

Efectividad del plasma rico en plaquetas en los pacientes con dolor músculoesquelético por síndrome pos-COVID-19

Effectiveness of Platelet-Rich Plasma in Patients with Musculoskeletal Pain due to Post-COVID-19 Syndrome

Zaily Fuentes Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6334-9400>

Orlando Bismark Rodríguez Salazar² <https://orcid.org/0000-0002-2323-5131>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Hospital Provincial Docente de Oncología María Curie. Camagüey, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: fzaily487@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Aparecen publicados en la base de datos de la COVID-19 Research Project Tracker, como síntomas a largo plazo de la COVID-19, los efectos músculoesquelético como el dolor articular y muscular.

Objetivo: Evaluar la efectividad del plasma rico en plaquetas en los pacientes con dolor crónico músculoesquelético en rodilla por síndrome pos-COVID-19.

Métodos: Se realizó un estudio experimental entre el período de enero de 2022 a abril de 2023. El universo estuvo constituido por 127 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Se seleccionó una muestra aleatoria simple, con 100 pacientes. Y se constituyeron dos grupos de 50 pacientes cada uno: grupo experimental a los que se les aplicó el plasma rico en plaquetas y grupo control con el tratamiento convencional.

Resultados: Los grupos presentaron igual comportamiento respecto al sexo y la edad. Independiente del tratamiento utilizado no se observaron cambios en los grupos durante el primer mes, $p = 0,110$. A los tres meses en el grupo experimental solo 4 pacientes permanecieron con dolor en comparación con 23 pacientes del grupo control, con significación estadística $p = 0,000$. La recuperación de la capacidad funcional de la rodilla a los seis meses comprendió la casi totalidad del grupo experimental (46,0 %), con significación estadística $p = 0,000$. Al año sin recuperación funcional se constataron 12 pacientes.

Conclusiones: El plasma rico en plaquetas en el tratamiento del dolor crónico músculoesquelético en rodilla por síndrome pos-COVID-19 alivió el dolor, mejoró la capacidad funcional y resultó más efectivo que el tratamiento convencional.

Palabras clave: plasma rico en plaquetas; medicina regenerativa; dolor músculoesquelético; artralgia; dolor crónico; síndrome posagudo de la COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Musculoskeletal effects like joint and muscle pain appear as long-term symptoms of COVID-19 published in the COVID-19 Research Project Tracker database.

Objective: To evaluate the effectiveness of platelet-rich plasma in patients with chronic musculoskeletal knee pain due to post-COVID-19 syndrome.

Methods: An experimental study was conducted from January 2022 to April 2023. The universe consisted of 127 patients who met the inclusion criteria. A simple random sample of 100 patients was selected. Two groups of 50 patients each were made up: an experimental group, treated with platelet-rich plasma; and control group, receiving the conventional treatment.

Results: The groups showed equal characteristics with respect to sex and age. Regardless of the used treatment, no changes were observed in the groups during the first month ($p = 0.110$). At three months, in the experimental group, only 4 patients continued with pain, compared to 23 patients in the control group, a result with a statistical significance of $p = 0.000$. The recovery of the functional capacity of the knee at six months comprised almost the totality of the experimental group (46.0%), with a statistical significance of $p = 0.000$. At one year, 12 patients were observed not to have functional recovery.

Conclusions: Platelet-rich plasma in the treatment of chronic musculoskeletal knee pain due to post-COVID-19 syndrome relieved pain, improved functional capacity and was more effective than conventional treatment.

Keywords: platelet-rich plasma; regenerative medicine; musculoskeletal pain; arthralgia; chronic pain; COVID-19 postacute syndrome.

Recibido: 09/06/2024

Aceptado: 11/06/2024

Introducción

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) considera el síndrome pos-COVID-19 a los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con la COVID-19, que persisten más allá de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.⁽¹⁾ Están publicados en la base de datos COVID-19 Research Project Tracker, como síntomas a largo plazo los efectos músculoesqueléticos como el dolor articular y muscular.⁽²⁾

La respuesta inmune disfuncional de la fase inicial aguda de la infección por SARS-CoV-2 se correlaciona con el estado hiperinflamatorio del paciente. Ello se debe al síndrome de liberación de citoquinas ligado al síndrome de activación macrofágica, que se asocia a la linfocitopenia hemofagocítica, relacionado con las enfermedades crónicas, sucede de igual manera con los pacientes graves con la COVID-19.

La persistencia del SARS-CoV-2 implica una exposición crónica de superantígenos al hospedero, lo cual conduce a un estado de inflamación sistémica que origina alteraciones tisulares locales, diseminadas y con ello síntomas posinfección.^(3,4)

Se fundamenta el uso del plasma rico en plaquetas (PRP) autólogo para la reparación y regeneración músculoesquelético por la presencia en los gránulos plaquetarios alfa de moléculas bioactivas. De hecho, las plaquetas contienen más de 800 proteínas y moléculas, entre citocinas, quimiocinas, proteínas de membrana, metabolitos, moléculas mensajeras, factores de crecimiento (FC) y proteínas solubles.^(5,6)

Los FC promueven la curación de los huesos, tendones, ligamentos, músculos y cartílagos. Estimulan la mitosis, el desarrollo y la diferenciación de células mesenquimales, la síntesis de colágeno por osteoblastos, aceleran la angiogénesis y aumentan la actividad de los macrófagos, con resultados beneficiosos en la cicatrización y alivio del dolor crónico.^(6,7)

Por lo antes expuesto se realizó la investigación con el objetivo de evaluar la efectividad del plasma rico en plaquetas en los pacientes con dolor crónico músculoesquelético en rodilla por síndrome pos-COVID-19.

Métodos

Se realizó un estudio experimental en los pacientes que asistieron a la consulta multidisciplinaria de seguimiento pos-COVID-19 en el Policlínico Universitario de Previsora Camagüey en el período comprendido entre enero 2022 a abril 2023 con

diagnóstico de dolor crónico músculoesquelético en rodilla por síndrome pos-COVID-19.

El universo se constituyó por 127 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se seleccionó una muestra aleatoria simple de manera automática conformada por 100 pacientes para un 95 % de confianza.

Se tuvo en cuenta para los criterios de inclusión: paciente de 19 años y más, con dolor crónico músculoesquelético en rodilla por síndrome pos-COVID-19, y con seguimiento multidisciplinar por la atención primaria de salud, y se excluyeron aquellos con historia clínica incompleta, paciente con antecedente de dolor crónico previo a la infección por SARS-CoV-2, hipersensibilidad a los anestésicos locales del grupo de las amidas, imposibilidad de seguimiento hasta un año posterior al inicio del tratamiento, tratamiento con ácido acetil salicílico, clopidogrel y ticlopidina por afectar la cantidad y la calidad plaquetaria, enfermedad oncológica y conectivopatías.

Se constituyeron dos grupos de 50 pacientes cada uno: el grupo experimental a los que se les aplicó el PRP y el grupo control con el tratamiento convencional.

El período de seguimiento se realizó al mes, tres meses, seis meses y al año.

Tratamiento al grupo experimental: Se le administró a través de técnicas locoregionales el PRP una vez a la semana durante un mes. En el segundo mes una vez cada 15 días y a partir del tercer mes, una vez al mes, hasta el sexto mes.

Para la técnica de obtención del PRP se realizó ligadura con torniquete elástico por tiempo inferior a un min a nivel del brazo. Se extrajo 20 mL de sangre venosa con aguja calibre 22. Se colocó 9 mL de sangre en tubos de ensayo estériles con tapa con 1 mL de citrato de sodio al 3,8 %. Se centrifugó de forma inmediata durante ocho min a 1800 revoluciones por min (rpm) a temperatura ambiente. Después de la centrifugación se obtienen tres fracciones sanguíneas: una inferior que corresponde a las células rojas, una intermedia de la serie blanca y una superior constituida por el plasma. Se aspiran los 2 mL de plasma próximos a la serie blanca, que es el PRP. Por cada 10 mL de sangre se obtienen 2 mL de PRP, extraídos con aguja y jeringuilla estéril sin generar turbulencias.⁽⁸⁾

Una vez obtenido el PRP se inyectó y se activó en el organismo con el colágeno de la articulación (activador endógeno).

Tratamiento grupo control: Se le administró a través de técnicas locorreregionales bupivacaína al 0,5 % 25 mg diluidos en 10 mL de agua estéril, una vez a la semana durante un mes. En el segundo mes una vez cada 15 días y a partir del tercer mes, una vez al mes, hasta el sexto mes.

Se evaluaron las variables edad, sexo, dolor al mes, tres meses, seis meses y al año y la capacidad funcional. Se consideró como efectivo el procedimiento

cuando el paciente presentó ausencia de dolor y capacidad funcional recuperada de la articulación.

Para llevar a cabo lo anteriormente expuesto se creó una base de datos mediante el paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 25.0. Se emplearon números absolutos y por ciento para resumir los datos. Los resultados se presentaron en texto y tablas estadísticas.

El estudio tuvo en cuenta lo estipulado en el Código de Núremberg (1947),⁽⁹⁾ el Código Internacional de Ética Médica aprobado por la 3.^a Asamblea General de la Asociación Médica Mundial celebrado en Londres en 1949,⁽¹⁰⁾ y la Declaración de Helsinki⁽¹¹⁾ del año 2013 a partir de los principios éticos para la realización de investigaciones médicas en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

Resultados

LA distribución de los pacientes según la edad tuvo medias similares para ambos grupos. La prueba U de Mann-Whitney con valor de 0,432, no rechazó la hipótesis nula, por tanto, los grupos presentaron igual comportamiento (tabla 1).

Tabla 1- Distribución de los pacientes por grupos acorde a la edad

Edad (años)	Grupo experimental		Grupo control		Prueba U Mann-Whitney
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
	48,26	4,154	47,58	3,923	0,432

(\bar{x}): Media. (DE): Desviación estándar.

Fuente: Historia clínica.

Con respecto al sexo en el grupo experimental: 26 son féminas (26,0 %) y 24 hombres (24,0 %), mientras en el grupo control: 30 féminas (30,0 %) y 20 hombres (20,0 %), con $p = 0,273$, es decir, no hay significación estadística en cuanto a la variable en los grupos de tratamiento, por lo que muestran igual comportamiento. Se muestra la presencia de dolor músculoesquelético en rodilla en ambos grupos de tratamiento a partir de su distribución binomial. Independiente del tratamiento utilizado no se observaron cambios en los grupos durante el primer mes, $p = 0,110$. A los tres meses de tratamiento en el grupo experimental solo 4 pacientes continuaban con dolor en comparación con 23 del grupo control, resultado con significación estadística $p = 0,000$. A los seis meses el dolor había remitido en la casi totalidad de los pacientes de ambos grupos. En tres pacientes el dolor persistió por más de un año (tabla 2).

Tabla 2- Distribución de los pacientes por grupos acorde al dolor

Dolor (sí)	Grupo experimental		Grupo control		<i>p</i>
	n.º	%	n.º	%	
Mes	47	47,0	42	42,0	0,110
Tres meses	4	4,0	23	23,0	0,000*
Seis meses	2	2,0	5	5,0	0,240
Año	1	1,0	2	2,0	0,558

Fuente: Historia clínica.

El análisis por el equipo multidisciplinario de la recuperación en la capacidad funcional de la rodilla, evidenció una recuperación pobre en ambos grupos el primer mes. Al tercer mes poco más de la mitad de los pacientes de ambos grupos se recuperaron (28 pacientes del grupo experimental y 27 del grupo control). A los seis meses la casi totalidad de pacientes del grupo experimental (46,0 %) fue evaluado como recuperado con significación estadística $p = 0,000$. Al año sin recuperación articular funcional se constataron 12 pacientes, 3 del grupo experimental y 9 del grupo control (tabla 3).

Tabla 3- Distribución de los pacientes por grupos acorde a la capacidad funcional

Capacidad funcional (recuperado)	Grupo experimental		Grupo control		<i>p</i>
	n.º	%	n.º	%	
Mes	3	3,0	7	7,0	0,182
Tres meses	28	28,0	27	27,0	0,841
Seis meses	46	46,0	30	30,0	0,000*
Año	47	47,0	41	41,0	0,065

Fuente: Historia clínica.

Discusión

El comportamiento de las variables sociodemográficas edad y sexo en los grupos de tratamiento descarta la posibilidad de que actúen como variables confusoras en el estudio. Los resultados son independientes de ellas. Todos los pacientes fueron evaluados por el equipo multidisciplinario constituido por fisioterapeuta, anestesiólogo, psicólogo, ortopédico, nutricionista y médico general integral.

Los cambios fisiopatológicos por la COVID-19 causan alteraciones estructurales que originan síntomas pos-COVID-19 y con persistencia en la respuesta inflamatoria. En el plasma de los pacientes con síntomas posinfección existieron niveles elevados de marcadores de inflamación crónica como interleukina (IL)-17A, IL-2, IL-1, proteína inflamatoria de macrófagos, factor neurotrófico derivado del

cerebro, factor de crecimiento del endotelial vascular, proteína quimioatrayente de monocitos en comparación con los controles sanos.⁽¹²⁾

Grifoni y otros⁽¹³⁾ demostraron que la activación de la célula mesenquimal mejora la regeneración celular del sistema inmunológico, al evidenciarse en pacientes infectados con SARS-CoV-2 el aumento de las células adaptativas circulantes como linfocitos CD8+ y CD4+, con mejora significativa en la convalecencia de los pacientes infectados.

Fernández-Delgado y otros⁽¹⁴⁾ definen al PRP como una fracción del plasma con una concentración plaquetaria superior a la basal que no solo tiene plaquetas, sino que además está formado por plasma, leucocitos, FC, proteínas de secreción y los componentes de la cascada de coagulación. El asumir la complejidad de los mecanismos genéticos, celulares y moleculares subyacentes que regulan el dolor, el PRP se fundamenta en el potencial regenerativo y antiinflamatorio de los FC que se liberan al degranularse las plaquetas por activadores endógenos o exógenos.

Los anestésicos como la bupivacaína o mepivacaína reducen la hiperalgesia en comparación con la lidocaína, aunque continúan en protocolos de estudios.^(15,16)

La bupivacaína es el anestésico local más utilizado como combinación de rescate a la morfina y la clonidina una opción razonable, se valora siempre el equilibrio entre eficacia y tolerabilidad.^(17,18)

Si bien se observa la reducción de la hiperalgesia con los anestésicos locales los resultados no son concluyentes. Además, el empleo de anestésicos locales no se halla exento de reacciones de hipersensibilidad, en ocasiones graves, que no ocurrieron en la investigación.

La capacidad funcional reveló coincidencias con la evaluación del dolor para ambos tratamientos. A medida que el dolor remitió, mejoró la capacidad funcional. La desaparición del dolor fue progresiva y estuvo motivada por la reparación tisular. Es indispensable para la recuperación funcional de la articulación una estructura óptima, en resumen, estructura y función están liadas. Por esta razón, la mayor parte de los pacientes recuperaron su funcionalidad, aproximadamente tres meses después de haber cesado el dolor. De modo similar los pacientes con dolor de más de seis meses presentaron recuperación funcional más lenta o esta no se logró al año.

Se concluye que el plasma rico en plaquetas en el tratamiento del dolor crónico músculoesquelético en rodilla por síndrome pos-COVID-19 alivió el dolor, mejoró la capacidad funcional y resultó más efectivo que el tratamiento convencional.

Referencias bibliográficas

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) panel expert. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2024 [acceso 08/03/2024]. (NICE Guideline, No. 188.). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/>
2. Norton A, Bucher A, Antonio E, Advani N, Grund H, Mburu S, *et al.* A living mapping review for COVID-19 funded research projects. Wellcome Open Res. 2021 [acceso 08/03/2022];5:209. Disponible en: <https://www.ukcdr.org.uk/resource/living-mapping-review-covid19-funded-research-projects/>
3. Gutiérrez Bautista D, Mosqueda Martínez E, Joaquín Vilchis H, Morales Fernández JA, Cruz Salgado A, Chávez Aguilar JE, *et al.* Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura. Acta Med. 2021 [acceso 08/03/2022];19(3):421-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101741&id2>
4. Jacobs JL. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. Med Hypotheses. 2021 [acceso 05/03/2022];149:110538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33621843/>
5. Gato-Calvo L, Magalhaes J, Ruiz-Romero C, Blanco FJ, Burguera EF. Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. Ther Adv Chronic Dis. 2019 [acceso 20/03/2022];10:2040622319825567. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383098/>
6. Xu J, Du W, Xue X, Chen M, Zhou W, Luo X. Global research trends on platelet-rich plasma for tendon and ligament injuries from the past two decades: A bibliometric and visualized study. Front Surg. 2023 [acceso 15/04/2023];10:1113491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9950278/>
7. Mariani E, Pulsatelli L. Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. Int J Mol Sci. 2020 [acceso 15/04/2023];21(4):1328. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072911/>
8. Rodríguez-Salazar OB, Lebron-Matéo F, Fuentes-Díaz Z, Rodríguez-Hernández O. Evaluación del plasma rico en plaquetas para la cicatrización de los pacientes con quemaduras dérmicas. AMC. 2022 [acceso 15/04/2023];26:8818. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552022000100032
9. Código de Núremberg. Normas éticas sobre experimentación en seres humanos. Comisión Nacional de Bioética. [acceso 07/07/2023]. Disponible en:

http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normativa/internacional/2.INTL._Cod_Nuremberg.pdf

10. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. España: Universidad de Navarra. Centro de Documentación de Bioética; 2013 [acceso 21/02/2019]. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1>.

11. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):1-95. DOI: <http://doi.org//10.1001/jama.2013.281053>

12. Ong S, Fong S, Young B, Chan Y, Lee B, Amrun S, *et al*. Persistent Symptoms and Association With Inflammatory Cytokine Signatures in Recovered Coronavirus Disease 2019 Patients. Open Forum Infect Dis. 2021 [acceso 05/03/2022];8(6):ofab156. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8083585/>

13. Grifoni A, Weiskopf D, Ramírez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, *et al*. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. Cell. 2020 [acceso 10/03/2022];181(7):1489-501.e15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473127/>

14. Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. Rev Cuban Hematol Inmunol Hemoter. 2012 [acceso 10/03/2022];28(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-028920120003000021

15. Zedan Y, Knaggs R, Cooper D, Kurien T, Walsh DA, Auer DP, *et al*. ¿Hay alguna diferencia en la respuesta analgésica a la inyección intraarticular de bupivacaína en pacientes con dolor de osteoartritis de rodilla con o sin sensibilización central? Protocolo de un ensayo controlado aleatorio de viabilidad. BMJ Abierto. 2023 [acceso 20/07/2023];11:13(7):e072138. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10347485/>

16. Makarczyk MJ, Gao Q, He Y, Li Z, Gold MS, Hochberg MC, *et al*. Modelos actuales para el desarrollo de fármacos modificadores de la osteoartritis de la enfermedad. Tissue Eng Parte C Métodos. 2021 [acceso 20/07/2023];27(2):124-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8098772/>

17. Gao J, Xia Z, Mary HB, Joseph J, Luo JN, Joshi N. Superación de barreras para la administración intraarticular de fármacos para la osteoartritis modificadores de

la enfermedad. Trends Pharmacol Sci. 2022 [acceso 20/07/2023];43(3):171-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35086691/>

18. Huang H, Lou Z, Zheng S, Wu J, Yao Q, Chen R, *et al.* Sistemas de administración intraarticular de fármacos para la terapia de la osteoartritis: pasar de la liberación sostenida a mejorar la penetración en el cartílago. Droga Deliv. 2022 [acceso 18/07/2023];29(1):767-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8920370/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Zaily Fuentes Díaz.

Curación de datos: Zaily Fuentes Díaz, Orlando Rodríguez Salazar.

Análisis formal: Orlando Rodríguez Salazar, Zaily Fuentes Díaz.

Adquisición de fondos: fondos de la Oficina de Gestión de Fondos y Proyectos Internacionales bajo el código PN241LH003-007.

Investigación: Zaily Fuentes Díaz.

Metodología: Zaily Fuentes Díaz, Orlando Rodríguez Salazar.

Administración del proyecto: Zaily Fuentes Díaz.

Validación: Zaily Fuentes Díaz.

Visualización: Orlando Rodríguez Salazar.

Redacción–borrador original: Zaily Fuentes Díaz, Orlando Rodríguez Salazar.

Redacción revisión y edición: Zaily Fuentes Díaz, Orlando Rodríguez Salazar.

Financiación

La investigación que da origen a los resultados presentados en la presente publicación recibió fondos de la Oficina de Gestión de Fondos y Proyectos Internacionales bajo el código PN241LH003-007.