, a los que se le asignará un tratamiento y se seguirá su evolución en el tiempo.
- Aleatorizado: porque los tratamientos que se le administren a cada paciente estarán indicados de forma completamente azarosa entre la población de estudio.
- Paralelo: debido a que el tratamiento que se le administra a cada paciente será el que seguirá durante todo el proceso, sin realizar modificaciones o cambios.
- Controlado: ya que el grupo A, que será al que se le aplique la inyección intraarticular de ácido hialurónico exclusivamente, es el considerado control, debido a que el tratamiento estándar. Y el grupo B es al que se le administrará la infiltración más novedosa, la combinación de ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas.
- Unicéntrico: porque el estudio se realizará en una única área sanitaria, la de Ferrol, que cuenta con dos hospitales, el CHUF (dónde se hará la inclusión y seguimiento de los pacientes) y el Hospital Básico para la defensa de Ferrol (dónde se harán las infiltraciones).
- Abierto: ya que las infiltraciones en las que se combina ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas necesitan una previa extracción de sangre, y los pacientes y los profesionales sanitarios involucrados en el proyecto serán conscientes del proceso en todo momento.

11.2. **Ámbito de estudio**

El ámbito de estudio de este proyecto de investigación es el área sanitaria de Ferrol. La fase de inclusión de pacientes y el seguimiento se harán en la sección de traumatología del CHUF, que es dónde se sitúan las consultas. Mientras que las infiltraciones se realizarán en el Hospital Básico para la Defensa de Ferrol, en el quirófano de la 5ª planta, ya que en la actualidad este es el procedimiento establecido.

11.3. Período de estudio

La *Food and Drug Administration* recomienda hacer una infiltración a la semana durante tres a cinco semanas. Es en base a esta recomendación que realizaremos un total de cuatro infiltraciones, una cada semana, resultando un total de cuatro semanas.

El periodo de inclusión de pacientes será de tres meses, y la última revisión se hará a los doce meses de haber finalizado el tratamiento. El análisis estadístico y la difusión de los datos se calcula que aproximadamente se llevará a cabo durante los últimos cuatro meses.

Es por tanto que el tiempo total que emplearemos para realizar el estudio se estima que será aproximadamente de veinte meses.

11.4. Investigadores del estudio

En la investigación participarán cuatro traumatólogos de la sección de traumatología del Centro Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF), que serán los encargados de reclutar a los pacientes, tratarlos y recoger la información necesaria; y un podólogo, que dirigirá la investigación y se encargará de la custodia y el análisis de los datos obtenidos y posterior difusión.

También será necesario contar con personal de enfermería que colabore en el quirófano y haga las extracciones de sangre, personal de farmacia que nos dispense los fármacos que se van a administrar y personal de administración para la organización y gestión de las citas.

11.5. Selección de la muestra: criterios de inclusión y exclusión

Los pacientes del estudio serán seleccionados en el CHUF, en el servicio de traumatología. Los criterios de inclusión y exclusión que tendremos en cuenta serán los siguientes:

- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con OA de tobillo diagnosticada previamente al comienzo del estudio.
 - Pacientes de entre cuarenta y ochenta años: se ha decidido incluir en este estudio a pacientes en este rango de edad ya que la OA de tobillo es en su mayoría secundaria a algún traumatismo y tiene una latencia de aproximadamente de 20 años. Además, se ve influenciada por la edad, por lo que es a estas edades cuando más se presenta.

- Pacientes que hayan aceptado la participación en el estudio y entreguen firmado el consentimiento informado.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes alérgicos, intolerantes o sensibles a alguno de los componentes de los medicamentos que se van a administrar.
 - Pacientes en los que esté contraindicada la realización de inyecciones intraarticulares.
 - Pacientes en los que el tratamiento más indicado para la osteoartritis de tobillo sea otro diferente a los que se administrarán en el propio ensayo.
 - Pacientes que tengan menos de cuarenta o más de ochenta años.
 - Pacientes que no estén en plenas facultades mentales.
 - Pacientes alérgicos a las proteínas procedentes de aves, plumas y productos derivados del huevo.
 - Pacientes con infecciones o alteraciones de la piel en zonas próximas al punto de inyección para evitar la posibilidad de desarrollar artritis bacteriana.
 - Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

11.6. Justificación de la muestra

El cálculo del tamaño muestral que necesitaremos para llevar a cabo el presente estudio se realizó mediante el uso de la calculadora de Salvador Pita y colaboradores (Tabla I).

Realizaremos una comparación de hipótesis, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80 %, suponiendo que la tasa de mejoría con ácido hialurónico será del 73% y con la combinación de ácido hialurónico y plasma rico en plaquetas será del 90%, necesitaremos 81 pacientes por grupo.

Estimando que la pérdida de pacientes será de aproximadamente el 15%, la muestra de pacientes recomendada es de 95 por grupo.

Tabla I

COMPARACIÓN DE DOS PROPORCIONES (Se pretende comparar si las proporciones son diferentes)	
	Indique número del tipo de test
Tipo de test (1.unilateral o 2.bilateral)	2 BILATERAL
Nivel de confianza o seguridad (1- α)	95%
Poder estadístico	80%
P ₁ (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual)	73%
P ₂ (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica)	90%
TAMAÑO MUESTRAL (n)	81
EL TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A PÉRDIDAS	
Proporción esperada de pérdidas (R)	15%
MUESTRA AJUSTADA A LAS PÉRDIDAS	95

11.7. Establecimiento de las variables

Una vez los sujetos hayan firmado el consentimiento informado (Anexo I) y aceptasen participar en el estudio, procederemos a la recolección de datos, que se hará siempre de forma informatizada y por parte de los facultativos.

Las variables sociodemográficas y de salud general que presenta se recogerán mediante el formulario reflejado en el Anexo II de forma informatizada. Dicho trabajo será realizado por el propio traumatólogo que incluye al paciente.

Las variables asociadas a la propia patología y las relacionadas con el dolor, la rigidez y la funcionalidad asociada las recogerá también el traumatólogo que trate al paciente, en el documento de información de la patología (Anexo III) mediante ordenador, y el cuestionario WOMAC (Anexo IV) en papel.

Los cuestionarios WOMAC que se cubrirán serán un total de seis por paciente y en papel: el primero, el día de acogida, luego uno en cada revisión: los cuatro primeros una semana después de cada infiltración y el último al cabo de un año después de la última inyección.

Por lo tanto, las variables que recogeremos para el estudio son:

- Variables sociodemográficas:

- Edad.
- Sexo.
- Variables de salud general:
 - Alergias.
 - Enfermedades generales/accidentes traumáticos.
 - Tratamientos farmacológicos actuales.
 - Tratamientos no farmacológicos actuales.
- Variables propias de la patología a tratar:
 - Año de debut.
 - Áreas en las que se presenta la patología (si hubiese alguna más a parte de la articulación tibio-peroneo-astragalina) y si es bilateral o no.
 - Etapa en la que se encuentra la patología (según la clasificación de Takakura).
 - Sintomatología asociada a la patología.
 - Tratamientos farmacológicos actuales.
 - Tratamientos no farmacológicos actuales.
- Dolor asociado: valorado mediante el cuestionario WOMAC.
 - Dolor anterior al diagnóstico.
 - Dolor después de la primera infiltración.
 - Dolor después de la segunda infiltración.
 - Dolor después de la tercera infiltración.
 - Dolor después de la cuarta infiltración.
 - Dolor tras un año de haber finalizado el tratamiento.
- Rigidez asociada: valorada mediante el cuestionario WOMAC.
 - Rigidez anterior al diagnóstico.
 - Rigidez después de la primera infiltración.
 - Rigidez después de la segunda infiltración.
 - Rigidez después de la tercera infiltración.
 - Rigidez después de la cuarta infiltración.
 - Rigidez tras un año de haber finalizado el tratamiento.
- Limitación funcional asociada: valorada mediante el cuestionario WOMAC.
 - Limitación funcional anterior al diagnóstico.

- Limitación funcional después de la primera infiltración.
- Limitación funcional después de la segunda infiltración.
- Limitación funcional después de la tercera infiltración.
- Limitación funcional después de la cuarta infiltración.
- Limitación funcional tras un año de haber finalizado el tratamiento.

Los datos recogidos en los formularios y los de cada consulta los guardará el/la investigador/a principal (el podólogo), para posteriormente proceder a su análisis.

11.8. Tratamiento

Una vez los pacientes hayan aceptado la participación en el estudio, se asignarán al grupo correspondiente con su consiguiente tratamiento, según la tabla de asignación aleatoria de tratamientos que se realizará mediante el programa Epidat.

En el caso de las infiltraciones con ácido hialurónico solo, se utilizará Biovisc Ortho 20 mg/2 mL. Se trata de ácido hialurónico al 1% obtenido mediante biofermentación de viscosidad media. Al grupo de ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas se le administrará mediante el dispositivo Cellular Matrix® el mismo tipo de ácido hialurónico que al grupo anterior con su propio plasma rico en plaquetas. Las infiltraciones se harán una a la semana durante 4 semanas.

La administración se realizará bajo condiciones de asepsia mediante una aguja de 20G estéril y desechable. Antes de realizar la inyección debemos asegurarnos de que no quedan burbujas de aire en el interior de la jeringa de administración. Además, si se observase retención de líquido sinovial deberemos proceder a su extracción antes de hacer la infiltración. El líquido extraído deberá ser examinado por si hubiese presencia de infección, lo cual sería una contraindicación para la realización de infiltraciones intraarticulares.

La infiltración se realizará de forma exacta en el espacio intraarticular del tobillo afectado, pudiendo realizarse en la misma sesión ambos tobillos, si fuese necesario. Generalmente el abordaje se hará desde la zona antero-medial del tobillo. Inicialmente se tendrán en cuenta las estructuras de riesgo que debemos evitar como son en la zona anterior el tendón del tibial anterior, el del tercer peroneo, el extensor largo del hallux, el tendón del extensor común de los dedos y el nervio peroneo superficial. Lateralmente deberemos evitar el maleolo externo. Además, debemos asegurarnos de que no infiltramos intravascularmente.

Una vez finalizada la administración el paciente debe hacer movimientos de flexo-extensión del tobillo de forma pasiva para ayudar a la correcta distribución del producto. Advertiremos al paciente de que en las próximas 48 horas deberá hacer reposo relativo, evitando actividades intensas y prolongadas. Luego retomará de forma progresiva la actividad.

11.9. Seguimiento

Durante cuatro semanas estaremos citando a los pacientes y recogiendo datos sobre el dolor que presentan, la rigidez y la funcionalidad articular. Las revisiones se harán al principio después de una semana de cada infiltración y la última se hará a los doce meses desde la última infiltración realizada.

11.10. Análisis estadístico

Una vez recopilados todos los datos procederemos a analizarlos para dar a conocer con qué tratamiento se obtienen mejores resultados.

Para ello, realizaremos un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables numéricas se expresarán con el valor medio \pm desviación típica, mediana y rango. Las variables cualitativas se describirán con un valor absoluto y un porcentaje con una estimación del 95% de confianza.

La posible asociación entre las variables registradas y la mejoría de los síntomas (dolor, rigidez y funcionalidad) se estimará mediante el Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. El análisis bivariado se hará tras comprobar la normalidad de la distribución de las variables mediante el test Kolmogorov-Smirnov. Si las variables siguen una distribución normal se compararán mediante la prueba T-Student. Si no siguen una distribución normal la comparación se hará mediante la prueba de Mann-Whitney.

Se ajustarán los modelos de regresión logística y lineal para determinar que la mejoría de los síntomas se debe a la administración de las infiltraciones y no a otras variables.

El análisis estadístico se llevará a cabo con la versión 25.0 del programa SPSS.

12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los posibles errores cometidos pueden ser:

- Sesgo de selección: si no se respetase la selección aleatoria de los pacientes.

- Sesgo de memoria: la información referida al tiempo puede no ser la correcta debido a olvidos del paciente.
- Sesgo por pérdidas de seguimiento: ya que algunos pacientes pueden dejar el estudio antes de este estar terminado.
- Sesgo de adaptación: por querer un paciente pertenecer al otro grupo del que no forma parte por preferir el otro tratamiento, ya que lo conoce al no ser ciego.
- Sesgo de membrecía: si entre participantes del estudio se comparten determinados atributos, que se relacionan de forma positiva o negativa con la enfermedad de estudio, creándose así subgrupos.

13. PLAN DE TRABAJO

El cronograma que se seguirá en la presente investigación será el siguiente:

MESES																							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
█	█	█	█	█	█																		
						█	█	█	█														
							█	█	█	█							█	█	█	█			
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█							█	█	█	█			
							█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	
																						█	█

Inclusión de pacientes y asignación a grupos de tratamiento.

Administración de los tratamientos: se realizará una infiltración a la semana.

Revisiones: se harán al principio una semana después de cada infiltración y la última al año. Un total de cinco revisiones por paciente.

Recogida de datos: durante los seis primeros meses los de carácter general sobre los pacientes y la OA que padecen. Del séptimo mes al onceavo y del dieciochoavo al vigésimo primero sobre las revisiones realizadas.

Análisis estadístico de los datos.

Difusión de los resultados.

14. ASPECTOS ÉTICO - LEGALES

La presente investigación seguirá los principios éticos establecido por los siguientes documentos:

- La Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, sobre principios éticos para las investigaciones médicas en humanos; la última versión es del 2013, en Fortaleza.
- El Convenio de Oviedo para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina, realizado en Oviedo el 4 de abril de 1997.
- Las Pautas Éticas Internacionales para la investigación médica en seres humanos realizadas mediante la colaboración de la Organización Mundial de la Salud y el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas.

En cuanto a los investigadores que participan en la presente investigación, todos se comprometen a que los datos clínicos que se obtengan mediante el ejercicio de esta no se podrán revelar ni asociar a los datos identificativos de los pacientes, para garantizar de esta forma la confidencialidad de los mismos en cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. (Anexo V y Anexo VI).

Siguiendo la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos en su totalidad serán tratados de forma anónima eliminando cualquier vínculo que permita la identificación de los sujetos participantes mediante la asignación de números de historia.

El ensayo se va a realizar respetando el RD 1090/2005, de 4 de diciembre, por el cual se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos. Para ello necesitaremos presentar dos solicitudes para la realización del ensayo que deberemos en el Portal de Ensayos Clínicos con Medicamentos, una dirigida a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y otra al Comité Ético de Investigación Médica (CEIM). Ambas solicitudes deberá autorizarlas la AEMPS y el CEIM realizar una evaluación favorable del ensayo.

Por otra parte, los datos automatizados serán tratados según el RD 994/1999, de 11 de junio, sobre las medidas de seguridad de los ficheros automatizados que contengan datos de carácter personal.

Además, será necesario solicitar una autorización específica al Comité Autonomo de Ética de la Investigación Clínica de Galicia, siguiendo la Ley 14/2007 de 3 de julio, de investigación médica y el consentimiento del hospital en el que se va a realizar la investigación y el área sanitaria de Ferrol.

Por último, cada paciente recibirá al inicio del ensayo una hoja de información (Anexo VII) donde se explica toda la información necesaria relativa a la investigación. Luego, cada paciente deberá entregar firmado un consentimiento informado de forma libre, voluntaria, y bajo conocimiento de lo que firma y se le va a hacer, según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

15. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados iniciales se presentarán en los principales congresos nacionales e internacionales de podología y traumatología, entre los que destacan los siguientes:

- Nacionales:
 - Congreso Nacional de Podología.
 - Congreso de Estudiantes de Podología de Ferrol.
 - Congreso de Estudiantes de Podología de Málaga.
 - Congreso de Estudiantes de Podología de Alicante.
 - Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología.
- Internacionales:
 - Congreso Europeo de Podología.

Los resultados finales se recogerán en un artículo científico y, en función de los mismos, se seleccionarán revistas del área de podología y traumatología como pueden ser:

- Con factor de impacto según el Journal Citation Reports (JCR):
 - JOURNAL OF THE AMERICAN PODIATRIC MEDICAL ASSOCIATION (JCR 2018 0'539).
 - Clinics in Podiatric Medicine and Surgery (JCR 2018 0'578).
 - Orthopaedics & Traumatology-Surgery & Research (JCR 2018 1'572).
 - Osteoarthritis and Cartilage (JCR 2018 4'879).
 - FOOT & ANKLE INTERNATIONAL (JCR 2018 2'341).
 - GAIT & POSTURE (JCR 2018 2'414).

- Sin factor de impacto:
 - Revista Española de Podología.
 - El Peu.
 - Podología clínica.

16. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

16.1. Infraestructura

Este proyecto se va a realizar en las instalaciones del CHUF, en el servicio de traumatología, el cual cuenta con cuatro consultas, en las que se recibirán a los pacientes durante los primeros tres meses. También se harán en este hospital la revisión de la última dosis de tratamiento y la revisión anual.

Los tratamientos se administrarán en el Hospital Básico para la Defensa de Ferrol, en el quirófano de la quinta planta, lo que nos permitirá mantener las correctas medidas de asepsia necesarias. Además, las revisiones correspondientes a las tres primeras dosis de tratamiento se harán en dicho hospital, el mismo día en el que se realice la infiltración.

16.2. Recursos materiales

El material inventariable que se use será el proporcionado por el hospital, de modo que no supondrá cargo económico alguno. Este será:

- Mesa de quirófano.
- Centrifugador.
- Equipo de reanimación.
- Equipo de monitorización.
- Lámpara de quirófano.
- Equipos informáticos.
- Tijeras.
- Bolígrafos.
- Compresores venosos para la extracción sanguínea.

El material fungible será:

- BIOVISC (77€/infiltración): 380 infiltraciones 27.260 €
- Cellular Matrix® (110€/infiltración): 380 infiltraciones 41.800 €
- Palomillas Vacutainer 21G $\frac{3}{4}$ 18 cm. (caja 25 unidades 21'90€): 16 cajas 350'40 €

- Mascarillas de quirófano de 3 capas (caja de 50 unidades 36 €): 31 cajas 1.116 €
- Guantes estériles de látex con polvo (50 pares 25'15€): 31 cajas 790'50 €
- Gasas estériles 10X10 CM (sobre de 5 unidades 0'12€): 1140 sobres 136'80 €
- Calzas cubrezapatos de PP TNT (caja de 100 unidades 16'90 €): 23 cajas 388'70 €
- Batas quirúrgicas (caja de 10 unidades 16'90): 152 cajas 2.568'80 €
- Gorros quirúrgicos desechables (caja de 100 unidades 6'50 €): 23 cajas 149'50 €
- Clorhexidina ANTISÉPTICO (bote de 500 ml 6'75€): tres botes 20'25 €
- Hypafix 10 cm X 10 m (caja 5'50 €): tres cajas 16,50 €

El gasto total será de 74.597'45 €. Los precios del material fungible fueron consultados en una farmacia local y son aproximados en base a lo que se espera consumir.

16.3. Recursos humanos

Será necesario contar con la colaboración de cuatro traumatólogos del CHUF que se encargarán de la selección de los pacientes, su tratamiento y posterior recogida de información.

También será necesario contar con personal de enfermería que colabore en el quirófano y haga las extracciones de sangre, personal de farmacia que nos dispense los fármacos que se van a administrar y personal de administración para la organización y gestión de las citas.

Por último, un podólogo que será el investigador principal del estudio también se encargará de la custodia y posterior análisis de los datos, así como de su difusión.

16.4. Posibles fuentes de financiamiento

Para poder llevar a cabo este estudio será necesario solicitar becas y ayudas. Algunas opciones interesantes son:

- Fundación Mapfre: esta ofrece ayudas para la financiación de proyectos que tengan relación con el área de salud en España, Portugal y los países hispanoamericanos.
- Beca para la investigación en ciencias de la salud de Obra Social la Caixa: financia investigaciones en ciencias de la vida y de la salud.
- Ayuda a los proyectos de investigación nacionales de Acción Estratégica de Salud, del Instituto de Salud Carlos III de Madrid.
- Ayuda a la investigación en Salud de la Fundación Mutua Madrileña.

17. ANEXOS

Anexo I: Consentimiento informado.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN Y ACEPTACIÓN DEL TRATAMIENTO

Art. 10 de la Ley General de Sanidad (25/04/1986).

Ley 3/2005, (7/3/05), reguladora del consentimiento informado y de la ley de historia clínica de los pacientes.

Ley 41/2002, (14/11/02), básicamente reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Yo, _____,

al leer este documento estoy diciendo que:

- Leí la hoja de información para el participante del estudio que se me entregó y puede conversar con el investigador y hacer todas las preguntas sobre el estudio que consideré necesarias.
- Acepto el tratamiento con el que se me va a tratar, sea ácido hialurónico solo o mezclado con plasma rico en plaquetas.
- Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando así lo desee, sin tener que dar explicaciones al respecto y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.
- Accedo a que se utilicen mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio titulado: Ensayo clínico para estudiar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico frente a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para la osteoartritis de tobillo.

Al terminar el estudio, acepto que mis datos sean:

- Eliminados.
- Conservados de forma anónima para usos futuros en otras investigaciones.

A cubrir por el/la investigador/a:

Número de historia del paciente:

Tratamiento que va a recibir:

--	--

En _____, a _____ de _____ de _____.

Firmado: El/la participante,

Firmado: El/la investigador/a que solicita el consentimiento,

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

REVOCACIÓN DEL DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN Y ACEPTACIÓN DEL TRATAMIENTO

El día _____ de _____ de _____ he decidido revocar mi consentimiento informado para la realización del estudio referido en el presente documento.

Firma del participante:

Firma del testigo:

Firma del responsable del proyecto:

Anexo II: Formulario de datos de afiliación y salud general.

El formulario de datos de afiliación y salud general fue diseñado por la autora del proyecto del estudio. Se realizó con el objetivo de poder recoger de forma ordenada e informatizada las variables que más adelante se estudiarían y poder emplearlas para realizar un análisis estadístico. El cuestionario se encuentra disponible en: https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScNKd6Olg642fYjOIHWcNcGxJ2Xocn5raPBwZqBsBIQYGGqFvg/viewform?usp=sf_link

Datos de afiliación y salud general

*Obrigatorio

Nombre y apellidos *

A túa resposta

DNI *

A túa resposta

Fecha de nacimiento *

Data

dd/mm/aaaa

Sexo *

- Femenino
- Masculino
- Otros

Alergias conocidas *

Si el paciente no padece ninguna alergia conocida se dejará reflejado como "NO CONOCIDAS"

A túa resposta

Enfermedad general *

Incluye accidentes traumáticos. Si el paciente no padece ninguna enfermedad general se dejará reflejado como "NO".

A túa resposta

Tratamientos farmacológicos actuales *

Si el paciente no está con ningún tratamiento farmacológico actualmente se dejará reflejado como "NO"

A túa resposta

Tratamientos no farmacológicos actuales *

Si el paciente no está con ningún tratamiento no farmacológico actualmente se dejará reflejado como "NO"

A túa resposta

Anexo III: Formulario de datos sobre la OA

El formulario de datos sobre la OA fue diseñado también por la autora del proyecto del estudio. Se realizó con el objetivo de poder recoger las variables relacionadas con la propia patología, necesarias para llevar a cabo el estudio. El cuestionario se encuentra disponible en:

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfO5cZ5zQcFuyPjbr7n3nGkcGhS09f2DtBMycBOLupNJfUkGw/viewform?usp=sf_link

Datos sobre la Osteoartritis

Descripción do formulario

Año de debut

Texto de respuesta corta

Áreas afectadas

Si afectase a más articulaciones a parte del tobillo. Si solo afecta al tobillo poner si es unilateral o bilateral.

Texto de respuesta corta

Etapa en la que se encuentra la patología

Según la clasificación de Takakura

- Etapa 1: no existe estrechamiento del espacio articular pero sí esclerosis temprana y formación de osteofi...
- Etapa 2: aparece ya estrechamiento del espacio articular.
- Etapa 3: se produce un contacto óseo subcontral en la zona medial de la articulación.
- Etapa 4: el espacio articular se oblitera y se produce un contacto óseo total.

Sintomatología asociada

- Dolor
- Rigidez
- Limitación funcional
- Otras

Tratamientos pasados que fracasaron

Farmacológicos y no farmacológicos

Texto de respuesta corta

.....

Tratamientos farmacológicos actuales

Texto de respuesta corta

.....

Tratamientos no farmacológicos actuales

Texto de respuesta corta

.....

Anexo IV: Cuestionario WOMAC para la OA

Apartado A

Este apartado trata sobre cuánto DOLOR siente usted en los tobillos a consecuencia de la osteoartritis que padece. Indique cuánto DOLOR ha sentido estos ÚLTIMOS 2 DÍAS. Marque sus respuestas con una "X".

¿Cuánto dolor siente?

1. Al andar por un terreno llano:

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Al subir o bajar escaleras:

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

3. Por la noche en la cama:

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

4. Al estar sentado o tumbado:

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

5. Al estar de pie:

Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

Apartado B

Este apartado trata sobre cuánta RIGIDEZ siente usted en los tobillos a consecuencia de la osteoartritis que padece. Indique cuánta RIGIDEZ ha sentido estos ÚLTIMOS 2 DÍAS. Rigidez es una sensación de dificultad para mover con facilidad sus articulaciones. Marque sus respuestas con una "X".

1. ¿Cuánta rigidez siente **después de despertarse** por la mañana?

 Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

2. ¿Cuánta rigidez siente durante **el resto del día** después de estar sentado, tumbado o descansando?

 Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

Apartado C

Este apartado trata sobre su CAPACIDAD FUNCIONAL. Indique cuánta dificultad ha sentido en estos ÚLTIMOS 2 DÍAS al realizar una de las siguientes actividades como consecuencia de la osteoartritis de tobillo que padece. La capacidad funcional es la capacidad que usted tiene para moverse, desplazarse, o cuidar de si mismo. Marque sus respuestas con una "X".

¿Qué grado de dificultad tiene al ...?

1. Bajar las escaleras:

 Ninguno Poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Subir las escaleras:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

3. Levantarse después de estar sentado:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

4. Estar de pie:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

5. Agacharse para coger algo del suelo:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

6. Andar por un terreno llano:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

7. Entrar y salir de un coche:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

8. Ir de compras:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

9. Ponerse las medias o los calcetines:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

10. Levantarse de la cama:

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ninguno	Poco	Bastante	Mucho	Muchísimo

Anexo V: Compromiso del investigador principal.

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

D/D^a _____

Servicio: _____

Centro: _____

Título del estudio: Ensayo clínico para estudiar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico frente a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para la osteoartritis de tobillo.

Versión: _____

Hace constar:

- Que conoce el protocolo del estudio.
- Que participará como investigador principal en el mismo.
- Que dicho estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas.
- Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el comité en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización.
- Que los investigadores colaboradores necesarios son idóneos.

En _____, a _____ de _____ de _____.

Firma:

Anexo VI: Compromiso de los investigadores colaboradores.

COMPROMISO DEL INVESTIGADOR/A COLABORADOR/A

D/D^a _____

Servicio: _____

Centro: _____

Título del estudio: Ensayo clínico para estudiar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico frente a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para la osteoartritis de tobillo.

Versión: _____

Hace constar:

- Que conoce el protocolo del estudio.
- Que participará como investigador colaborador en el mismo.
- Que el presente estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios de investigación.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio sin que esto interfiera con la realización de otros estudios ni con otras tareas profesionales asignadas.
- Que se compromete a cumplir el protocolo presentado por el promotor y aprobado por el comité en todos sus puntos, así como las sucesivas modificaciones autorizadas por este último.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables, en particular la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo y seguirá las Normas de Buena Práctica en investigación en seres humanos en su realización.

En _____, a _____ de _____ de _____.

Firma:

Anexo VII: Hoja informativa para el paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

El objetivo del presente documento es ofrecerle información sobre el estudio de investigación antes mencionado, en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia.

Si decide participar en el mismo debe recibir información personalizada por parte del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que necesite para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevarse el documento, consultarlo con otras personas, y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es complementemente voluntaria. Usted puede decidir no participar, y si acepta hacerlo cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento, sin que tenga obligación de dar explicaciones al respecto. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con los profesionales sanitarios que le atienden ni la asistencia sanitaria a la que usted tiene derecho.

Título del estudio:

Ensayo clínico para estudiar la eficacia de las infiltraciones intraarticulares de ácido hialurónico frente a ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas para la osteoartritis de tobillo.

¿En qué consiste el estudio?

De entre los pacientes que participan en el estudio se procederá a seleccionar de forma aleatoria cuáles de ellos formarán parte de cada grupo, recibiendo así el tratamiento correspondiente.

El ácido hialurónico es el más empleado de los dos hasta el momento. Lo que produce es un fenómeno denominado viscosuplementación, mediante el cual se reduce el dolor y se favorece el “acolchado” de la articulación. Se aplicará una infiltración a la semana durante cuatro semanas.

En cuanto a la combinación de ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas, el número de sesiones será el mismo. Primero se hará una extracción de sangre de la que obtendremos la fracción de plasma rico en plaquetas mediante un centrifugado, el cual se

infiltrará mezclado con ácido hialurónico. El plasma rico en plaquetas lo que produce es la regeneración del cartílago articular.

Ambos tratamientos se aplicarán mediante una punción intraarticular realizada por vía antero-medial, sin anestesia. Una vez realizada la infiltración el paciente deberá mantener la articulación en reposo relativo durante las primeras 48 horas, para después volver paulatinamente a su actividad normal.

Las primeras cuatro revisiones se harán en la semana siguiente a cada infiltración realizada, y la última un año después de la última inyección.

¿Cuál es la finalidad del estudio?

El presente estudio pretende hacer una comparación entre dos tratamientos para la osteoartritis de tobillo, las infiltraciones de ácido hialurónico solo, y las de ácido hialurónico con plasma rico en plaquetas, para averiguar cuál de los dos tiene mayor efectividad en cuanto a la remisión del dolor y la rigidez y la mejora de la funcionalidad articular, derivados del padecimiento de la osteoartritis de tobillo.

¿Por qué me ofrecen participar a mí en el estudio?

Usted está invitado a participar en el estudio porque padece osteoartritis de tobillo diagnosticada antes del comienzo del presente estudio, y los tratamientos indicados en su caso son los que se investigan en el presente estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Usted no permitirá hacerle un tratamiento completo con el compuesto que se le asigne según el grupo al que pertenecerá, que le será asignado de forma aleatoria. Deberá acudir a cuatro sesiones en las que se le infiltrará la articulación dañada. Además, tendrá que acudir a las revisiones pertinentes.

En la primera toma de contacto le haremos una entrevista en la que recogeremos sus datos de afiliación, datos relativos con su salud general y datos sobre la osteoartritis que padece. En las revisiones también haremos una recopilación de datos relacionados con el dolor, la rigidez y la funcionalidad que padece. Estos datos serán tratados de forma anónima.

Su participación tendrá una duración total aproximada de 20 meses. Al principio será citado para hacer la entrevista inicial, firmar los consentimientos y recibir toda la información precisa; esta primera visita tendrá una duración de una hora. Luego deberá acudir a cuatro sesiones de infiltración, las cuales se prevé que duren aproximadamente 30 minutos; las

tres últimas sesiones de infiltración se harán coincidir con las tres primeras revisiones, lo cual tendrá una duración añadida de 10 minutos. La cuarta revisión se hará en la semana siguiente a la última infiltración y será también de una duración de 10 minutos. Por último, la última revisión se hará al cabo de un año, después de la última infiltración, y tendrá una duración aproximada de 30 minutos, ya que en ella además de la revisión se le expondrá al paciente la finalización de su participación.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene?

Los riesgos que conlleva la participación en el presente estudio son los relativos a la realización de las infiltraciones. Estos son:

- Ocurrencia de hemorragias e infecciones.
- Dolor en el punto de inyección.
- Reacción adversa al medicamento infiltrado.
- Inyección intravascular del compuesto.
- Lesión de estructuras adyacentes a la articulación por punción de estas.

Debe saber que su participación en el estudio no implica riesgos adicionales a los de la práctica asistencial habitual.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que usted obtenga un beneficio directo derivado de la participación del estudio, más allá de la mejoría de los síntomas que padece.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si usted lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados obtenidos en el estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero siempre de forma anonimizados y no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a que se puedan identificar a los participantes.

Información referente a sus datos:

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, del 27 de abril de 2016), la normativa

española sobre la protección de datos de carácter personal vigente, la Ley 14/2007 de investigación biomédica y el RD 1716/2011.

La institución en la que se desenvuelve esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos, pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de datos a través de los siguientes medios:

- Dirección de correo electrónico: _____
- Teléfono: _____

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio se recogerán y conservarán de modo pseudonimizado (codificados): la pseudonimización es el tratamiento de los datos personales de tal manera que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se emplee información adicional. En este estudio solo el equipo investigador conocerá el código que permitirá saber su identidad.

La normativa que rige el tratamiento de los datos de personas le otorga a usted el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento y restringir o solicitar la supresión de los datos. También puede solicitar una copia de los mismos o que esta se remita a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados, o al investigador principal de este estudio.

- Dirección de correo electrónico: _____
- Teléfono: _____

Así mismo, usted tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos si considera que alguno de sus derechos no fue respetado.

Solo el investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa española y europea.

Al terminar el estudio, o el plazo legal establecido, sus datos recogidos serán eliminados o guardados de forma anónima para su uso en futuras investigaciones, según lo que usted haya indicado en la hoja del consentimiento informado.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Usted puede contactar con el equipo en:

- Dirección de correo electrónico: _____
- Teléfono: _____

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Ni los investigadores ni los participantes recibirán ninguna compensación económica por involucrarse en el estudio.

¿Qué pasa si digo “sí, quiero participar en el estudio”?

Si dice que sí quiere participar en el estudio:

- Le entregaremos el consentimiento informado y la aceptación del tratamiento.
- Le citaremos para una primera entrevista en la que recogeremos sus datos de afiliación y tendrá que responder a preguntas relativas a su salud general y a la osteoartritis que padece.
- Se le asignará de forma aleatoria un grupo de estudio con su correspondiente tratamiento.

¿Qué pasa si digo “no quiero participar en el estudio”?

Nadie le tratará de forma diferente ni habrá ningún tipo de penalización. La atención que recibirá en el Centro Hospitalario Universitario de Ferrol no variará.

¿Qué pasa si digo que sí quiero participar, pero luego cambio de opinión?

Usted puede cesar su participación en el estudio en el momento que lo desee y de forma inmediata. Nadie le tratará de manera diferente ni habrá ningún tipo de penalización. La atención que recibirá en el Centro Hospitalario Universitario de Ferrol no variará.

¿Quién verá las respuestas recogidas en mis entrevistas?

Únicamente serán conocedores de los datos recogidos los investigadores participantes en el estudio. Cuando se difundan los resultados obtenidos no se incluirán datos de carácter personal que permitan identificar a los pacientes.

¿Me costará dinero participar en el estudio?

No

¿Qué debo hacer si tengo preguntas o dudas?

Por favor, llame a el/la investigador/a principal del estudio di:

- Tiene preguntas sobre el estudio.
- Tiene preguntas sobre sus derechos.
- Cree que se ha lesionado de alguna manera por participar en este estudio.
- Nota algún cambio extraño que relaciona con la participación en el estudio.

Datos de el/la investigador/a principal:

- Nombre y apellido: _____
- Teléfono: _____
- Correo electrónico: _____

Muchas gracias por su colaboración.