

Artículo Original

Tratamiento mediante PRP ozonizado intraóseo e intra articular en la condropatía rotuliana en pacientes jóvenes.

Treatment with intraosseous and intra-articular ozonated PRP in patellar chondropathy in young patients

Carrasco Martínez, Luis. M.D. Ph.D.

Médico especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Centro Médico Instituto Canario de Medicina Avanzada Las Palmas de Gran Canaria.. España.

Palabras clave

Palabras clave
Dolor anterior de rodilla,
Condromalacia rotuliana,
condropatía rotuliana,
Ozonoterapia,
Plasma rico en plaquetas,
Infiltración intraósea,
Infiltración intraarticular.

Resumen

El dolor anterior de rodilla produce una disminución de la calidad de vida. Una de las posibles patologías que causan este síntoma es la condromalacia rotuliana. Si bien la condropatía rotuliana se utiliza para describir el reblandecimiento del cartílago articular de la rótula, sigue siendo un término descriptivo general, ya que no puede asociarse con un mecanismo fisiopatológico específico. El objetivo de este estudio es investigar el efecto de las infiltraciones intraóseas e intraarticulares de ozono-PRP en pacientes con dolor anterior de rodilla sin alteraciones en la anatomía de la articulación patelofemoral.

Métodos: Para este propósito, se reclutaron 36 pacientes de la población afectada para participar en este estudio prospectivo, no aleatorizado, abierto y no controlado con placebo. Todos los pacientes recibieron tres inyecciones intraóseas e intraarticulares de ozono-PRP (días 0, 7 y 14). Los pacientes de entre 13 y 31 años con dolor anterior de rodilla y exploración física positiva fueron elegibles para su inclusión. Se propusieron criterios de exclusión estrictos. Las medidas relacionadas con el paciente en forma del cuestionario WOMAC fueron el resultado principal de interés. Todos los resultados se midieron al inicio y después de 6 meses.

Resultados: Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0,005$) en el cuestionario WOMAC en todos los pacientes tras tres infiltraciones intraóseas e intraarticulares de ozono-PRP, con una notable mejoría de los síntomas. La superioridad de la modalidad terapéutica en estudio se observó a los seis meses del diagnóstico inicial. Asimismo, los resultados de este estudio revelaron una mejoría significativa a los seis meses en comparación con las mediciones basales. El análisis de la edad de los pacientes mostró una correlación negativa al comparar los valores basales con las mediciones a los seis meses, lo que indica que los pacientes más jóvenes obtuvieron un mayor beneficio del tratamiento..

Keywords

Anterior knee pain;
Chondromalacia
patellae; Patellar
chondropathy;
Ozonotherapy;
Platelet-rich plasma;
Intraosseous
infiltration; Intra
articular infiltration.

Abstract

Introduction: Anterior knee pain produces a decline of the quality of life. One of the possible pathologies causing this symptom is chondromalacia patellae. Although patellar chondropathy is used to describe the softening of patellar articular cartilage, it remains a general descriptive term as it cannot be associated with a specific pathophysiologic mechanism. The objective of this study is to investigate the effect of intraosseous and intra articular ozone-PRP infiltrations on patients with anterior knee pain in absence of altered patellofemoral joint anatomy.

Methods: For this purpose, 36 patients of the affected population were recruited to participate in this non-randomized, prospective, unmasked, non-controlled with placebo. All patients received three intraosseous and intra articular ozone-PRP injections (0, 7° and 14° day). Patients between the ages of 13 to 31 years with anterior knee pain and positive physical exploration were eligible for inclusion. Strict exclusion criteria were proposed. Patient related measures in the form of WOMAC questionnaire were the main outcome of interest. All outcomes were measured at baseline, and after 6 months.

Results: A statistically significant difference ($P < 0,005$) was observed in WOMAC questionnaire in all patients after 3 intraosseous and intra articular ozone-PRP infiltrations, with a notable improvement in symptoms. The superiority of the therapeutic modality under investigation was observed at 6 months after the initial diagnosis was made. Furthermore, the results of this study revealed a significant improvement at 6 months when compared to baseline measures. The analysis of the patients age showed a negative correlation when baseline values were compared to measures at 6 months, meaning younger patients had more benefit from the treatment.

Conclusion: The main results of this study affirm the positive effects of ozone-PRP for the treatment of anterior knee pain, described by previous research and the subsequent improvement of the quality of life. Relatively little information was found in the literature search regarding the therapeutic effects of ozone-PRP on anterior knee pain by patellar chondropathy. No studies have been previously conducted on intraosseous and intra articular ozone-PRP infiltrations in patellar chondropathy. This study found a benefit when comparing PROMs between patient groups. Therefore, further studies will be needed in order to increase our knowledge of intra-articular and intra-osseous infiltrations of ozone-PRP.

Sugerencia sobre cómo citar este artículo:

Carrasco Martínez, Luis (2026). Tratamiento mediante PRP ozonizado intraóseo e intra articular en la condropatía rotuliana en pacientes jóvenes. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 15, nº 1, pp. 5-37.

Introducción

Las patologías del cartílago articular rotuliano tienen una amplia repercusión en la población de todas las edades, no sólo en ancianos, tanto por su alta prevalencia como por la merma de la calidad de vida que suponen. En el caso de las lesiones degenerativas, se considera que la condropatía rotuliana es la enfermedad articular más común de la rodilla, con un coste laboral importante por la incapacidad y una limitación desmesurada de las actividades de la vida cotidiana y, por tanto, del bienestar.

Todas las lesiones del cartílago articular tienen en común la baja capacidad que tiene el cartílago hialino para reparar el daño una vez que la lesión se ha establecido. El cartílago es un tejido súper-especializado en la trasmisión de cargas, y para ello, a lo largo de la evolución, ha ido perdiendo unas estructuras imprescindibles para su autorreparación: los vasos sanguíneos, para que no alteren su capacidad de soportar y disipar cargas. Sin aporte de sangre, no llegarán al cartílago las sustancias necesarias para iniciar y continuar el proceso de curación, y su baja celularidad tampoco contribuye a ello. Esta es la principal limitación para poner solución a esta patología.

La inflamación crónica de bajo grado es característica de la degeneración del cartílago, siendo definida, esta patología, a nivel molecular, por un aumento de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF α y por la producción anormal de mediadores inflamatorios, catabólicos y oxidantes como PGE2, Metaloproteasas de Matriz (MMP-13 y MMP-3, fundamentalmente) y Óxido Nítrico. Todos estos factores actúan sinérgicamente para favorecer la degradación del cartílago articular ^{1,2,3,4}.

Los tratamientos actuales se dirigen a aliviar el dolor, pero no curan ni frenan la degeneración cartilaginosa. Por ello, como último recurso, se realiza la cirugía de reemplazo protésico para recuperar la funcionalidad de la articulación y aliviar los síntomas.

Los tratamientos que existen actualmente:

- conservador: higiene postural y fortalecimiento muscular de cuádriceps.
- Quirúrgico:
 - o Lavado artroscópico del cartílago rotuliano en casos de fibrilación sin anormalidad en el movimiento de rodilla.
 - o Perforaciones, abrasión cortical y espongiación en caso de exposición del hueso subcondral para intentar estimular el crecimiento de un cartílago fibroso que sustituya al hialino.
 - o Condrocitos autólogos para defectos localizados.
 - o Liberación del retináculo lateral en caso de hiperpresión, subluxación y artrosis grado I-II.
 - o Elevación de la TTA si dolor sin artrosis, y añadir su medialización en caso de inestabilidad.
 - o Osteotomía rotuliana si rótula displásica
 - o Artroplastia femoropatelar si artrosis grado IV y no jóvenes
 - o Facetectomía externa y denervación
 - o Patelectomía como último recurso

Este tipo de cirugías tiene un alto coste socioeconómico y presenta importantes riesgos y contraindicaciones.

En los últimos años, se ha orientado hacia terapias que consigan mejores resultados en el tratamiento de las lesiones del cartílago hialino sin necesidad de tener que hacer intervención quirúrgica, con el ahorro en coste para la sociedad y en riesgos para el paciente.

El PRP por su potencial como estimulante de la condrogénesis, como soporte de células madre mesenquimales adultas y como agente antiinflamatorio, ha despertado un gran interés para el tratamiento. Esto se debe a su particular composición:

* Los Factores de Crecimiento anabólicos (*TGF- β* , *IGF*, *bFGF*, *PDGF*) que protegen al cartílago frente a la degradación de las MMP (metaloproteasas de matriz) y promueven la proliferación celular y la diferenciación condrogénica.

* Mediadores antiinflamatorios, que ayudan también en la protección cartilaginosa y a disminuir el dolor.

* Además, la fibrina plasmática aporta un reservorio de Factores de Crecimiento de liberación sostenida y permite la encapsulación sencilla de las células madre mesenquimales ^{5,6}

El ozono como biorregulador pleiotrópico que es, genera una reacción en cadena por los mensajeros que produce (ROS y POL) al disolverse en el líquido sinovial y reaccionar con las biomoléculas, con múltiples efectos biológicos:

- Inactivación e inhibición de enzimas proteolíticos y de citoquinas proinflamatorias
- Estimulación de la proliferación de condrocitos (vía H₂O₂) y fibroblastos, incrementando la síntesis de la MEC y del cartílago.
- Inducción de la síntesis de enzimas antioxidantes (SOD, GSH-Px, Catalasa,...)
- Inhibición de la liberación de bradicinina y síntesis de PG inflamatorias
- Estimulación de la síntesis de receptores solubles de IL-1 y otros receptores solubles y antagonistas (como el IL-1 Ra) que neutralizan las citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-2, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF α , interferon)
- Estimulación de la liberación de citoquinas inmunosupresoras (TGF- β 1, IL-10) que inhiben la inflamación. TGF- β 1 modula la expresión de interinas y estimula la síntesis de colágeno y glicosaminoglicanos

Y, al disolverse en el PRP, promueve la agregación plaquetaria y la liberación de factores de crecimiento provenientes de las plaquetas

En esta línea, este estudio propone la infiltración intraósea e intraarticular de una combinación de Plasma Rico en Plaquetas y Ozono en la cavidad articular de la rodilla con condropatía rotuliana para determinar si este aporte externo terapéutico estimula la regeneración, paliando la falta de aporte sanguíneo al cartílago lesionado, y favoreciendo su recuperación.

En caso de que así sea, nos encontraríamos ante un método sencillo y relativamente barato que se podría aplicar desde los primeros momentos en los que aparece la lesión del cartílago, favoreciendo su regeneración y evitando su progresión hacia la artrosis.

Aunque en un principio la etiopatogenia de la artrosis se centraba casi exclusivamente en el cartílago, actualmente prevalece la idea de que es una enfermedad que afecta a toda la articulación: cartílago, hueso subcondral, membrana sinovial, ligamentos, tejido neural, etc. De esta forma, todos los componentes de la articulación son imprescindibles para mantener la homeostasis de ésta, y factores tanto genéticos como adquiridos o ambientales pueden romper este equilibrio. Con el tiempo, los esfuerzos para mantener este equilibrio fallan y se produce la degeneración del cartílago, del hueso subcondral y del resto de componentes de la articulación, convirtiéndose en un problema clínico.

Así pues, los tratamientos actuales se centran en paliar el dolor, y no previenen ni curan la enfermedad, ni tampoco frenan su evolución; por lo tanto, es necesario que los esfuerzos empleados en desarrollar nuevos fármacos se centren en la investigación de tratamientos que modifiquen la evolución de la enfermedad y frenen y reviertan la degeneración producida en el cartílago, en el hueso subcondral y en el resto de la articulación.

Los factores de crecimiento del PRP actúan sobre toda la articulación influyendo en el desarrollo de la artrosis; así, ayudan a restaurar la homeostasis de la articulación (TGF β , PDGF, IGF), tienen efectos inductivos y protectores sobre los condrocitos (VEGF, FGF), y actúan sobre los sinoviocitos de la membrana sinovial estimulando la producción de ácido hialurónico y otras moléculas. También poseen características antiinflamatorias (HGF), bacteriostáticas y quimiotácticas de las células madres mesenquimales adultas, que también intervienen en la regeneración cartilaginosa. Todas estas propiedades crean un ambiente biológico adecuado en la articulación lesionada para enlentecer la evolución de la artrosis y aliviar la sintomatología. El éxito de las infiltraciones intraarticulares de PRP no sólo se debe a sus propiedades físico-químicas, sino también a su adecuada ejecución. Aunque estas infiltraciones de PRP han mostrado ser seguras y eficaces, no llegan a alcanzar las capas más profundas del hueso subcondral, lo que podría limitar su potencial terapéutico en artrosis más severas y avanzadas. El hueso subcondral es fundamental en la patogenia de la artrosis, recalcando la idea de que la artrosis es una enfermedad global articular. Al alterarse la homeostasis de la articulación por cambios bioquímicos y biomecánicos, todos los tejidos que la conforman intervienen en la restauración del equilibrio biológico. Estos intentos de reestablecer la homeostasis son respuestas intracelulares y de la matriz extracelular en todos los tejidos, comunicándose las capas más profundas del hueso subcondral y el cartílago y, entre éste y el líquido sinovial. Esta comunicación hueso-cartílago se realiza a través de vasos y canales que llegan al cartílago desde el hueso subcondral, siendo mucho más abundantes en el cartílago de articulaciones artrósicas.

Por lo tanto, si la artrosis es una patología que afecta por completo y a todos los tejidos (líquido sinovial, membrana sinovial y hueso subcondral), éstos serán dianas terapéuticas clave para un tratamiento eficaz y habría que combinar las infiltraciones intraarticulares con infiltraciones intraóseas de PRP, con la intención de que estimule biológicamente a las células presentes en el hueso subcondral.

Objetivo

Evaluar la eficacia de las infiltraciones intra articulares en la rodilla e intra óseas en rotula y fémur de PRP ozonizado, evaluado mediante el test Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) que examina la severidad de los síntomas de la rodilla en 3 apartados: a) Dolor (5 preguntas), b) Rigidez (2 preguntas), y c) Capacidad funcional (17 preguntas).

Material y métodos

Estudio prospectivo, no aleatorizado, no enmascarado, no controlado con placebo, para demostrar la valía científica, clínica y social (la mejora del bienestar, de la salud y del conocimiento científico), con un uso responsable de los recursos limitados y evitando la exposición a daños y riesgos potenciales sin la posibilidad de obtener un beneficio. Se analizan los datos de 36 paciente que han contestado al cuestionario Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Este cuestionario se ha medido en dos tiempos: antes de aplicar infiltraciones de PRP ozonizado y a los 6 meses del tratamiento.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado previo a su entrada en el estudio, su objetivo es que participen siendo compatible con sus valores, intereses y preferencias.

Su metodología fue válida y prácticamente realizable, teniendo un objetivo científico claro, estar diseñado usando principios, métodos y prácticas de efecto seguro aceptados, tener poder suficiente para probar definitivamente el objetivo, un plan de análisis de datos verosímil y poder llevarse a cabo.

La selección equitativa de pacientes sustentada en el principio de la equidad distributiva, aseguraba que los posibles beneficios fueran para todos los pacientes con la patología tratada

El presente estudio se ha llevado a cabo siguiendo la siguiente metodología:

1. Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y no presenten ningún criterio de exclusión. Los pacientes fueron captados en consulta privada. Siendo diagnosticados, con criterios clínicos, de condropatía rotuliana sin mal alineación, se solicita Radiografía en carga de ambas rodillas AP y LAT con flexión 30° y AXIAL rótula con flexión 20° y 45°. Se solicita RMN rodilla afecta para valorar/descartar lesiones asociadas y características cartílago rotuliano.

2. En 2ª consulta se procede a:

a) valorar Radiografía de ambas rodillas

b) valorar RMN rodilla:

i. Presencia de otras lesiones no cartilaginosas de rótula que excluyan del estudio

ii. Presencia y graduación de lesiones cartilaginosas en distintas localizaciones rotulianas.

iii. Presencia y graduación del edema óseo subcondral (lesiones BML). Para la interpretación de dichas lesiones se ha seguido el siguiente protocolo:

- Grupo 1. Lesiones con afectación menor al 33% de la médula ósea.

- Grupo 2. Lesiones con afectación entre el 34 y el 66% de la médula ósea.

- Grupo 3. Lesiones con afectación mayor al 66% de la médula ósea.

c) en caso de querer participar en el proyecto, se realiza el cuestionario WOMAC, informando al paciente de las características del tratamiento con **3 infiltraciones (basal, 7º y 14º día) de PRP ozonizado intraarticular e intraósea** para su patología. Se le solicitan datos de contacto para citas sucesivas y se le entrega consentimiento informado y petición de analítica sanguínea (serología infecciosa, coagulación, hemograma, bioquímica)

3. En 3ª consulta se valora la analítica sanguínea y si no hay contraindicación, se procede a iniciar el tratamiento el mismo día.

4. Se realiza nuevamente la valoración clínica, el cuestionario WOMAC a los 6 meses

5. Análisis estadístico de los datos recogidos

Criterios de inclusión:

- diagnóstico clínico de condropatía rotuliana sin mala alineación
- confirmación radiológica del diagnóstico clínico
- firmar el consentimiento informado
- posibilidad de visitas para el tratamiento y las evaluaciones.

Criterios de exclusión:

- otra patología en rodilla, cadera o columna lumbar que no permita aislar la clínica exclusivamente por condropatía rotuliana
- heridas o infecciones cutáneas en la zona;
- enfermedad reumatológica o neurológica;
- enfermedad psiquiátrica grave;
- traumatismo en el último año en las zonas de influencia;
- tratamiento con fármacos anticoagulantes, antiagregantes y enfermedades de la coagulación;
- presencia de otros trastornos músculo-esqueléticos de cualquier etiología, con manifestaciones clínicas en las extremidades inferiores;
- presencia de neuropatía central o periférica de cualquier etiología;
- presencia de enfermedad inflamatoria sistémica;
- contraindicación a la ozonoterapia

Aplicación.

- Explicar el procedimiento adecuadamente y firma del consentimiento informado tras su adecuada comprensión. Se advierte que puede estar más dolorido en las 48 horas post tratamiento debido a la infiltración intraósea.
- Tener todo el material disponible antes de la punción.
- Paciente en decúbito supino con rodilla afecta extendida.
- Abordaje para-rotuliano medial para infiltrar intraarticular y perpendicular a cuerpo de rótula para infiltración intraósea.

Asepsia.

1. Lavado adecuado de las manos con clorhexidina solución 10mg/ml.
2. Guantes estériles desechables.

Método de preparación

- 1) Se usó el Kit de sistema cerrado estéril desechable de la centrifugadora de plasmaféresis Haemonetics MCS+ se extraen 10 ml de PRP para infiltración intraarticular y 3 ml para infiltración intraósea de rótula.
- 2) Se trasvasó el PRP obtenido del Kit a jeringa 10 ml y a jeringa de 5 ml mediante aguja 21G
- 3) Se cargó una jeringa de 20 ml con O₃ a una concentración de 40 µg/Nml a través del filtro de partículas (para infiltración intraarticular).
- 4) Se desechó 10 ml de O₃ en el destructor de ozono.
- 5) Se cargó una jeringa de 10 ml con O₃ a una concentración de 40 µg/Nml a través del filtro de partículas (para infiltración intraósea).
- 6) Se desecharon 7 ml de O₃ en el destructor de ozono.

Punción intraarticular en 1º lugar

- A través de llave de 3 pasos se pasaron, los 10ml de la jeringa de PRP a la jeringa de O₃.
- Se agitó la mezcla sin brusquedad, sin agitar ni crear burbujas, durante 30 segundos para que se ozonice perfectamente el PRP.
- Se traspasaron nuevamente los 10ml de PRP, ahora ozonizado, a su jeringa original.
- Posteriormente se activó el PRP con 0.50 cc CaCl₂ al 10% (0,05cc CaCl₂ al 10% por cada cc de PRP), con una llave de 3 pasos.
- Una norma básica y primordial es no tocar el punto de punción una vez realizada la asepsia del mismo.
- Se introdujo la aguja de forma suave, sin brusquedad, unidireccionalmente y sin vencer resistencias inesperadas, a través del alerón rotuliano interno, centrado en la región media de la rótula en el plano craneocaudal. La medialización rotuliana facilita el proceso.
- Se inyectó en el punto medio de la articulación femoropatelar, evitando así infiltrar la membrana sinovial. No se realizó artrocentesis previa a la infiltración.
- Es aconsejable preguntar al paciente durante el procedimiento si nota dolor lancinante o parestesias que obliguen a reconsiderar la vía de abordaje.

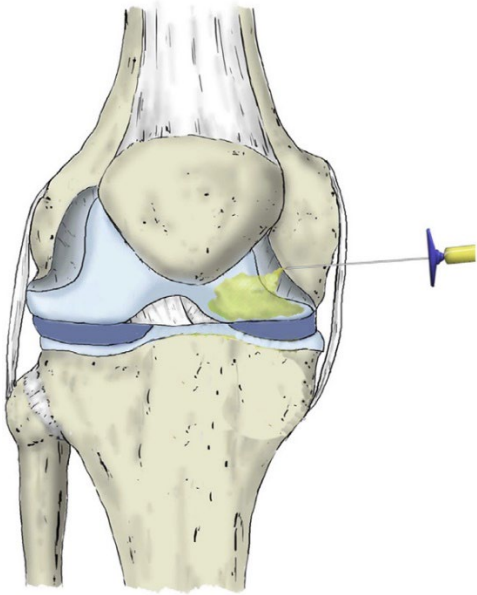


Fig 1. Infiltración intraarticular rodilla

Punción intraósea rótula en 2º lugar

- Se pasó, a través de la llave de 3 pasos, 3 ml de la jeringa de PRP a la jeringa con igual cantidad de O₃ a 40 µg/Nml.
- Se agitó sin brusquedad, para no crear burbujas, durante 30 segundos y así el PRP se ozonice homogéneamente.
- Se pasaron nuevamente los 3 ml de PRP, ahora ozonizado, a su jeringa original
- Se activó el PRP con 0,15cc CaCl₂ al 10% (0,05cc CaCl₂ al 10% por cada cc de PRP), con ayuda de una llave de 3 pasos.
- No se tocó el punto de punción una vez realizada la asepsia del mismo.
- Previamente se infiltró 2 ml anestésico lidocaína 1% subcutáneo y en periostio con aguja 25G.
- Se introdujo la aguja trocar 13G, 2 cm de forma suave, sin brusquedad, unidireccionalmente bajo la cortical ósea, desde la parte lateral rotuliana.
- Es aconsejable preguntar al paciente durante el procedimiento si nota dolor que obligue a reconsiderar la vía de abordaje

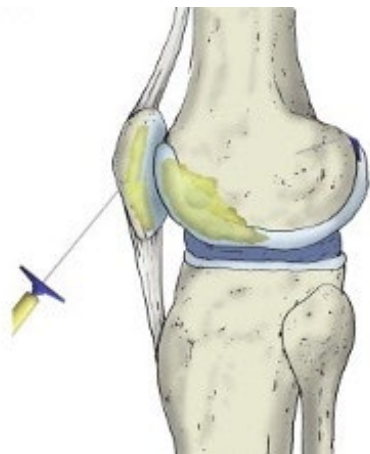


Fig 2. Infiltración intraósea rótula

Se le aplicó crioterapia local 20 minutos cada 2 horas durante 48 horas con toma de analgésicos en SOS (paracetamol 1g y/o metamizol magnésico 1050mg v.o./8h), no AINE, pudiendo realizar carga total del miembro afecto.

Se repitió el proceso a los 7 y a los 14 días.

¿Cómo se valoró el cuestionario WOMAC?

Sus 24 preguntas se agruparon en 3 apartados: a) **Dolor** (5 preguntas), b) **Rigidez** (2 preguntas), y c) **Capacidad funcional** (17 preguntas).

El valor numérico otorgado a cada una de las respuestas es

No, ninguno, no problema o vacío = 0,

Sí leve, Sí poco, Sin dificultad, poco o leve = 1,

Sí constante, Bastante, Constante, Sí = 2,

Mucha, dolor obliga a extender, Mucho = 3

Dolor constante (Mucho), Dolor obliga a extender (Mucho), Muchísima = 4.

Para cada apartado se sumaron los valores de sus preguntas, obteniendo: a) Dolor 0-20, b) Rigidez 0-8, y c) Capacidad funcional 0-68

Cada apartado realizó por separado.

Si el paciente marca su respuesta fuera de las casillas, se elige como respuesta válida la más cercana. Si la respuesta es equidistante entre dos casillas, se elige la puntuación más alta (la peor). Si marca a la izquierda de 0 (ninguno) se puntúa 0, y si marca a la derecha de 4 (muchísimo) se puntúa 4.

Si el paciente NO responde 2 preguntas de dolor, 2 preguntas de rigidez o 4 preguntas de capacidad funcional, el correspondiente apartado se considera NO válido y NO se usará.

Si No responde 1 pregunta de dolor, 1 pregunta de rigidez o 1-3 preguntas de capacidad funcional, se recomienda sustituir el dato no contestado por el valor medio de las preguntas contestadas y luego sumar todas las respuestas.

Manifestaciones clínicas

- a) Dolor: Manifestación más común. Relacionada con la movilización de la rodilla: agudo al iniciar el movimiento para calmarse durante el mismo y volver a agudizarse. El dolor temprano se alivia con el reposo, aunque, con el paso del tiempo, se conseguirá más lentamente.
- b) Rigidez: Causante de la limitación articular y de la capacidad funcional. Habitualmente dura pocos minutos, volviendo a aparecer tras el reposo prolongado. En estadios avanzados, la rigidez se hace constante y progresiva.
- c) Crepitación: Debida a la fricción de las lesiones cartilaginosas
- d) Tumefacción: Debida al hidrartrosis o al engrosamiento sinovial.
- e) Deformidad articular: Debida al desequilibrio muscular, contractura de la cápsula articular o inestabilidad rotuliana.
- f) Atrofia muscular: Debida a la inmovilización por dolor y a la rigidez.
- g) Palpación dolorosa

- h) Movilidad limitada: Debida al dolor, inicialmente en la flexión profunda para ir evolucionando hacia menores grados de flexión. Y debida a alerones laterales rotulianos tensos que disminuyen los movimientos de lateralización rotuliana.
- i) Inestabilidad articular: Debida a la pérdida de cartilago y hueso subcondral, a la contractura capsular asimétricas y a la debilidad muscular.

Resultados

El análisis estadístico se ha efectuado mediante la aplicación informática: Estudio Versión 2023.12.1+402 (2023.12.1+402)

Las técnicas y test estadísticos empleados han sido:

- (1) Las variables de tipo cuantitativo han sido exploradas con el objetivo principal de verificar su ajuste, o no, a la campana normal de Gauss. Para esta exploración se han empleado: (a) gráficos Q-Q normal, (b) índices de asimetría y curtosis, y (c) el Test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste a la normalidad.
- (2) Las variables cuantitativas han sido descritas mediante las herramientas habituales (a) de centralidad: media y mediana; y (b) de variabilidad: desviación estándar y amplitud intercuartil.
- (3) Las variables categóricas se han descrito mediante la frecuencia con la que aparecen y la proporción que representan sobre el total de casos.
- (4) En el caso de las variables del cuestionario se han descrito mediante la media, la desviación típica, la mediana, el mínimo, el máximo y la frecuencia con la que aparecen los términos, así como los valores faltantes que encontramos para cada uno de ellos.
- (5) Para el contraste de grupos de sujetos distintos (independientes entre sí) se empleó el test no paramétrico de Friedman, ya que las variables no se distribuyeron normalmente y se toman dos medidas en el mismo sujeto.
- (6) Se calculó el tamaño del efecto mediante el valor de Cohen para expresar la magnitud de las diferencias entre unas y otras muestras.

Datos sociodemográficos

36 pacientes (18 mujeres 50% y 18 hombres 50%), con una edad media de 18.5 años en las mujeres y en los hombres de 21 años

La topografía en varones fue de 10 extremidades derechas y 8 izquierdas, en mujeres, fue de 9 derechas y 9 izquierdas. Se observó que la evolución más frecuentemente recogida de la patología fue de **6 meses** en un 16.0% de los casos, seguida por los 2 y 5 meses en un 11.0% de los casos

Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables sociodemográficas

| | |
|------------------------------|------------------|
| Edad | |
| Media en hombres | 18.5 |
| Media en mujeres | 21 |
| Mediana en hombres | 18 |
| Mediana en mujeres | 18 |
| Rango | 13.0 - 31.0 (36) |
| Sexo | |
| Mujer | 18 (50.0%) |
| Varón | 18 (50.0%) |
| Topografía en hombres | |
| Derecha | 10 |
| Izquierda | 8 |
| Topografía en mujeres | |
| Derecha | 9 |
| Izquierda | 9 |

Evaluar la eficacia de las infiltraciones de PRP ozonizado en la reducción del dolor por condropatía rotuliana.

Se puede observar que el valor de la media de la **pregunta 1** es de 1.4 puntos en el momento previo al tratamiento, siendo de 1.1 puntos en el momento posterior al tratamiento. Se encuentran evidencias estadísticas suficientes ($p < 0.05$) que nos indican que los valores de la media son diferentes antes y después de aplicar el tratamiento.

La **pregunta 2** del cuestionario presenta un valor de la media de 3.1 puntos en el momento previo al tratamiento y de 1.0 puntos en el momento posterior. Se encuentran diferencias estadísticamente relevantes ($p < 0.05$) que nos indican que los valores de la media son diferentes entre los sujetos antes y después del tratamiento, siendo superiores los valores en el momento previo.

Se puede observar que la **pregunta 3** del cuestionario presenta un valor medio de 1.8 puntos en el momento previo al tratamiento y de 1.2 puntos en el momento posterior al tratamiento. Se encuentran diferencias estadísticas significativas ($p < 0.05$) que nos indican que existen diferencias donde los valores de la media de la pregunta tres del cuestionario son superiores en momento previo al tratamiento.

La **pregunta 4** del cuestionario presenta un valor medio de 3.4 puntos en el momento previo al tratamiento y de 1.1 puntos en el momento posterior. Se hallan evidencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) que nos indican que los valores medios de la pregunta 4 son superiores entre los sujetos en el momento previo al tratamiento.

En el caso de la **pregunta 5** del cuestionario se puede observar que el valor de la media es de 1.3 puntos tanto en el momento previo como en el posterior al tratamiento. No se encuentran evidencias estadísticas suficientes ($p > 0.05$) que nos indiquen que los valores de la media son diferentes según el momento en el que se evalúa el cuestionario.

Tabla 2. Análisis inferencial de los ítems del cuestionario WOMAC A en función del momento.

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|------------------|------------------|-------------------|---------------|--------------------|----------------------|
| WOMAC A 1 | | | | | |
| Mean (SD) | 1.4 (0.8) | 1.1 (0.2) | 8.000 | 0.005** | 0.523 |
| Median (IQR) | 1.0 (0.0) | 1.0 (0.8) | | | |
| WOMAC A 2 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.1 (0.7) | 1.0 (0.0) | 32.000 | <0.001** | 4.359 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC A 3 | | | | | |
| Mean (SD) | 1.8 (1.2) | 1.2 (1.4) | 9.000 | 0.003** | 0.509 |
| Median (IQR) | 1.0 (1.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC A 4 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.4 (1.3) | 1.1 (0.3) | 26.000 | <0.001** | 2.456 |
| Median (IQR) | 4.0 (1.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC A 5 | | | | | |
| Mean (SD) | 1.3 (0.9) | 1.3 (0.5) | 1.286 | 0.257 | 0.418 |
| Median (IQR) | 1.0 (0.0) | 1.0 (0.5) | | | |

Evaluar la eficacia de las infiltraciones de PRP ozonizado en la reducción de la rigidez articular por condropatía rotuliana

El valor medio tanto para la **pregunta 1** como para la **pregunta 2** es de 2.5 puntos en el momento inicial y de 1.1 puntos en el momento posterior al tratamiento. Se encuentran diferencias estadísticamente relevantes ($p < 0.05$) que nos indican que para estas preguntas el valor medio en el momento inicial es superior en comparación con el valor medio en el momento final.

Tabla 3. Análisis inferencial de los ítems del cuestionario WOMAC B en función del momento

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|------------------|------------------|-------------------|---------------|--------------------|----------------------|
| WOMAC B 1 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.5 (0.8) | 1.1 (0.5) | 21.552 | <0.001** | 2.027 |
| Median (IQR) | 3.0 (1.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC B 2 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.5 (0.8) | 1.1 (0.5) | 21.552 | <0.001** | 2.027 |
| Median (IQR) | 3.0 (1.0) | 1.0 (0.0) | | | |

Evaluar la eficacia de las infiltraciones de PRP ozonizado en la mejoría de la capacidad funcional

Los sujetos tienen una puntuación de 3.1 en el momento inicial en el caso de la **pregunta 1** y un valor de 2.6 en el caso del momento posterior. En el caso de la **pregunta 2** se puede observar que el valor inicial es de 3.0 puntos y en valor en el momento posterior al tratamiento es de 2.6 puntos. La puntuación media de la **pregunta 3** es de 3.4 en el momento inicial y de 1.0 en el momento final. En todos los casos se encuentran diferencias estadísticamente relevantes ($p < 0.05$) que nos indican que los valores medios de las preguntas son superiores en el momento inicial en comparación con el momento final.

Tabla 4. Análisis inferencial de los ítems del cuestionario WOMAC C en función del momento. Ítems del 1 al 3

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|------------------|------------------|-------------------|---------------|--------------------|----------------------|
| WOMAC C 1 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.1 (0.7) | 2.6 (0.8) | 7.364 | 0.007** | 0.620 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 3.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 2 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.0 (0.8) | 2.6 (0.8) | 5.444 | 0.020** | 0.495 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 3.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 3 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.4 (1.3) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.562 |
| Median (IQR) | 4.0 (1.0) | 1.0 (0.0) | | | |

La puntuación media de la **pregunta 4** es de 1.3 en el momento inicial y de 1.0 en el momento final. En este caso se hallan evidencias estadísticas suficientes ($p < 0.05$) para determinar que existen diferencias entre los valores medios de la pregunta en los dos momentos estudiados

Tabla 5.. Análisis inferencial del ítem 4 del cuestionario WOMAC C en función del momento.

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|------------------|------------------|-------------------|--------------|----------------|----------------------|
| WOMAC C 4 | | | | | |
| Mean (SD) | 1.3 (0.7) | 1.0 (0.0) | 5.000 | 0.025** | 0.588 |
| Median (IQR) | 1.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |

La **pregunta 5** presenta una puntuación media de 3.8 en el momento previo al tratamiento y de 2.0 en el momento posterior al tratamiento. Se encuentran diferencias estadísticamente relevantes ($p < 0.05$) que nos indican que los valores medios de ambos momentos son diferentes, siendo superiores en el momento previo al tratamiento.

Tabla 6. Análisis inferencial del ítem 5 del cuestionario WOMAC C en función del momento

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|------------------|------------------|-------------------|---------------|--------------------|----------------------|
| WOMAC C 5 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.8 (1.0) | 2.0 (0.0) | 33.000 | <0.001** | 2.533 |
| Median (IQR) | 3.0 (2.0) | 2.0 (0.0) | | | |

En el caso de la **pregunta 6** se puede observar que el valor medio en el momento previo al tratamiento es de 3.5, mientras que en el momento posterior el valor medio es de 1.4 puntos. En este caso se encuentran diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre los valores medios de ambos momentos, siendo superiores los valores antes del tratamiento.

La **pregunta 7** tiene una puntuación de media de 2.7 en el momento inicial y de 1.0 puntos en el momento tras el tratamiento. En este caso se encuentran diferencias estadísticamente relevantes ($p < 0.05$) entre los valores medios de ambos momentos que nos indican que en el momento previo el valor medio es superior.

La puntuación media de la **pregunta 8** es de 1.4 puntos en el momento previo al tratamiento y de 1.1 puntos en el momento posterior al tratamiento. En este caso también se encuentran evidencias estadísticas suficientes ($p < 0.05$) que nos indican que los valores medios de ambos grupos son diferentes.

Tabla 7. Análisis inferencial de los ítems del cuestionario WOMAC C en función del momento. Ítems del 6 al 8.

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|------------------|------------------|-------------------|---------------|--------------------|----------------------|
| WOMAC C 6 | | | | | |
| Mean (SD) | 3.5 (1.1) | 1.4 (1.0) | 15.207 | <0.001** | 2.024 |
| Median (IQR) | 4.0 (0.0) | 4.0 (1.5) | | | |
| WOMAC C 7 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.7 (0.9) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.550 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 8 | | | | | |
| Mean (SD) | 1.4 (0.9) | 1.1 (0.2) | 6.000 | 0.014** | 0.480 |
| Median (IQR) | 1.0 (0.0) | 1.0 (0.8) | | | |

La valoración media de la **pregunta 9** es de 2.7 puntos en el momento previo al tratamiento y de 1.0 puntos en el momento posterior. En el caso de la **pregunta 10** se puede observar que el valor medio es de 2.5 puntos en el momento inicial y de 1.0 puntos en el momento posterior al tratamiento. La **pregunta 11** presenta un valor medio de 2.7 puntos en el momento inicial y de 1.0 puntos en el momento posterior al tratamiento.

En el caso de la **pregunta 12** se puede observar que el valor medio es de 1.7 puntos en el momento inicial y de 1.0 puntos en el momento posterior al tratamiento.

Las **preguntas 13, 14 y 15** presentan una puntuación media de 2.7 en el momento inicial y de 1.0 en el momento final. En el caso de las **preguntas 16 y 17** se puede observar que el valor medio en el momento inicial es de 2.8, siendo en el momento posterior al tratamiento de 1.0 puntos. En todos estos casos se encuentran diferencias estadísticamente relevantes ($p < 0.05$) que nos indican que los valores medios de estas preguntas son diferentes según si el cuestionario se ha tomado en el momento inicial o en el momento posterior al tratamiento, siendo superior en todos los casos en el momento previo al tratamiento.

Tabla 8.2 Análisis inferencial de los ítems del cuestionario WOMAC C en función del momento. Ítems del 9 al 17.

| | Inicio (N=33) | PostTto (N=33) | Estadístico | P_valor | Tamaño del efecto |
|-------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|
| WOMAC C 9 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.7 (0.9) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.550 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 10 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.5 (1.0) | 1.0 (0.0) | 24.000 | <0.001** | 2.179 |
| Median (IQR) | 3.0 (2.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 11 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.7 (0.9) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.550 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 12 | | | | | |
| Mean (SD) | 1.7 (1.0) | 1.0 (0.0) | 14.000 | <0.001** | 1.036 |
| Median (IQR) | 1.0 (1.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 13 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.7 (0.9) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.550 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 14 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.7 (1.0) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.500 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 15 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.7 (1.0) | 1.0 (0.0) | 26.000 | <0.001** | 2.522 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C16 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.8 (0.4) | 1.0 (0.0) | 33.000 | <0.001** | 6.090 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |
| WOMAC C 17 | | | | | |
| Mean (SD) | 2.8 (0.4) | 1.0 (0.0) | 33.000 | <0.001** | 6.090 |
| Median (IQR) | 3.0 (0.0) | 1.0 (0.0) | | | |

Discusión

La condropatía rotuliana, causada e influenciada evolutivamente por sobre sollicitaciones mecánicas, se desarrolla a nivel molecular, siendo las terapias innovadoras basadas en PRP y ozono, los antidotos de los fenómenos bioquímicos con tendencia catabólica oxidativa inmanentes en esta patología.

Al ozonizar el PRP se forman ozónidos y otros derivados, se activa la fosfolipasa C y la A2 (dependiente de calcio), facilitando la formación de sustancias pro-agregantes (PGE2, Tromboxano, etc). Con ello se consigue no sólo liberar los factores de crecimiento más rápidamente, sino que la formación de peróxidos despliega muchas rutas metabólicas curativas que estaban silentes

La patología cartilaginosa de la condropatía rotuliana muestra un desbalance oxidantes-antioxidantes bastante importante hacia los primeros, conduciendo hacia la apoptosis del condrocito y la destrucción de la Matriz Extra Celular (MEC).

La infiltración de ozono intraarticular generará un estrés oxidativo calculado y transitorio, con la liberación de mensajeros (ROS y POL) que alcanzarán a todas las células de los diferentes tejidos que forman la articulación. Una de las vías para interrumpir la anergia celular por el estrés oxidativo crónico articular, es la que realizan los POL estimulando de manera adecuada y atóxica los receptores de membrana, para que transmita el mensaje al núcleo vía fosforilación de proteinquininas, siendo una señal de alarma que reactiva la expresión genética para sintetizar proteínas de estrés oxidativo y enzimas antioxidantes. Este estímulo se realizará con dosis dentro del rango terapéutico, comenzando por dosis bajas para ir subiendo progresivamente, que reequilibrarán el balance oxidantes-antioxidantes

A nivel endotelial (sinovial, tercio medio y externo meniscal y hueso subcondral), los POL estimulan la síntesis de Oxido Nitrico⁷ que provocan vasodilatación, inhiben la agregación-adhesión leucocitaria-plaquetaria y la proliferación de la capa muscular^{8,9} y activa las MMP-9 (metaloproteasa de la matriz-9) indispensables para la liberación de las células madre mesenquimales adultas de médula ósea¹⁰:

- Movilización o liberación de las células madre mesenquimales adultas de médula ósea subcondral. El estudiado cambio homeostático en el medio ambiente de la médula ósea debido a los POL y sobre todo NO, estimulan la salida de las células madre.
- Transporte hacia el objetivo. No se pierden ni en el hueso subcondral ni en el líquido articular, sino en la zona cartilaginosa dañada.
- Asentamiento. Determinado por mecanismos quimioactivos, bien factores atrayentes o nuevos receptores de anclaje para las células madre.
- Incorporación y regeneración del tejido dañado. Por proliferación y adecuada diferenciación de las células madre y por mejorar el aporte de nutrientes y factores de crecimiento.

Muchos estudios previos¹¹⁻³¹ confirman la eficacia analgésica y antiinflamatoria, evaluada mediante índices algo funcionales, con los procedimientos terapéuticos de PRP y de ozono por separado, pero es especialmente significativa la superioridad de la eficacia prolongada en el tiempo y la correlación positiva encontrada con la combinación de ambos, entre la mejoría del índice de discapacidad WOMAC y la mejoría de la estructuración del colágeno^{32,33}.

Según los estudios de Rowbotham et al³⁴, Sakata R et al³⁵ y Sakata R y Reddi AH³⁶, el alivio del dolor clínicamente significativo se define en general como una reducción de la intensidad del dolor >30% desde el nivel inicial y una reducción del 50% se considera como una gran mejoría del dolor según los criterios OMERACT-OARSI³⁷. En este estudio, el porcentaje de pacientes al final del seguimiento con una respuesta primaria al PRP ozonizado fue mucho más del 30% con una gran mejoría a largo plazo (>12 semanas), por la gran cantidad de efectos biológicos beneficiosos sobre el cartílago, la membrana sinovial, el líquido sinovial y el hueso subcondral a largo plazo.

Existe evidencia, tanto in vitro como in vivo, de que procesos en el hueso subcondral coinciden y tienen un efecto directo sobre el cartílago articular suprayacente^{38,39,40,41,42}. Además, aunque los artículos de Liu G⁴³ y Philippart P⁴⁴ no se centran en la artrosis, arrojan luz sobre el papel que las infiltraciones intraóseas de PRP podrían desempeñar en la homeostasis del hueso subcondral al dirigirse tanto al acoplamiento osteoblasto-osteoclasto como a las respuestas de las células madre mesenquimales, así como en su seguridad. La combinación de inyecciones intraarticulares e intraóseas de PRP supone un nuevo enfoque terapéutico biológico local, para tratar la zona superficial del cartílago, la membrana y el líquido sinovial mediante las inyecciones intraarticulares y las zonas profundas y el hueso subcondral a través de las intraóseas (Sánchez M et al^{45,46,47}, Rios Luna A et al^{48,49}). Estas infiltraciones de PRP actúan como un andamio, llevando un biomaterial mimético con un conjunto de factores de crecimiento (Conboy IM⁵⁰) que los libera progresivamente en los tejidos patológicos.

Este abordaje intraarticular e intraóseo englobará la articulación de la rodilla como un conjunto, consiguiendo una reducción significativa del dolor sin efectos adversos.

Como publicó Su K⁵¹, la infiltración intraarticular de PRP no llega a las capas más profundas del cartílago, limitando así su potencial terapéutico, por lo que sólo tendrá una eficacia a corto plazo para aliviar el dolor y la rigidez y mejorar la función articular, coincidiendo con Sadabad HN et al⁵². Al combinar las infiltraciones intraóseas con las intraarticulares, el efecto se potencia y el resultado se objetiva en la escala EVA y el cuestionario WOMAC. Para conseguir mantener estos resultados y lograr una eficacia clínica prolongada, proponen repetir las inyecciones quincenalmente, demostrando que múltiples inyecciones son más útiles para lograr mejores resultados clínicos.

Encontraron difícil de inyectar 5 ml intraóseo, por estar demasiado cerca del hueso subcondral, limitándose a 2 ml.

Fernández Cuadros ME et al^{53,54,55} sostienen que los factores mecánicos liberan enzimas proteolíticas, principalmente catepsinas, que producen fibrilación y degradación del cartílago. Y la membrana sinovial reacciona con hiperemia y proliferación, en un cuadro típicamente inflamatorio. El PRP libera factores de crecimiento y citoquinas que reducen la inflamación, y estimular la regeneración del cartílago. Mientras el ozono modula la inflamación, y actúa sobre muchas otras dianas para acabar estimulando el crecimiento de condrocitos y la reparación del cartílago.

La evaluación de los resultados clínicos, utilizando cuestionarios validados como por ejemplo el WOMAC para determinar la intensidad del dolor y la situación funcional que tiene el paciente, al inicio del tratamiento y a los 6 meses, pueden considerarse como valores adicionales para valorar la evolución y si existe mejoría clínica o no.

Krieger EAG et al⁵⁶ se dieron cuenta que la tipología de estos pacientes los hacía candidatos idóneos para el tratamiento con PRP, degeneración precoz, jóvenes y bajo IMC, confirmado por Fernández Cuadros et al^{53,57}, Siclari A et al⁵⁸. Varios estudios (Pak J et al⁵⁹, Zheng C et al⁶⁰, Cobianchi F et al⁶¹) consideran que este tratamiento debería ser tenido en cuenta no sólo por la mejoría clínica sino por la prevención de la artrosis patelofemoral.

Una consideración importante que realizan Sánchez M et al^{45,46,47} es que, no sólo el tipo de PRP, sino también el volumen a infiltrar es importante, ya que la distribución intraarticular debe ser la adecuada y alcanzar los tejidos necesarios por esta vía, la zona superficial del cartílago, la membrana y el líquido sinovial, necesitando un volumen de 9 ml. Estos altos volúmenes fueron corroborados por Guillibert et al⁶², para lograr una mejoría clínica >80%. Si son menores, transportarían menos cantidad de moléculas terapéuticas en el plasma.

Otro dato a tener en cuenta, según Sánchez et al⁴⁵, es que las repetidas infiltraciones semanales de PRP son más efectivas que una única dosis, coincidiendo con Partan RU et al⁶³, 5 dosis, Yurtbay A et al⁶⁴, 3 dosis, Kamada K et al⁶⁵, 3 dosis en estadios Kellgren y Lawrence (KL) 1-2 y >3 dosis en estadios KL 3-4, Görmeli G et al⁶⁶, 3 dosis en estadios KL 1-2 y no mejoría significativa en estadios KL 3-4 aún con >3 dosis, Zhuang W et al⁶⁷, de 3 a 5 dosis. Es, por tanto, tan importante la severidad de la patología, como la vía de administración y la repetición de las infiltraciones, pudiendo así actuar sobre el crecimiento del tejido fibrovascular, las alteraciones de las CMMA y el desequilibrio biomolecular.

Lopes de Jesús et al⁶⁸, comprobaron que el ozono era un tratamiento eficaz para el alivio del dolor (evaluado mediante VAS) y la mejora del estado funcional (evaluado mediante WOMAC) en la gonartrosis, viendo que, en la octava semana, ocurría la máxima eficacia post infiltración. Mientras que Mishra et al⁶⁹, concluyeron que el ozono fue más eficaz que las infiltraciones corticoideas a los 6 meses de seguimiento. Giombini et al⁷⁰, mostraron que la eficacia en los que recibieron infiltraciones de ozono combinado con ácido hialurónico fue mayor en comparación con los que recibieron sólo una de los dos. Dernek B y Dernek FN³³, también demostraron que las puntuaciones WOMAC total y WOMAC rigidez, especialmente en el 6º mes, fueron mejores en los pacientes que recibieron las infiltraciones i.a. de PRP ozonizado, que en los que recibieron sólo PRP. Los resultados de estos estudios concluyen que los tratamientos combinados proporcionan mejores efectos que las terapias individuales.

También Yeprem et al³², coinciden en afirmar que el tratamiento combinado es más eficaz que por separado. Así mismo, Dernek B y Dernek FN³³, confirmaron que el efecto beneficioso comenzó antes en el grupo del PRP ozonizado y se mantuvo hasta el sexto mes. Y el control al décimo día post tratamiento reveló que este grupo tuvo menos inflamación y dolor, que creen relacionado con el inicio más rápido de la acción del ozono (Feng X y Beiping L⁷¹), al liberar los factores de crecimiento antiinflamatorios plaquetarios en el PRP (Yeprem et al³²).

Sánchez M et al⁴⁵, comprobaron en su estudio que, la combinación de PRP intraarticular e intraóseo no mostraba diferencias con la infiltración de PRP intraarticular a los 2 meses, pero sí una gran diferencia en la reducción del dolor y la mejora de la función articular al 6º y 12º mes, sin efectos adversos de importancia en ambas (Sundaram K et al⁷²)

A pesar de que las infiltraciones de PRP no tienen efectos adversos graves, se sabe que pueden causar inflamación en el lugar de administración. Se cree que pueda deberse a los factores de crecimiento que están presentes en los trombocitos (Kaux JF et al⁷³). La menor inflamación detectada con las infiltraciones de PRP ozonizado es un hallazgo muy positivo en términos de seguridad, mecanismo de acción y eficacia del ozono, y se cree relacionado con el efecto inhibitorio de la inflamación del ozono.

Yeprem et al³², afirman que, usando concentraciones de ozono mayores a 40 µg/NmL, los pacientes se quejaban de ardor intraarticular, por lo que utilizaron menor concentración de ozono.

Huiqiang C et al⁷⁴, comprobaron que, con esta concentración, conseguían la menor tumefacción e inflamación de la membrana sinovial, con menores niveles sinoviales de TNF-α24 y TNF-R2 y niveles más altos de TNF-R1, que inhibían la proliferación y aumentaban la apoptosis de células sinoviales.

Los datos manejados en nuestro estudio tienen el inconveniente del escaso tamaño muestral, del corto período de seguimiento y de la ausencia del examen histopatológico para demostrar la mejoría del cartílago articular, como ocurre en la mayoría de estudios consultados

Huang P et al⁷⁵, evaluaron la efectividad estudiando los mecanismos terapéuticos del PRP ozonizado mediante el análisis clínico, histológico e inmunohistoquímico.

Demostraron que la administración de PRP ozonizado redujo los niveles de ARNm BMP-2 sinovial, el colágeno tipo II del cartílago y los condrocitos inmunomarcados MMP-1. Estos hallazgos demuestran que el PRP ozonizado regula la homeostasis del metabolismo de la matriz extracelular, con lo que previene la destrucción del cartílago y mejora los parámetros clínicos. Además, coordina la liberación de elementos de señalización, lo que hace que el PRP se adhiera mejor a la superficie del cartílago y la membrana sinovial, e inhiba la liberación de MMP que degradan la matriz extracelular.

En la mayoría de los trabajos consultados, el PRP preparado se activa añadiendo cloruro de calcio. Los factores de crecimiento y las citoquinas se liberan mediante la formación de gel plaquetario a partir del PRP activado. Aunque no existe consenso sobre la activación plaquetaria para la administración de PRP (Maffulli N y Del Buono A⁷⁶).

Li JH et al⁷⁷ y Daif ET⁷⁸ comprobaron los efectos del ozono sobre la activación de la capacidad antiinflamatoria, antioxidante e inmunomoduladora, siendo adecuado su uso en esta patología en concreto, por la reducción de la inflamación, el rápido control del dolor y los efectos sobre la movilización precoz.

Viebahn-Hänsler R et al⁷⁹ concluyeron que el ozono al ser soluble en el componente de agua del líquido sinovial, reacciona con biomoléculas allí presentes para formar ROS y POL, provocando una inhibición de la liberación de citoquinas proinflamatorias y enzimas proteolíticas, así como la reducción de la inflamación por la liberación del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y la interleucina 10 (IL-10), que son citoquinas inmunosupresoras. El aumento de TGF- β 1 regula la expresión de integrinas y estimula la síntesis de proteínas de la matriz como el colágeno y los glicosaminoglicanos. La proliferación de condrocitos y la matriz estimulada por H₂O₂ conduce a una mayor síntesis de cartílago articular. Comprobaron que reducía la inflamación, mejoraba la función articular y beneficiaba el trofismo, la vascularización y la reparación del hueso subcondral y demás elementos articulares.

Numerosos estudios (Yalcin U¹⁹, Mishra et al⁶⁹, Rahimzadeh P et al⁸⁰, Chang KV et al⁸¹, Meheux C et al⁸², Laudy et al⁸³, Duymus et al²¹, Shen et al²⁰, Lopes de Jesus et al⁶⁸, Fernández-Cuadros et al⁸⁴, Fari G et al⁸⁵, Hong M et al⁸⁶, Jeyaraman N et al⁸⁷, Filardo G et al⁸⁸, Bensa A et al⁸⁹, Xiong Y et al⁹⁰, Yoshioka et al⁹¹, Annaniemi JA et al⁹², Sax OC et al⁹³, De Matthaes A et al⁹⁴, Nazarieh M et al⁹⁵, Arjmanddoust Z et al⁹⁶, Aslan SG et al⁹⁷, Sconza C et al⁹⁸, Liu Q et al⁹⁹, Lino VTS et al¹⁰⁰) encuentran una gran mejoría tras el tratamiento, con una disminución estadísticamente significativa en la escala EVA y de todos los parámetros del cuestionario WOMAC, ya sea con las infiltraciones de PRP o de ozono, aunque no estudiaron el tratamiento combinado.

Lin X et al¹⁰¹ en su metaanálisis, comparten la opinión de Me FC et al¹⁰² en cuanto a que el daño del cartílago articular, la disminución del líquido sinovial y la inflamación aséptica de la membrana sinovial son las principales causas de la sintomatología clínica. Y con Gilat R et al¹⁰³ sobre la gran cantidad de factores de crecimiento que posee el PRP y el papel destacado en la reparación del cartílago articular. El ácido hialurónico es el componente principal del líquido sinovial, que actúa como lubricante en la cavidad articular, reduce el desgaste del cartílago y tiene un efecto protector sobre el cartílago articular. Por el contrario, el ozono es un gas con un gran poder de oxidación con enormes efectos antiinflamatorios, analgésicos y de reparación del cartílago, por lo que posee cierta eficacia en el tratamiento de la gonartrosis (Xu C et al¹⁰⁴). Concluyeron que, entre el ozono y el ácido hialurónico en monoterapia no hubo diferencias significativas en la eficacia, pero sí la hubo con el PRP, superior a ambas terapias. En terapia combinada, tanto el AH + ozono como el PRP + AH fueron superiores a las monoterapias.

Reconocen en su metaanálisis que, la ausencia de una comparación con la terapia de PRP + ozono afecta la integridad final de la evaluación de la eficacia de los tratamientos intraarticulares, y que, en el uso clínico práctico diario, este tratamiento puede tener mucha mayor eficacia que los métodos terapéuticos incluidos en este estudio.

Sánchez et al¹⁰⁵, Singh A et al¹⁰⁶, Costa FR et al¹⁰⁷, y Sundaram K et al⁷² coinciden al afirmar que, al analizar el tipo de PRP usado en los diferentes estudios se observa la inconsistencia tanto en su preparación como en su aplicación, debido a las numerosas variables, como, por ejemplo, el número de plaquetas, el método de activación, la dosis y la presencia de leucocitos, de ahí la disparidad de resultados publicados

Pérez Moro OS¹⁰⁸, citando a Wu PI et al¹⁰⁹, como Kon E et al^{110,111}, Godek P¹¹² y Costa LAV et al²⁵ también concuerdan en la idea de la gran heterogeneidad en los métodos de obtención del PRP, en las técnicas de aplicación y en las medidas de resultados, con estudios de bajo nivel metodológico.

En su estudio, observan mejoría del dolor, la función articular y la rigidez en todos los grados de condromalacia (Vilchez-Cavazos F et al¹¹³, Prost D et al¹¹⁴, Kamada K et al⁶⁵, Saita Y et al¹¹⁵, De Mattheis A et al⁹⁴, Sánchez M et al¹⁰⁵, Rios Luna A et al⁴⁹). No compartido por otros estudios (Filardo G et al⁸⁸, Laver L et al¹¹⁶, Eymard F et al¹¹⁷, Kon E et al¹¹¹, Kon E et al¹¹⁰, Alessio-Mazzola M et al¹¹⁸, Wu PI et al¹⁰⁹, Spaková et al¹¹⁹, Zlotnicki et al¹²⁰, Sundaram K et al⁷², Görmeli G et al⁶⁶, Araujo EGE et al¹²¹ y Cugat R et al²⁹) que abogan que sólo es útil en estadios leves y moderados, siendo completamente ineficaz en los avanzados. Teniendo en cuenta que la condromalacia es una etapa preartrósica. No así Catalán JM et al¹²² que objetivaron una mejoría sustancial de la sintomatología de hasta 18 meses en casos severos

Sanchez et al¹⁰⁵ sí consideran que, en esta cuestión, hay más consenso, al incrementarse la severidad de la patología, la efectividad del PRP disminuye, independientemente del producto aplicado, subrayan la tremenda eficacia (>90%) de las infiltraciones de PRP en el tratamiento de la condropatía rotuliana, de carácter leve-moderado, no así en los casos severos, en los que no es tan efectivo. La vía intraarticular es insuficiente para alcanzar el hueso subcondral, siendo este uno de los principales protagonistas en la patofisiología y el progreso de la enfermedad, y uno de los objetivos prioritarios del tratamiento.

Administrando PRP intraóseo, la presencia simultánea de TGF-1 secretado por las plaquetas y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), así como los factores de crecimiento del plasma, como el factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-I) y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) tienen un efecto modulador sobre la vía de señalización TGF- β , que ocasiona un alivio del dolor y la hiperalgesia. La infiltración intraarticular de PRP inhibe el efecto del NF κ β sobre las células inflamadas, disminuyendo las citoquinas proinflamatorias del líquido sinovial, aumentando la analgesia y el efecto antiinflamatorio, que influye en otros muchos procesos biológicos, como la senescencia celular, de acuerdo a los estudios de Toh WS et al¹²³ y Moussa M et al¹²⁴.

Conclusiones

- 1) La combinación de inyecciones intraarticulares e intraóseas de PRP ozonizado supone un nuevo enfoque terapéutico, que engloba la articulación de la rodilla como un conjunto biológico, que trata la zona superficial del cartílago, la membrana y el líquido sinovial mediante las inyecciones intraarticulares y las zonas profundas del cartílago y el hueso subcondral a través de las intraóseas.
- 2) Las infiltraciones intraarticulares de PRP y ozono en monoterapia, tienen una eficacia analgésica y antiinflamatoria confirmada, evaluada mediante índices algo funcionales, pero es especialmente significativa la superioridad de la eficacia prolongada en el tiempo y la correlación positiva encontrada con la combinación de ambos y la utilización de la vía intraarticular e intraósea, entre la mejoría del índice de discapacidad WOMAC y la mejoría de la estructuración del colágeno.
- 3) Confirmada la seguridad de uso, la viabilidad del procedimiento y la evidencia histológica del efecto regenerativo sobre el cartílago.
- 4) La única forma de conseguir una liberación local, prolongada y sostenible de factores de crecimiento es mediante la infiltración intraósea, consiguiendo llegar a las capas profundas del cartílago y la regeneración del mismo con cartílago hialino articular, no su reparación con fibrocartílago que difiere en composición al cartílago hialino, y degenera más precozmente con mayor deterioro del cartílago adyacente por muerte celular.
- 5) No se debe seguir creyendo que la artrosis es una enfermedad degenerativa NO inflamatoria, ya que, el daño del cartílago articular, la disminución del líquido sinovial y la inflamación aséptica de la membrana sinovial son las principales causas de la sintomatología clínica.
- 6) Los recuentos de plaquetas por encima de 300.000/ μ l en PRP son los más efectivos, siendo la concentración plaquetaria más eficaz cuando es 2,5 veces mayor a la del recuento basal de plaquetas.
- 7) La concentración de ozono de 40 μ g/NmL ocasiona la menor tumefacción e inflamación de la membrana sinovial, los menores niveles sinoviales de TNF- α 27 y TNF-R2 y los niveles más altos de TNF-R1, que inhiben la proliferación y aumentan la apoptosis de células sinoviales.
- 8) Para conseguir una adecuada distribución intraarticular y alcanzar los tejidos necesarios por esta vía, se necesita un volumen de 9 ml. Si son menores, transportarían menos cantidad de moléculas terapéuticas en el plasma.
- 9) Las repetidas infiltraciones semanales de PRP son más efectivas que una única dosis. Es, por tanto, tan importante la severidad de la patología, como la vía de administración y la repetición de las infiltraciones, pudiendo así actuar sobre el neocrecimiento del tejido fibroneurovascular, las alteraciones de las CMMA y el desequilibrio biomolecular.

Conflict of interest statement

Author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Bibliografía

- 1) Wojdasiewicz P, Poniatowski LA, Kotela A, Deszczyński J, Kotela I, Szukiewicz D. The chemokine CX3CL1 (fractalkine) and its receptor CX3CR1: occurrence and potential role in osteoarthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014 Oct;62(5):395-403.
- 2) Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:561459.
- 3) Blanco FJ, Rego-Pérez I. Mitochondrial DNA in osteoarthritis disease. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3255-3259.
- 4) Monfort Faure J, Trujillo Martin E, Benito Ruiz P, Blanco García FJ, Tornero Molina J, Möller I, Batlle Gualda E. *Artrosis: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010
- 5) Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther*. 2014 Feb 25;16(1):204.
- 6) Woodell-May J, Matuska A, Oyster M, Welch Z, O'Shaughnessey K, Hoepfner J. Autologous protein solution inhibits MMP-13 production by IL-1 β and TNF α -stimulated human articular chondrocytes. *J Orthop Res* 2011 Sep;29(9):1320-6
- 7) Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators Inflamm*. 1999;8(4-5):205-9.
- 8) Joyner MJ, Dietz NM. Nitric oxide and vasodilation in human limbs. *J Appl Physiol* (1985). 1997 Dec;83(6):1785-96
- 9) Stamler JS, Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol Rev*. 2001 Jan;81(1):209-237
- 10) Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, Zeiher AM, Dimmeler S. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med*. 2003 Nov;9(11):1370-6
- 11) Bocci V, Paulesu, L. Studies on the biological effects of ozone 1. Induction of interferón gamma on human leucocytes, *Haematologica*, 1990, 75: 510-515.
- 12) Bocci V, Aldinucci C., Ozone in medicine. *Ozone: Science and engineering* 2001, 23:3,207-217.
- 13) Bocci V. General mechanism of action of ozone therapy and mechanism in pain treatment, *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 2005, 12: 24-36.
- 14) Bocci V, Luzzi, E., Corradeschi, F. and Paulesu, L., Studies on the biological effects of ozone: 5. Evaluation of immunological parameters and tolerability in normal volunteers receiving ambulatory autohaemotherapy, *Biotherapy*, 1993, 7: 83-90.
- 15) Fernandez Cuadros ME, Perez-Moro OS, Albaladejo-Florin MJ Patellofemoral pain syndrome and chondromalacia: The effect of ozone on pain, function and quality of life: A non-randomized controlled trial. *JSM Phys Med Rehabil*. 2016: 1:1002
- 16) Fernandez Cuadros ME, Perez Moro OS, Albaladejo Florin MJ. Knee osteoarthritis: Chondroprotector action and symptomatic effect of ozone on pain, function, quality of life, minimal joint space and knee arthroplasty delay. *Middle East J Rehabil Health*. 2017;4(1).
- 17) Arias-Vázquez PI, Castillo-Avila RG, Hernández-Gil K, Guzzardo MN, Guzzardo DR. Ozone injections reduce pain in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Med Gas Res*. 2026 Sep 1;16(3):286-292
- 18) Calunga, J. L., Menéndez, S., León, R., Chang, S., Guanache, D., Balbín, A., García, P. Application of Ozone Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis. *Ozone: Science & Engineering*, 2012. 34(6), 469–475.
- 19) Yalcin U. Comparison of the Effectiveness of Intraarticular Ozone Therapy and Platelet Rich Plasma Treatment in Patients with Knee Osteoarthritis. *IJIRMS* 2020, vol 05 (04): 123-128
- 20) 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. *J Orthop Surg Res*. 2017 Jan 23;12(1):16.
- 21) Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesik-tas FN. Choice of intra-

- articular injection in treatment of knee osteoarthritis: Platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017;25:485-92
- 22) Raeissadat A, Tabibian E, Rayegani S, Rahimi-Dehgolan S, Babaei-Ghazani A. An investigation into the efficacy of intra-articular ozone (O₂-O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Journal of Pain Research* 2018;11:2537-2550
 - 23) Raeissadat SA, Rayegani SM, Forogh B, Abadi PH, Moridnia M, Dehgolan SR. Intra-articular ozone or hyaluronic acid injection: Which one is superior in patients with knee osteoarthritis? A 6-month randomized clinical trial. *J Pain Res.* 2018;11:111-7.
 - 24) Costa FR, Santos MDS, Martins RA, Costa CB, Hamdan PC, Da Silva MB, Azzini GOM, Pires L, Menegassi Z, Santos GS, Lana JF. The Synergistic Effects of Hyaluronic Acid and Platelet-Rich Plasma for Patellar Chondropathy. *Biomedicines.* 2023 Dec 19;12(1):6.
 - 25) Costa LAV, Lenza M, Irrgang JJ, Fu FH, Ferretti M. How Does Platelet-Rich Plasma Compare Clinically to Other Therapies in the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med.* 2023 Mar;51(4):1074-1086
 - 26) Noori-Zadeh A, Bakhtiyari S, Khooz R, Haghani K, Darabi S. Intra-articular ozone therapy efficiently attenuates pain in knee osteoarthritic subjects: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019 Feb;42:240-247.
 - 27) Oliveira L, King D, Genin J, Miniaci A, Khan S, Pasqualini I, Rullán P, Peck E, Tejpar F, Gilot G, Orr M, Muschler GF, Piuze NS. What is the Efficacy of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Injections for Knee Osteoarthritis in Clinical Practice? A "Real-Life" Prospective Cohort. *Surg Technol Int.* 2023 Dec 15;43:267-271.
 - 28) Babaei-Ghazani A, Najarzadeh S, Mansoori K, Forogh B, Madani SP, Ebadi S, Fadavi HR, Eftekharsadat B. The effects of ultrasound-guided corticosteroid injection compared to oxygen-ozone (O₂-O₃) injection in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* 2018 Sep;37(9):2517-2527
 - 29) Cugat, R., Cuscó, X., Seijas, R., Álvarez, P., Steinbacher, G., Ares, O., García-Balletbó, M. Biologic Enhancement of Cartilage Repair: The Role of Platelet-Rich Plasma and Other Commercially Available Growth Factors. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 2015. 31(4), 777-783.
 - 30) Invernizzi M, Stagno D, Carda S, Grana E, Picelli A, Smania N, et al. Safety of intra-articular oxygen-ozone therapy compared to intra-articular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis: A randomized single blind pilot study. *Int J Phys Med Rehabil.* 2017;5:385
 - 31) Kanchanatawan W, Arirachakaran A, Chaijenkij K, Prasathaporn N, Boonard M, Piyapittayanun P, Kongtharvonskul J. Short-term outcomes of platelet-rich plasma injection for treatment of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016 May;24(5):1665-77
 - 32) Yeprem L, Ellialtioglu A, Baeza-Noci J. The efficacy of intra-articular PRP, Ozone and Ozone+PRP injections in patients with osteoarthritis. *J Ozone Ther.* 2018;2(3): 1-7
 - 33) Dernek B, Dernek F.N. Efficacy of combined ozone and PRP treatment versus PRP treatment alone in early stage knee OA. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation -1* (2018) 1-7.
 - 34) Rowbotham MC. What is a "clinically meaningful" reduction in pain? *Pain.* 2001 Nov;94(2):131-132.
 - 35) Sakata R, McNary SM, Miyatake K, Lee CA, Van den Bogaerde JM, Marder RA, Reddi AH. Stimulation of the superficial zone protein and lubrication in the articular cartilage by human platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2015 Jun;43(6):1467-73.
 - 36) Sakata R, Reddi AH. Platelet-Rich Plasma Modulates Actions on Articular Cartilage Lubrication and Regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2016 Oct;22(5):408-419
 - 37) Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004 May;12(5):389-99.
 - 38) Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castañeda S, Caeiro JR, Dapia S, Calvo E, Largo R, Herrero-Beaumont G. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling

- aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R152
- 39) Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castañeda S, Calvo E, Largo R, Herrero-Beaumont G. Improving subchondral bone integrity reduces progression of cartilage damage in experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Oct;19(10):1228-36.
- 40) Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Nov;8(11):665-73.
- 41) Henrotin Y, Pesesse L, Sanchez C. Subchondral bone and osteoarthritis: biological and cellular aspects. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23 Suppl 8:S847-51.
- 42) Malinin T, Ouellette EA. Articular cartilage nutrition is mediated by subchondral bone: a long-term autograft study in baboons. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000 Nov;8(6):483-91
- 43) Liu G, Cao R, Liu Q, Li H, Yan P, Wang K, Tian R, Yang P. M2 macrophages-derived exosomes for osteonecrosis of femoral head treatment: modulating neutrophil extracellular traps formation and endothelial phenotype transition. *Bone Res.* 2025 Apr 1;13(1):42.
- 44) Philippart P, Daubie V, Pochet R. Sinus grafting using recombinant human tissue factor, platelet-rich plasma gel, autologous bone, and anorganic bovine bone mineral xenograft: histologic analysis and case reports. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005 Mar-Apr;20(2):274-81
- 45) Sanchez M, Delgado D, Pompei O, Pérez JC, Sánchez P, Garate A, Bilbao A, Fiz N, Padilla S. Treating Severe Knee Osteoarthritis with Combination of Intra-Osseous and Intra-Articular Infiltrations of Platelet-Rich Plasma: An Observational Study. *Cartilage* 2019, Vol. 10(2) 245-253
- 46) Sánchez M, Anitua E, Goiriena JJ, Sanchez P, Delgado D, Orive G, Padilla S. A new strategy to tackle severe knee osteoarthritis: Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(5):627-43
- 47) Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Muinos-López E, Paiva B, Granero-Moltó F, Prosper F, Pompei O, Pérez JC, Azofra J, Padilla S, Fiz N. Combination of intra-articular and intraosseous injections of Platelet Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis: a pilot study. *Biomed Res Int.* 2016; 2016:4868613.
- 48) Ríos Luna A, Fahandezh-Saddi Díaz H, Villanueva Martínez M, Iglesias R, Prado R, Padilla S, Anitua E. Office-Based Intraosseous Infiltrations of PRGF as an Effective Treatment for Knee Osteoarthritis: A Retrospective Observational Clinical Study. *J Clin Med.* 2023 Jul 6;12(13):4512.
- 49) Ríos Luna A, Fahandezh-Saddi Díaz H, Villanueva Martinez M, Prado R, Padilla S, Anitua E. Office-Based Intraosseous Infiltrations of PRGF in Knee Osteoarthritis: Description of Technique. *Arthrosc Tech.* 2022 Apr 25;11(5):e917-e921.
- 50) Conboy IM, Conboy MJ, Rebo J. Systemic Problems: A perspective on stem cell aging and rejuvenation. *Aging (Albany NY).* 2015 Oct;7(10):754-65
- 51) Su K., Bai Y., Wang J., Zhang H., Liu H., & Ma S. Comparison of hyaluronic acid and PRP intra-articular injection with combined intra-articular and intraosseous PRP injections to treat patients with knee osteoarthritis. *Clinical Rheumatology*, 2018. 37(5), 1341–1350.
- 52) Sadabad HN, Behzadifar M, Arasteh F, Behzadifar M, Dehghan HR. Efficacy of platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *Electron Physician* 2016. 8:2115–2122
- 53) Fernandez Cuadros ME, Perez Moro OS, Albaladejo Florin MJ. A New Paradigm for the Management of Knee Osteoarthritis: The Role of Hyaluronic Acid, Platelet-Rich Plasma and Ozone in the Modulation of Inflammation: A Review. 2020
- 54) Fernandez Cuadros ME, Albadalejo Florin MJ, Algarra López R, Perez Moro OS. Efficiency of Platelet-rich Plasma (PRP) Compared to Ozone Infiltrations on Patellofemoral Pain Syndrome and Chondromalacia: A Non-Randomized Parallel Controlled Trial. *Diversity and Equality in Health and Care* 2017. 14(4): 203-211;
- 55) Fernandez Cuadros ME, Perez Moro OS, Albadalejo Florin MJ, Algarra López R. Ozone Decreases Biomarkers of Inflammation (C-Reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate) and Improves Pain, Function and Quality of Life in Knee Osteoarthritis Patients: A

- Before-and-After Study and Review of the Literature. *Middle East J Rehabil Health Stud* 2018; 5(2):e64507.
- 56) Krieger EAG, Karam FC, Soder RB, et al. Prevalence of patellar chondropathy on 3.0 T magnetic resonance imaging. *Radiol Bras* 2020; 53: 375–380.
 - 57) Fernandez Cuadros ME, Perez Moro OS, Albadalejo Florin MJ, Entrambasaguas Estepa B, Algarra López R. Effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) on pain, function and quality of life in knee osteoarthritis patients: a before-and-after study and review of the literature. *MOJ Orthop Rheumatol.* 2018;10(3):202–208.
 - 58) Siclari A, Mascaro G, Gentili C, Cancedda R, Boux E. A cell-free scaffold-based cartilage repair provides improved function hyaline-like repair at one year. *Clin Orthop Relat Res.* 2012. 470:910-919.
 - 59) Pak J, Lee JH, Lee SH. A novel biological approach to treat chondromalacia patellae. *PLoS ONE* 2013; 8
 - 60) Zheng C, Zhu Q, Liu X, et al. Effect of platelet rich plasma (PRP) concentration on proliferation, neurotrophic function and migration of Schwann cells in vitro. *J Tissue Eng Regen Med* 2016; 10: 428–436.
 - 61) Cobiانchi Bellisari F, De Marino L, Arrigoni F, et al. T2-mapping MRI evaluation of patellofemoral cartilage in patients submitted to intra-articular platelet-rich plasma (PRP) injections. *Radiol Med* 2021; 126: 1085–1094.
 - 62) Guillibert C, Charpin C, Raffray M, et al. Single injection of high volume of autologous pure PRP provides a significant improvement in knee osteoarthritis: a prospective routine care study. *Int J Mol Sci* 2019; 20: E1327.
 - 63) Partan RU, Putra KM, Hafizzanovian H, Darma S, Reagan M, Muthia P, Radiandina AS, Rahmawati E. Clinical Outcome of Multiple Platelet-Rich Plasma Injection and Correlation with PDGF-BB in the Treatment of Knee Osteoarthritis. *J Pers Med.* 2024 Feb 7;14(2):183
 - 64) Yurtbay A, Say F, Çinka H, Ersoy A. Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: the 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2022 Oct;142(10):2755-2768.
 - 65) Kamada K, Matsushita T, Yamashita T, Matsumoto T, Iwaguro H, Kuroda R, Sobajima S. Factors affecting the therapeutic effects of multiple intra-articular injections of platelet-rich-plasma for knee osteoarthritis. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2024 Sep 30;38:43-48.
 - 66) Görmeli G, Görmeli CA, Ataoglu B, Çolak C, Aslantürk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2017 Mar;25(3):958-965
 - 67) Zhuang W, Li T, Li Y, Zhang Y, Gao J, Wang X, Ding Q, Li W. The varying clinical effectiveness of single, three and five intraarticular injections of platelet-rich plasma in knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res.* 2024 May 8;19(1):284
 - 68) Lopes de Jesus CC, dos Santos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2017;12
 - 69) Mishra SK, Pramanik R, Das P, Das PP, Palit AK, et al. Role of intra-articular ozone in osteoarthritis of knee for functional and symptomatic improvement. *Ind J Phys Med Rehabil* 2011; 22(2): 65-9
 - 70) Giombini A, Menotti F, Di Cesare A, Giovannangeli F, Rizzo M, Moffa S, et al. Comparison between intrarticular injection of hyaluronic acid, oxygen ozone, and the combination of both in the treatment of knee osteoarthrosis. *J Biol Regul Homeost Agents* 2016; 30(2): 621-5
 - 71) Feng X, Beiping L. Therapeutic efficacy of ozone injection into the knee for the osteoarthritis patient along with oral celecoxib and glucosamine. *J Clin Diagn Res* 2017; 11(9): UC01-UC3
 - 72) Sundaram K, Vargas-Hernández JS, Sanchez TR, Moreu NM, Mont MA, Higuera CA, Piuizzi NS. Are Subchondral Intraosseous Injections Effective and Safe for the Treatment of Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Knee Surg.* 2019 Nov;32(11):1046-1057
 - 73) Kaux JF, Croisier JL, Leonard P, Le Goff C, Crielaard JM. Exuberant inflammatory reaction

- as a side effect of platelet-rich plasma injection in treating one case of tendinopathy. *Clin J Sport Med* 2014; 24(2): 150-2
- 74) Huiqiang C, Bin Y, Changhuai L, Qingrong L. The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2013) 33:1223–1227
- 75) Huang P, Wang R, Pang X, Yang Y, Guan Y, Zhang D. Platelet-rich plasma combined with ozone prevents cartilage destruction and improves weight-bearing asymmetry in a surgery-induced osteoarthritis rabbit model. *Ann Palliat Med* 2022;11(2):442-451
- 76) Maffulli N, Del Buono A. Platelet plasma rich products in musculoskeletal medicine: any evidence? *Surgeon*. 2012; 10: 148-50
- 77) Li JH, Zhou LX, Li GY, Cheng B. Treatment of middle-aged and aged patients with knee osteoarthritis of yang-deficiency induced cold-damp syndrome by ozone combined Chinese materia medica: a clinical research. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2013; 33: 471-5.
- 78) Daif ET. Role of intra-articular ozone gas injection in the management of internal derangement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012; 113: 10-4
- 79) Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in medicine: The low-dose ozone concept-guidelines and treatment strategies. *Ozone Sci Eng*. 2012; 34: 408-24
- 80) Rahimzadeh P, Imani F, Azad Ehyaei D, Faiz SHR. Efficacy of Oxygen-Ozone Therapy and Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis and Systematic Review. *Anesth Pain Med*. 2022 Oct 1;12(4):e127121.
- 81) Chang KV, Hung CY, Aliwarga F, Wang TG, Han DS, Chen WS. Comparative effectiveness of platelet-rich plasma injections for treating knee joint cartilage degenerative pathology: a systematic review and meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Mar;95(3):562-75
- 82) Meheux C, McCulloch P, Lintner D, Varner K, Harris J. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2016 Mar;32(3):495-505
- 83) Laudy A, Bakker E, Rekers M, Moen M. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis *Br J Sports Med* 2015 May;49(10):657-72.
- 84) Fernandez Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ. Knee Osteoarthritis: Chondroprotector Action and Symptomatic Effect of Ozone on Pain, Function, Quality of Life, Minimal Joint Space and Knee Arthroplasty Delay. *Middle East J Rehabil Health* 2017. 4(1):e43200;
- 85) Fari G, Fai A, Donati D, Tedeschi R, Varrassi G, Ricci V, Sconza C, Baricich A, Bernetti A. The effects of oxygen-ozone therapy in knee osteoarthritis: A systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2025 Jun 2:10538127251341834
- 86) Hong M, Cheng C, Sun X, Yan Y, Zhang Q, Wang W, Guo W. Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021 Apr 30;2021:2191926.
- 87) Jeyaraman N, Jeyaraman M, Ramasubramanian S, Yadav S, Balaji S, Patro BP, Gupta A. Autologous Conditioned Serum in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review of Current Clinical Evidence. *Cureus*. 2024 Sep 8;16(9):e68963
- 88) Filardo, G., Kon, E., Roffi, A. *et al.* Platelet-rich plasma: why intra-articular? A systematic review of preclinical studies and clinical evidence on PRP for joint degeneration. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015. **23**, 2459–2474
- 89) Bensa A, Previtali D, Sangiorgio A, Boffa A, Salerno M, Filardo G. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: The Improvement Is Clinically Significant and Influenced by Platelet Concentration: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2025 Mar;53(3):745-754
- 90) Xiong Y, Gong C, Peng X, Liu X, Su X, Tao X, Li Y, Wen Y, Li W. Efficacy and safety of platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 27;10:1204144
- 91) Yoshioka T, Arai N, Sugaya H, Taniguchi Y, Kanamori A, Goshō M, Okuno K, Kikuchi N,

- Hyodo K, Aoto K, Yamazaki M. The Effectiveness of Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma Injections for Symptomatic Mild to Moderate Osteoarthritis of the Knee With Joint Effusion or Bone Marrow Lesions in a Japanese Population: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Sports Med.* 2024 Aug;52(10):2493-2502
- 92) Annaniemi JA, Pere J, Giordano S. The effects of platelet-rich plasma injections in different stages of knee osteoarthritis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2023 Aug;33(6):2611-2617.
- 93) Sax OC, Chen Z, Mont MA, Delanois RE. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis Symptoms and Structural Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Arthroplasty.* 2022 Nov;37(11):2282-2290.e2
- 94) De Matthaëis A, Bianchi M, Putzulu R, Maccauro G. High-Dose Neutrophil-Depleted Platelet-Rich Plasma Therapy for Knee Osteoarthritis: A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2024 Aug 15;13(16):4816
- 95) Nazarieh M, Ghannadi S, Halabchi F, Maleklou F, Ejtehadi F, Ehsani Kouhikheili SR, Kluzek S, Alizadeh Z. The effect of intra-articular ozone injection combined with home-based exercise on pain and function in daily living activities of patients with mild to moderate knee osteoarthritis, a randomized double-blinded controlled clinical trial. *J Bodyw Mov Ther.* 2024 Apr;38:541-548.
- 96) Arjmanddoust Z, Nazari A, Moezy A. Efficacy of two doses of intra-articular ozone therapy for pain and functional mobility in knee osteoarthritis: a double-blind randomized trial. *Adv Rheumatol.* 2025 Mar 6;65(1):11.
- 97) Aslan SG, de Sire A, Köylü SU, Tezen Ö, Atar MÖ, Korkmaz N, Lippi L, Invernizzi M, Longo UG, Kesikburun S. The efficacy of ultrasonography-guided oxygen-ozone therapy versus corticosteroids in patients with knee osteoarthritis: A multicenter randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2024;37(6):1455-1466
- 98) Sconza C, Di Matteo B, Queirazza P, Dina A, Amenta R, Respizzi S, Massazza G, Ammendolia A, Kon E, de Sire A. Ozone Therapy versus Hyaluronic Acid Injections for Pain Relief in Patients with Knee Osteoarthritis: Preliminary Findings on Molecular and Clinical Outcomes from a Randomized Controlled Trial. *Int J Mol Sci.* 2023 May 15;24(10):8788
- 99) Liu Q, Liu J, Cao G, Liu Y, Huang Y, Jiang X. Ozone therapy for knee osteoarthritis: a literature visualization analysis of research hotspots and prospects. *Med Gas Res.* 2025 Jun 1;15(2):356-365
- 100) Lino VTS, Marinho DS, Rodrigues NCP, Andrade CAF. Efficacy and safety of ozone therapy for knee osteoarthritis: an umbrella review of systematic reviews. *Front Physiol.* 2024 Feb 20;15:1348028
- 101) Lin X, Zhi F, Lan Q, Deng W, Hou X, Wan Q. Comparing the efficacy of different intra-articular injections for knee osteoarthritis: a network analysis. *Medicine* 2022;101:31
- 102) Me FC, Os P-M, Mj A-F, et al. A new paradigm for the management of knee osteoarthritis: the role of hyaluronic acid, Platelet-Rich Plasma (PRP) and ozone in the modulation of inflammation: a Review. 2020
- 103) Gilat R, Haunschild ED, Knapik DM, et al. Hyaluronic acid and platelet-rich plasma for the management of knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2021;45:345–54.
- 104) Xu C, Hospital LW. A clinical study of intra-articular injection of medical ozone for treatment of knee osteoarthritis. *J Youjiang Med Univ National.* 2019
- 105) Sánchez M, Jorquera C, López de Dicastillo L, Fiz N, Knörr J, Beitia M, Aizpurua B, Azofra J, Delgado D. Real-world evidence to assess the effectiveness of platelet-rich plasma in the treatment of knee degenerative pathology: a prospective observational study. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2022, Vol. 14: 1–14
- 106) Singh A, Chakravarty S, Sehgal D, Rust B, Sharieff KA. Optimal Dosage of Platelet-Rich Plasma Injections in Patients With Osteoarthritis of the Knee: A Scoping Review. *Cureus.* 2024 Dec 10;16(12):e75497.
- 107) Costa FR, Purita J, Martins R, Costa B, de Oliveira LV, Huber SC, Santos GS, Pires L, Azzini G, Krueel A, Lana JF. Not All Platelets Are Created Equal: A Review on Platelet Aging and Functional Quality in Regenerative Medicine. *Cells.* 2025 Aug 6;14(15):1206.
- 108) Perez-Moro OS. Effectiveness of PRP on Pain, Function and Quality of Life in Chondromalacia and Patellofemoral Pain Syndrome: A Pretest-Posttest Analysis. *Nov Tech*

- Arthritis Bone Res 2017. 1(1): NTAB.MS.ID.555554
- 109) Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 Nov;27(4):825-853.
- 110) Kon E, Anzillotti G, Conte P, Ruosi L, Cole B, Dragoo J, Zaslav K, Frank R, De Girolamo L, Mandelbaum B, Rodeo S, Marcacci M, Filardo G, Di Matteo B. The chimera of reaching a universal consensus on platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis: a review of recent consensus statements and expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2024 Aug;24(8):827-833
- 111) Kon E, de Girolamo L, Laver L, Andriolo L, Andia I, Bastos R, Beaufils P, Biant L, Bøe B, Boffa A, Cugat R, Di Martino A, Erggelet C, Iosifidis M, Kocaoglu B, Magalon J, Marinescu R, Nehrer S, Niemeyer P, Ostojic M, Piontek T, Sánchez M, Sas K, Skarpas G, Tischler T, Vonk L, Filardo G. Platelet-rich plasma injections for the management of knee osteoarthritis: The ESSKA-ICRS consensus. Recommendations using the RAND/UCLA appropriateness method for different clinical scenarios. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2024 Nov;32(11):2938-2949
- 112) Godek P. High Volume PRP Therapy. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2022 Feb 28;24(1):43-60.
- 113) Vilchez-Cavazos, F., Blázquez-Saldaña, J., Gamboa-Alonso, A.A. *et al*. The use of platelet-rich plasma in studies with early knee osteoarthritis versus advanced stages of the disease: a systematic review and meta-analysis of 31 randomized clinical trials. *Arch Orthop Trauma Surg* 2023. **143**, 1393–1408
- 114) Prost D, Bardot T, Baud A, Calvo A, Aumont S, Collado H, Borne J, Rajon O, Ponsot A, Malaterre A, Dahak Y, Magalon G, Sabatier F, Magalon J. Long term improvement of knee osteoarthritis after injection of single high/very high volume of very pure PRP: A retrospective analysis of patients optimally managed in dedicated centers. *Regen Ther*. 2024 Jan 3;25:203-212
- 115) Saita Y, Kobayashi Y, Uchino S, Nishio H, Wakayama T, Fukusato S, Momoi Y, Nakajima R, Yamamoto N, Hada S, Kaneko H, Ishijima M. Platelet-rich plasma therapy for knee osteoarthritis: Insights from real-world clinical data in Japan. *Regen Ther*. 2025 Apr 17;29:427-434.
- 116) Laver L, Filardo G, Sanchez M, Magalon J, Tischler T, Abat F, Bastos R, Cugat R, Iosifidis M, Kocaoglu B, Kon E, Marinescu R, Ostojic M, Beaufils P, de Girolamo L; ESSKA-ORBIT Group. The use of injectable orthobiologics for knee osteoarthritis: A European ESSKA-ORBIT consensus. Part 1-Blood-derived products (platelet-rich plasma). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2024 Apr;32(4):783-797.
- 117) Eymard F, Ornetti P, Maillet J, Noel É, Adam P, Legré-Boyer V, Boyer T, Allali F, Gremeaux V, Kaux JF, Louati K, Lamontagne M, Michel F, Richette P, Bard H; GRIP (Groupe de Recherche sur les Injections de PRP, PRP Injection Research Group). Intra-articular injections of platelet-rich plasma in symptomatic knee osteoarthritis: a consensus statement from French-speaking experts. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2021 Oct;29(10):3195-3210
- 118) Alessio-Mazzola M, Lovisolo S, Sonzogni B, Capello AG, Repetto I, Formica M, Felli L. Clinical outcome and risk factor predictive for failure of autologous PRP injections for low-to-moderate knee osteoarthritis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021 May-Aug;29(2):23094990211021922
- 119) Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of knee joint osteoarthritis with autologous platelet-rich plasma in comparison with hyaluronic acid. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012 May;91(5):411-7
- 120) Zlotnicki JP, Watson J, Rothrauff BB, Van Eck CF, Musahl V. Current State for Clinical Use of Stem Cells and Platelet-Rich Plasma. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2016. Vol 26, Issue 2, 89-97
- 121) Araujo EGE, Corral G, Ochoa N, Torres D, Gutiérrez M. Clinical improvement after intraarticular and intraosseous injections of platelet rich plasma combined with hyaluronic acid for knee osteoarthritis. Case series. *Acta Ortop Mex*. 2023 Nov-Dec;37(6):350-355
- 122) Catalán JM, Escarrer-Garau G, Estrany-Celià MdM, Parra C, Arbona-González L,

- Mercader-Barceló J, Dos-Anjos S. Intraosseous and Intra-Articular Platelet-Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis: A Real-World-Outcomes Initiative. *Journal of Clinical Medicine*. 2025; 14(11):3627
- 123) Toh WS, Brittberg M, Farr J, Foldager CB, Gomoll AH, Hui JH, et al. Cellular senescence in aging and osteoarthritis. *Acta Orthop*. 2016;87(Sup363):6-14
- 124) Moussa M, Lajeunesse D, Hilal G, El Atat O, Haykal G, Serhal R, Chalhoub A, Khalil C, Alaaeddine N. Platelet rich plasma (PRP) induces chondroprotection via increasing autophagy, anti-inflammatory markers, and decreasing apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Exp Cell Res*. 2017 Mar 1;352(1):146-156.
- 125) Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. The type of platelet-rich plasma may influence the safety of the approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Jul;22(7):1708-9
- 126) Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Bermudez-Ocaña DY, Legorreta-Ramírez BG, López-Narváez ML. Eficacia de las infiltraciones con ozono en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla vs. otros tratamientos intervencionistas: revisión sistemática de ensayos clínicos [Efficacy of Ozone Infiltrations in the Treatment of Knee Osteoarthritis Vs Other Interventional Treatments: A Systematic Review of Clinical Trials]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2019 Jan-Mar;53(1):43-55
- 127) Arias-Vázquez PI, Tovilla-Zárate CA, Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, López-Narváez ML, Bermudez-Ocaña DY, Barjau-Madrígal HA, Legorreta-Ramírez G. Short-Term Therapeutic Effects of Ozone in the Management of Pain in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *PM R*. 2019 Aug;11(8):879-887
- 128) Blanco FJ, Ruiz-Romero C. Osteoarthritis: Metabolomic characterization of metabolic phenotypes in OA. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Feb 7;8(3):130-2
- 129) Delgado D, Garate A, Vincent H, Bilbao AM, Patel R, Fiz N, Sampson S, Sánchez M. Current concepts in intraosseous Platelet-Rich Plasma injections for knee osteoarthritis. *J Clin Orthop Trauma*. 2019 Jan-Feb;10(1):36-41
- 130) Fernandez Cuadros ME, Perez Moro OS, Miron Canelo JA. Could Ozone Be Used as a Feasible Future Treatment in Osteoarthritis of the Knee? *Diversity and Equality in Health and Care* 2016. 13(3): 232-239;
- 131) Fernandez Cuadros ME, Perez Moro OS, Albadalejo Florin MJ. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2020;27(2):78-88.
- 132) Fernández Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ, Entrambasaguas-Esteba B, Algarra-López B. Mid-Term Effectiveness of Ozone compared to PRP in the Management of Knee Osteoarthritis: A Randomized Parallel Controlled Trial. *Middle East J Rehabil Health Stud*. 2019 April; 6(2):e74140.
- 133) Fernandez Cuadros ME, Albadalejo Florin MJ, Algarra López R, Perez Moro OS. Ozone has SYSDOA (Symptomatic Slow Acting Drug for Osteoarthritis) and DMDOA (Disease Modifying Drug for Osteoarthritis) effect in Knee Osteoarthritis Patients. *Middle East J Rehabil Health Stud*. 2019. 6(3):e90513
- 134) Filardo G, Previtalli D, Napoli F, Candrian C, Zaffagnini S, Grassi A. PRP Injections for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):364S-375S.
- 135) Henrotin Y, Sanchez C, Bay-Jensen AC, Mobasheri A. Osteoarthritis biomarkers derived from cartilage extracellular matrix: Current status and future perspectives. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Jun;59(3):145-148
- 136) Muiños-López E, Delgado D, Sánchez P, Paiva B, Anitua E, Fiz N, Aizpurua B, Guadilla J, Padilla S, Granero-Moltó F, Prósper F, Sánchez M. Modulation of Synovial Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells by Intra-Articular and Intraosseous Platelet Rich Plasma Administration. *Stem Cells Int*. 2016; 2016: 1247950.
- 137) Pérez Moro OS, Albaladejo Florín M, Entrambasaguas Esteba B, Fernández Cuadros M. Effectiveness of PRP on Pain, Function and Quality of Life in Chondromalacia and Patellofemoral Pain Syndrome: A Pretest-Postest Analysis. *Nov Tech Arthritis Bone Res* 2017. 1(1)

- 138) Sanchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, Garcia Gutierrez A, Albillos J, Gárate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery: official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association.*2012;28:1070-8.
- 139) Sánchez M, Fiz N, Guadilla J, Padilla S, Anitua E, Sánchez P, Delgado D. Intraosseous Infiltration of Platelet-Rich Plasma for Severe Knee Osteoarthritis. *Arthrosc Tech.* 2014 Dec 15;3(6):e713-7.
- 140) Wang X, Wang G, Liu C, Cai D. Effectiveness of intra-articular ozone injections on outcomes of post-arthroscopic surgery for knee osteoarthritis. *Exp Ther Med.* 2018 Jun;15(6):5323-5329