Eficacia, seguridad y eficiencia del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica

Revisión sistemática

Efficacy, safety and efficiency of platelet rich plasma in the treatment of aseptic nonunion. Systematic review.

Executive summary

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN







Eficacia, seguridad y eficiencia del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica

Revisión sistemática

Efficacy, safety and efficiency of platelet rich plasma in the treatment of aseptic nonunion. Systematic review. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA

Vega Coca, María Dolores

Eficacia, seguridad y eficiencia del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica. María Dolores Vega Coca, Miguel Ángel Giráldez Sánchez, Sergio Márquez Peláez, María Teresa Nieto Rodríguez, Rebeca Isabel Gómez y Carmen Beltrán Calvo — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2014.

57 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

 Plasma rico en plaquetas / uso terapéutico 2. Fracturas no Consolidadas / terapia I. Giráldez Sánchez, Miguel Ángel II. Márquez Peláez, Sergio III. Nieto Rodríguez, María Teresa IV. Isabel Gómez, Rebeca V. Beltrán Calvo, Carmen VI. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias VII. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad VIII. España. Ministerio de Economía y Competitividad

Autores: María Dolores Vega-Coca, Miguel Ángel Giráldez-Sánchez, Sergio Márquez-Peláez, María Teresa Nieto-Rodríguez, Rebeca Isabel-Gómez y Carmen Beltrán-Calvo.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales

JUNTA DE ANDALUCÍA

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla España – Spain

ISBN: 978-84-15600-54-1

NIPO: 680-14-092-6

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Eficacia, seguridad y eficiencia del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica

Revisión sistemática

Efficacy, safety and efficiency of platelet rich plasma in the treatment of aseptic nonunion. Systematic review. *Executive summary*

LXECULIVE SUITITIUT Y

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS AETSA







Contribución de los autores

María Dolores Vega-Coca. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Planteamiento de la pregunta de investigación y de la metodología a seguir, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica de los mismos, extracción de datos y síntesis de los resultados, discusión, conclusiones y redacción del informe.

Miguel Ángel Giráldez-Sánchez. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Unidad de Gestión Clínica de Cirugía Ortopédica, Traumatología y Reumatología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. Planteamiento de la pregunta de investigación, selección de estudios para la revisión sistemática de eficacia y seguridad, asesoría clínica y revisión del informe.

Sergio Márquez-Peláez. Licenciado en Economía. Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. AETSA. Revisión sistemática de la literatura económica y revisión del informe.

María Teresa Nieto-Rodríguez. Licenciada en Farmacia. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Selección de estudios y revisión de los datos extraídos en relación con la eficacia y seguridad, y revisión del informe.

Rebeca Isabel-Gómez. *Licenciada en Documentación*. *Servicio de Documentación*. *AETSA*. Búsqueda bibliográfica y documentación, y revisión del informe.

Carmen Beltrán-Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias*. *AETSA*. Coordinación técnica del proyecto, planteamiento de la pregunta de investigación y metodología a seguir, y revisión del informe.

Conflicto de interés

Tanto autores como revisor declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Agradecimientos

Este trabajo se ha beneficiado de forma importante de las aportaciones del Dr. D. Enrique Gómez Barrena, Catedrático de Cirugía Ortopédica y Traumatológica. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid.

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía y los autores agradecen al revisor de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo al eximente habitual en el caso del revisor.

Índice

Indice de tablas y figuras	13
Abreviaturas y acrónimos	15
Resumen ejecutivo	17
Executive summary	23
Introducción	27
Justificación	33
Objetivos	35
Material y métodos	37
Resultados	41
Descripción de los estudios incluidos	43
Evaluación de la calidad de los estudios	66
Resultados de los estudios incluidos	69
Discusión	83
Conclusiones	89
Recomendaciones	91
Referencias	93
Anexos	99
Anexo I: Estrategia de búsqueda bibliográfica	99
Anexo II: Listados de comprobación SIGN (adaptación al	
castellano)	108
Anexo III: Ficha para la lectura crítica de series de casos	
(Osteba)	114
Anexo IV: Listado de comprobación para informes de evaluación de tecnologías sanitarias (INAHTA)	110
Anexo VI. Tablas de evidencia de estudios primarios	
Anexo VII: Motivos de exclusión de los estudios no	121
seleccionados	132
Anexo VIII: Calidad del informe de evaluación de tecnologías	
sanitarias	135
Anexo IX: Calidad del ECA	138
Anexo X: Calidad de las series de casos	140
Anexo XI: Clasificación de Hammer para la evaluación	
radiológica de la consolidación	167
Anexo XII: Contenido de las escalas del cuestionario SF-36	168
Anexo XIII: Clasificación de Stewart and Hundley para la	
evaluación clínica	169

Índice de tablas y figuras

el estímulo biológico de las diferentes alternativas utilizadas para	29
Tabla 2. Características de los estudios primarios	46
Tabla 3. Características basales de la población incluida en los estudios primarios	55
Tabla 4. Intervenciones realizadas en los estudios primarios	61
Tabla 5. Método de preparación y aplicación del PRP	63
Tabla 6. Porcentaje de consolidación conseguido en los estudios	72
Tabla 7. Tiempo hasta la consolidación en los diferentes estudios	74
Tabla 8. Reintervenciones efectuadas en los estudios	76
Tabla 9. Calidad de vida, antes y después del tratamiento,en los pacientes incluidos en el estudio de Chiang <i>et al.</i>	77
Tabla 10. Resultados de los estudios en términos de dolor	78
Tabla 11. Resultados de los estudios en términos de capacidad funcional	79
Tabla 12. Resultados de seguridad descritos en los estudios	80
Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de	
documentos para la revisión de eficacia y seguridad	42

Abreviaturas y acrónimos

ACD: Ácido-citrato-dextrosa

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AHQR: Agency for Healthcare Research and Quality
CASPe: Critical Appraisal Skill Programme español

CEA: Coste-Effectiveness Analysis

CN: Concentración normal

CNHTA: Committee for New Health Technology Assessment

CP: Concentrado de plaquetas

CRD: Centre for Reviews and Dissemination

CTGF: Connective tissue growth factor (factor de crecimiento de

tejido conectivo)

DE: Desviación estándar

DMO: Densidad mineral ósea

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

ECRI: Emergency Care Research Institute

FDA: Food and Drug Administration

IBECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud

IGF-1: Insuline-like growth factor 1 (factor de crecimiento

insulínico tipo 1)

IME: Índice Médico Español

INAHTA: International Network of Agencies for Health

Technology Assessment

n: Número de pacientes

n_A: Número de pacientes analizados

n_T: Número total de pacientes

NC: No considerado

NE: No especificado

PDGF: Platelet derived growth factor (factor de crecimiento derivado

de plaquetas)

PMO: Proteína morfogenética ósea

PMO-7rh: Proteína morfogenética ósea-7 recombinante humana

PPP: Plasma pobre en plaquetas

PRFC: Preparado rico en factores de crecimiento

PRP: Plasma rico en plaquetas

PRPL: Plasma rico en plaquetas y leucocitos

rpm: Revoluciones por minuto

SF-36: *Short Form Health Survey* (36 ítems)

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Tamb: Temperatura ambiente

TC: Tomografía computarizada

TGF-β: Transforming growth factor beta (factor de crecimiento

transformante beta)

VEGF: Vascular endothelial growth factor (factor de crecimiento

endotelial vascular)

WOS: Web of Science

Resumen ejecutivo

Introducción

La pseudoartrosis es el evento patológico en el cual ocurre el cese del proceso normal de consolidación de una disrupción ósea. Sin tratamiento adicional la fractura no tiene posibilidad de consolidar. Se trata de una patología que cursa con gran dolor y discapacidad, y se asocia con elevados costes sanitarios y sociales.

El abordaje general de la pseudoartrosis se basa en asegurar la estabilidad mecánica, proporcionando un estímulo biológico adecuado para la formación del hueso en los casos necesarios. El "patrón de oro" para el tratamiento biológico consiste en el aporte de injerto autólogo de hueso esponjoso de cresta ilíaca. Esta técnica no está exenta de limitaciones, entre ellas la morbilidad de la zona donante. Por otra parte, no garantiza la resolución de la pseudoartrosis en todos los casos, siendo frecuente la necesidad de reintervención.

Como fuente de estímulo biológico alternativa, se ha propuesto la utilización del plasma rico en plaquetas (PRP), que es un preparado autólogo obtenido de la sangre del propio paciente, constituido por un pequeño volumen de plasma con una concentración de plaquetas superior a los niveles normales encontrados en sangre. Se cree que la liberación local de los factores de crecimiento naturales contenidos en las plaquetas, una vez que éstas son activadas, actúa favoreciendo el proceso de regeneración tisular.

Objetivos

Evaluar la eficacia, seguridad y eficiencia del PRP, aplicado de forma aislada o asociado al procedimiento quirúrgico convencional, en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica.

Material y métodos

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada hasta diciembre de 2012. Las bases de datos consultadas fueron las siguientes: MEDLINE (a través de OVID, incluyendo *In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update*), EMBASE, Web Of Science (WOS), Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [incluyendo DARE, HTA y NHS EED], Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), e Índice Médico Español (IME). Adicionalmente, se consultó la Web del

Emergency Care Research Institute (ECRI). Posteriormente, las búsquedas estructuradas fueron adaptadas para localizar estudios de evaluación económica, consultándose además el Coste-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry).

En la revisión de eficacia y seguridad se incluyeron estudios realizados en pacientes con pseudoartrosis aséptica a los que se administró PRP autólogo (de forma aislada o como tratamiento adyuvante al procedimiento quirúrgico convencional), comparándose con el procedimiento habitual o con placebo, o en ausencia de comparador, y en los que se evaluó la eficacia y/o seguridad del PRP en términos de consolidación, tiempo hasta la consolidación, reintervenciones, calidad de vida, dolor, capacidad funcional y/o eventos adversos. Los diseños considerados fueron: revisiones sistemáticas, metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales analíticos y series de casos. En la revisión de la eficiencia se consideraron evaluaciones económicas parciales y completas (análisis de minimización de costes, análisis de coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio).

Los estudios seleccionados fueron sometidos a lectura crítica y a la evaluación de su calidad metodológica. Con los datos extraídos a partir de los estudios incluidos se construyeron tablas de evidencia, y posteriormente se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los resultados.

Resultados

En la revisión sistemática de eficacia y seguridad se incluyeron un total de 11 estudios. No se localizaron evaluaciones económicas que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos.

La evidencia procedente de **fuentes secundarias** se limitó a un informe breve elaborado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo. Entre sus objetivos específicos se incluía el de evaluar la eficacia y seguridad del PRP en el manejo de las fracturas no consolidadas. Tras llevar a cabo una revisión de la literatura publicada hasta junio de 2011, los autores llegaron a la conclusión de que a pesar de que los estudios identificados mostraban beneficios asociados al uso del PRP, su diseño no permitía afirmar que el beneficio observado fuera atribuible al PRP y no a las técnicas quirúrgicas utilizadas. Por otra parte, concluyeron que el PRP parecía un producto seguro, aunque la evidencia disponible no permitía confirmar su seguridad a largo plazo.

La evidencia procedente de **fuentes primarias** se limitó, por un lado, a los resultados aislados de uno de los brazos de un ECA, sin tener en cuenta el comparador utilizado, por encontrarse fuera del alcance del informe; y

por otro lado, a nueve series de casos, una de ellas con grupo control histórico. La calidad metodológica de los estudios primarios se consideró media-baja en todos los casos.

A las limitaciones inherentes al diseño de los estudios identificados se unen las dificultades para la comparabilidad de los resultados obtenidos en los mismos, debido fundamentalmente a la heterogeneidad de las poblaciones analizadas, a la variabilidad en cuanto a las intervenciones aplicadas y a la variabilidad en los criterios utilizados para evaluar los resultados.

El porcentaje de consolidación conseguido fue analizado como variable principal en todos los estudios seleccionados, aunque los criterios definir la existencia de consolidación variaron para considerablemente de unos estudios a otros. La mayoría de los estudios describieron un efecto beneficioso del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica, con porcentajes de consolidación que oscilaron entre un 64,7 % y un 100 %. Los peores resultados se obtuvieron en los pacientes tratados mediante invección percutánea aislada de PRP; mientras que los mejores resultados se alcanzaron en aquellas series en las que el PRP se aplicó como tratamiento adyuvante a la cirugía. Los estudios que lograron la consolidación en el 100 % de los pacientes incluidos coincidieron en la utilización del PRP combinado con injerto óseo o sustituto óseo sintético. El estudio que analizó los resultados de los pacientes tratados con PRP frente a un grupo control histórico no logró demostrar diferencias significativas respecto al porcentaje de consolidación alcanzado, aunque esto pudo deberse a una falta de potencia estadística.

El **tiempo necesario para la lograr la consolidación** clínica y/o radiológica se evaluó en todos los estudios seleccionados. La mediana de tiempo necesario para lograr la consolidación fue muy variable entre los estudios, oscilando entre los 2,8 meses y los 9 meses. El estudio que analizó los resultados del los pacientes tratados con PRP frente a un grupo control histórico tampoco logró demostrar diferencias significativas en cuanto al tiempo transcurrido hasta la consolidación.

El abordaje posterior de los pacientes que no lograron la consolidación tras recibir la intervención evaluada fue tratado en 4 estudios. En la mayoría de las ocasiones se recurrió a una nueva cirugía, aunque las estrategias quirúrgicas utilizadas fueron muy variables. Los resultados obtenidos tras dichas **reintervenciones** no fueron descritos en todos los casos, siendo también variables entre aquellos estudios que los describieron.

La **calidad de vida** de los pacientes tan sólo fue evaluada en una de las series, utilizándose para ello el cuestionario SF-36. Tras el tratamiento, todos los dominios del cuestionario experimentaron una mejoría estadísticamente significativa respecto a la puntuación basal, excepto los

relacionados con la salud general y las limitaciones para el desempeño del rol por problemas sociales.

Fueron 4 los estudios que describieron la presencia o ausencia de **dolor** tras el tratamiento, con resultados muy variables entre ellos (0-50 % de pacientes con algún tipo de dolor en la evaluación final).

Únicamente 3 estudios presentaron información acerca de la **capacidad funcional** de los pacientes tras el tratamiento recibido. La variabilidad existente en cuanto a los criterios utilizados para evaluar la funcionalidad no permite comparar los resultados de dichos estudios.

En 8 de los estudios seleccionados se comunicó algún resultado relativo a la **seguridad** del tratamiento. No obstante, los aspectos relacionados con la seguridad fueron muy brevemente tratados. En la mayoría de los casos no se describieron complicaciones relacionadas con el uso del PRP y, por lo general, las complicaciones descritas fueron de carácter leve y autolimitado. Aún así, es necesario tener el cuenta que el período de seguimiento de los estudios fue corto, y este hecho no permite descartar el riesgo de complicaciones a largo plazo.

Conclusiones

- La evidencia identificada sobre eficacia y seguridad del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica se limita a series de casos de calidad media-baja y a los resultados aislados de uno de los brazos de un ECA; existiendo una gran variabilidad entre los estudios en cuanto a poblaciones incluidas, técnicas quirúrgicas utilizadas, y métodos empleados para la obtención del PRP.
- A pesar de los buenos resultados descritos en la mayoría de los trabajos, la evidencia disponible no permite confirmar la eficacia del PRP (administrado de forma aislada o como tratamiento adyuvante al procedimiento quirúrgico convencional) para la resolución de la pseudoartrosis aséptica.
- No se han descrito complicaciones graves asociadas al uso del PRP en pacientes con pseudoartrosis aséptica y las complicaciones descritas son, por lo general, de carácter leve y autolimitado. No obstante, no se dispone de información de seguridad a largo plazo.
- Aunque los resultados son prometedores, en términos de eficacia y seguridad, los potenciales efectos beneficiosos descritos para el PRP en los estudios identificados en la revisión sistemática deben ser corroborados mediante estudios de mayor rigor metodológico, con un diseño controlado, y a ser posible aleatorizado.

• En cuanto a la eficiencia económica, el hecho de no localizar ninguna evaluación económica sobre el uso de PRP en pseudoartrosis aséptica no permite establecer conclusiones al respecto.

Recomendaciones

- La evidencia disponible no permite recomendar el uso rutinario del PRP, solo o asociado al procedimiento quirúrgico convencional, en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica.
- En caso de utilizarse en pacientes seleccionados, se recomienda hacerlo bajo una estricta supervisión, e informando debidamente al paciente de que se trata de una tecnología que aún no ha demostrado adecuadamente su eficacia, ni su seguridad a largo plazo.
- Como línea de investigación futura, se recomienda la realización de ECA que permitan confirmar los beneficios del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica, y obtener conclusiones sólidas sobre las que sustentar recomendaciones acerca de su utilización.

Executive summary

Introduction

Nonunion occurs when the normal process of bone healing following a bone fracture is interrupted. In this case, bone healing is not possible without additional treatment. This pathology is very painful, leads to functional impairment and is associated with high health and social costs.

Nonunion therapy is aimed at ensuring mechanical stability, providing a biological stimulus for bone formation if necessary. The gold standard of biological treatment of nonunion is autologous bone grafting from the ileac crest. However, this technique has some limitations such as morbidity of the donor site. Additionally, autologous bone grafting is not effective in all cases, and re-intervention may be required.

Platelet-rich plasma (PRP) has been proposed as an alternative biological stimulus. PRP is an autologous preparation obtained from the patient's own blood that consists of a small sample of plasma with a platelet concentration above baseline blood concentrations. Once activated, the local release of the natural growth factors contained in platelets is thought to stimulate the tissue repair process.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of PRP, administered alone or in combination with conventional surgery, in the treatment of aseptic nonunion.

Materials and methods

A systematic review of literature published until December 2012 was performed to assess efficacy and safety endpoints. The following databases were searched: MEDLINE (through OVID, including In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily Update), EMBASE, Web Of Science (WOS), Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD) [including DARE, HTA y NHS EED], *Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud* (IBECS), and *Índice Médico Español* (IME). Additionally, we searcherd the Emergency Care Research Institute's (ECRI) website. Later, structured search was adapted to identify cost-effectiveness studies on the databases mentioned above and on the Cost-Effectiveness Analysis Registry (CEA Registry).

The review for efficacy and safety included studies on patients with aseptic nonunion receiving autologous PRP (alone or as an adjuvant treatment to conventional surgery), comparing PRP with conventional

therapy or placebo (or in the absence of a comparator), and assessing the efficacy and/or safety of PRP in terms of consolidation, time to consolidation, re-interventions required, quality of life, pain, functionality and/or adverse event occurrence. The study designs considered were: systematic reviews, meta-analysis, health technology assessment reports, randomized controlled trials, analytical observational studies and case series study. The review for the efficiency of PRP included partial and full economic evaluation studies (cost minimization studies, cost-effectiveness analyses, cost-utility analyses and cost-benefit analyses).

Finally, we performed a critical review and assessed the methodological quality of the selected studies. Evidence tables were prepared using data extracted from the included studies. A qualitative synthesis of results was performed.

Results

A total of 11 studies were included in the systematic review of the efficay and safety. No economic evaluation studies meeting the inclusion criteria were identified.

Evidence from **secondary sources** was limited to a brief report prepared by the Health Technology Assessment Unit of the Laín Entralgo Agency. One of the objectives of this report was to assess the efficacy and safety of PRP in the management of non-consolidated fractures. After a review of the literature published until December 2011, the authors concluded that, although some studies report PRP-associated benefits, such benefits cannot be attributable to PRP rather than to the surgical procedure, due to the study design. On the other hand, PRP appeared to be a safe product in all studies, although there is no evidence available that confirms its long-term safety.

Evidence from **primary sources** was limited, on the one hand, to the isolated results from one of the arms of a randomized controlled trial (the comparator was not considered because it fell out of the scope of this study); and on the other hand, to nine case series, one of them including a historical control group. In all cases, the methodological quality of primary studies was medium to low.

Apart from the limitations due to variability in study designs, a comparative review of the reported results could not be performed due to the heterogeneity of the population, the variability of the interventions performed and the different criteria used for the assessment of outcomes.

The primary endpoint in all the identified studies was the existence of **union**, although the criteria used to define this variable were not consistent across studies. Most of the studies reported PRP-associated benefits in the

treatment of aseptic nonunion, with union percentages ranging from 64.7 % and 100 %. The worst outcome was observed in patients treated with an isolated percutaneous injection of PRP, while the best outcome was found in patients receiving PRP therapy as adjuvant therapy to surgery. In those studies where union is achieved in 100 % of patients, PRP was administered in combination with bone graft or synthetic bone substitutes. The study that compared patients treated with PRP with a historical control group reported no significant differences in terms of percentage of union, although this may be due to the fact that the study was underpowered.

Time **to clinical and/or radiological union** was assessed in all the identified studies. There was noticeable variability in median time to consolidation across studies, ranging from 2.8 to 9 months. The study that compared patients treated with PRP with a historical control group reported no significant differences in terms of time to consolidation.

Four studies assessed the posterior management of patients who did not achieve bone healing following the intervention. In general terms, a reintervention was performed, although there was remarkable variability in the surgical procedures performed. The outcomes after the **re-interventions** were not reported for all patients and were not consistent across the studies reporting them.

The **quality of life** of patients was only assessed in one of the case series, which used the SF-36 survey. A statistically significant improvement was observed in all the dimensions of the survey following the intervention with respect to baseline values, except for dimensions related with general health status and the role limitations due to emotional problems.

Four studies described the presence or absence of **pain** following the treatment, and reported different outcomes (0-50 % of patients reported some kind of pain on the final evaluation).

Only three studies reported data on patient **functional capacity** after the treatment. Variability in the criteria used to assess functionality prevents any comparison on functionality outcomes among studies.

Eight of the studies reported outcomes related with treatment safety. However, aspects associated with safety were only briefly reported. Most studies reported no complications related with the use of PRP and, in general terms, the observed complications were mild or self-limited. Nevertheless, it is to be noticed the short follow-up period of the studies, which means that the risk of long-term complications may not be ruled out.

Conclusions

- The evidence found on the efficacy and safety of PRP in the treatment of aseptic nonunion is limited to low to medium quality case series and to the isolated results obtained for one of the arms of a randomized controlled trial. There is remarkable variability in terms of the population included, the surgical technique used and the method applied for the collection of PRP.
- Despite the positive outcomes reported in most studies, there is no solid evidence that PRP (administered alone or as adjuvant treatment to conventional surgery) is effective in healing aseptic nonunion.
- No serious complications have been associated with PRP in patients with aseptic nonunion. The reported complications are, in general terms, mild and self-limited. However, there is no evidence on the long-term safety of this technique.
- Although promising results have been obtained in terms of efficacy and safety, the potential benefits of PRP reported in the studies identified in the systematic review should be confirmed through the performance of high methodological quality studies with a randomized controlled design.
- As regards cost-effectiveness, there is no scientific evidence on the cost-effectiveness of using PRP for aseptic nonunion.

Recommendations

- There is no sufficient evidence supporting the routine use of PRP, administered alone or in combination with conventional surgery, in the treatment of aseptic nonunion.
- If PRP is administered in selected patients, it should be done under strict surveillance, and the patient should be informed that the efficacy and long-term safety of this technique is still to be demonstrated.
- Further randomized controlled trials should be performed to confirm the benefits of PRP in the treatment of aseptic nonunion and to obtain solid conclusions that serve as a basis for developing recommendations for its use".

Introducción

Pseudoartrosis

La pseudoartrosis, también conocida como pseudartrosis, seudoartrosis, seudartrosis o no-unión, es el evento patológico en el cual ocurre el cese del proceso normal de consolidación de una disrupción ósea. Esta situación requiere tratamiento adicional, sin el cual la fractura no tiene posibilidad de consolidar^{1,2}. Se trata de una condición diferente a la consolidación retardada, que es aquella situación en la que una fractura, a pesar de presentar signos de progreso, no alcanza la consolidación en el período de tiempo esperado³.

En la literatura se han propuesto varias definiciones, que difieren en el límite temporal establecido para determinar la existencia de esta patología. Considerando las más frecuentemente empleadas, la pseudoartrosis podría describirse como aquella situación en la que una fractura no logra consolidar transcurridos 6-9 meses postratamiento. No obstante, hay que tener en cuenta que este tipo de definiciones, a pesar de su amplia utilización en la investigación clínica, están basadas en un límite temporal establecido de forma arbitraria; y que cada fractura va a necesitar un tiempo de consolidación diferente dependiendo de su tipo y localización^{4,5}.

Algunos autores cifran la prevalencia de la pseudoartrosis en un 2,5 % del total de fracturas, aunque este porcentaje puede verse sustancialmente incrementado en determinados tipos de fracturas¹.

Etiopatogenia

Las principales razones que impiden la consolidación suelen ser la inadecuada estabilización focal y el fracaso en el proceso biológico necesario para la formación del hueso. En estos términos, se han descrito múltiples factores relacionados con el fallo en la consolidación ósea, entre ellos:

• Factores relacionados con la fractura y el tipo de lesión: traumatismos de alta energía, fracturas abiertas, conminución, fracturas con patrón vertical u oblicuo, desplazamiento de la fractura, marcada afectación de tejidos blandos, daño vascular, e infección en el sitio de la fractura^{1,6}.

• Factores de riesgo sistémicos: consumo excesivo de tabaco, alcoholismo, diabetes, enfermedad vascular periférica, edad avanzada, malnutrición, tratamiento con determinados fármacos (antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, anticoagulantes), y radioterapia^{1,3,6}.

Tipos de pseudoartrosis

En función de su apariencia radiológica, las pseudoartrosis pueden clasificarse en¹:

- **Hipertróficas**: con abundante callo óseo, indicativo de un adecuado aporte sanguíneo, pero insuficiente estabilidad mecánica para completar el proceso de consolidación de la fractura.
- Oligotróficas: con poco callo óseo, aunque conservan un adecuado aporte sanguíneo. Este tipo de pseudoartrosis suele estar relacionada con una inadecuada reducción de la fractura, con escasez o ausencia de contacto entre los fragmentos óseos.
- **Atróficas**: callo óseo ausente o mínimo, y resorción de extremos óseos. El problema subyacente es de tipo biológico.

Las pseudoartrosis también pueden clasificarse en **asépticas** (no infectadas) o **sépticas** (infectadas). Estas últimas constituyen el tipo de pseudoartrosis de más difícil tratamiento, ya que precisan de intervenciones dirigidas tanto a erradicar la infección, como a lograr la consolidación de la fractura^{5,7}. Por su especial complejidad quedan fuera del alcance de este informe.

Tratamiento de la pseudoartrosis

El abordaje general de la pseudoartrosis se basa en asegurar la estabilidad mecánica, proporcionando un estímulo biológico adecuado para la formación del hueso en los casos necesarios. En la pseudoartrosis atrófica este aporte biológico es un elemento fundamental para lograr el éxito del tratamiento^{2,5}.

El "patrón de oro" actual para conseguir la estimulación biológica consiste en el aporte de injerto autólogo de hueso esponjoso de cresta ilíaca. Esta modalidad de tratamiento proporciona a nivel local 3 componentes claves para el desarrollo del hueso: una matriz osteoconductiva, factores de crecimiento osteoinductivos y células osteogénicas. Con el uso de esta técnica, junto a una adecuada estabilización mecánica, se han descrito porcentajes de consolidación que van desde el 87 al 100 % de los casos tratados^{2,5}.

Los principales inconvenientes de este procedimiento radican, por un lado, en la limitada cantidad de tejido donante disponible y, por otro lado, en la morbilidad asociada. Entre las complicaciones más frecuentemente descritas para esta modalidad de tratamiento se encuentran: infecciones, seromas, hematomas, dolor postoperatorio, sensibilidad en la cicatriz y meralgia parestésica².

Otras fuentes de estímulo biológico utilizadas son: aloinjerto óseo, matriz ósea desmineralizada, cerámicas (sulfato cálcico, fosfato cálcico, beta fosfato tricálcico, hidroxiapatita), aspirado de médula ósea, plasma rico en plaquetas (PRP) y proteínas morfogenéticas óseas (PMO)^{2.5}. En la Tabla 1 se describen las propiedades de cada una de estas alternativas.

Tabla 1. Propiedades de las diferentes alternativas utilizadas para el estímulo biológico de la formación ósea*

	Osteogénicas	Osteoinductivas	Osteoconductivas
Autoinjerto esponjoso	х	х	х
Aspirado de médula ósea	x	x	-
Matriz ósea desmineralizada	-	x	х
PMO	-	X	Depende del portador
PRP	-	x	-
Aloinjerto esponjoso	-		х
Cerámicas	-	-	Х

Abreviaturas: PMO: proteínas morfogenéticas óseas; PRP: plasma rico en plaquetas.

PRP

El PRP es un preparado autólogo, obtenido de la sangre del propio paciente, constituido por un pequeño volumen de plasma que presenta una concentración de plaquetas superior a los niveles normales encontrados en sangre (150.000/μl a 350.000/μl)⁸⁻¹⁰. Aunque no está claramente establecida la concentración ideal de plaquetas para conseguir un efecto óptimo del PRP, algunos autores sitúan el umbral terapéutico en una concentración plaquetaria al menos 4 veces superior a los niveles normales en sangre periférica⁸.

Otros términos utilizados en la literatura para referirse a esta tecnología son: gel de plaquetas, concentrado de plaquetas y preparado rico en factores de crecimiento^{8,11}.

El mecanismo de acción del PRP se basa en la liberación local de los factores de crecimiento naturales contenidos en las plaquetas, una vez que éstas son activadas. Se han descrito varios factores de crecimiento

^{*} Tomada de: Sen MK, Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: Should it still be the gold standard for treating nonunions? Injury. 2007; 38 (Suppl 1):S75-80.

plaquetarios implicados en los procesos de regeneración ósea, entre ellos: factor de crecimiento derivado de plaquetas [platelet derived growth factor (PDGF)], factor de crecimiento transformante beta [transforming growth factor β (TGF-β)], factor de crecimiento insulínico tipo 1 [insuline-like growth factor 1 (IGF-1)], factor de crecimiento endotelial vascular [vascular endothelial growth factor (VEGF)], y factor de crecimiento de tejido conectivo [connective tissue growth factor (CTGF)]. Además de estos factores, el PRP contiene proteínas como la fibrina, fibronectina, vitronectina y trombospondina, que actúan como moléculas de adhesión celular, y son importantes para la migración de osteoblastos, fibroblastos y células epiteliales⁸.

Se dispone de varios métodos para la obtención del PRP. El más frecuentemente utilizado implica una doble centrifugación. La primera de ellas está destinada a separar los eritrocitos del plasma. La segunda centrifugación permite obtener dos fracciones separadas de plasma: PRP y plasma pobre en plaquetas (PPP)⁹.

La preparación del PRP puede llevarse a cabo en centros y servicios de transfusión sanguínea; o bien en el mismo quirófano, en el momento de la intervención, ya que existen numerosos dispositivos comerciales que permiten su obtención in situ¹².

Una vez obtenido el PRP, es necesaria su activación para iniciar la liberación de los factores de crecimiento contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas. Dicha activación normalmente se lleva a cabo mediante la adición de trombina y/o cloruro cálcico⁹. Esto produce la transformación del fibrinógeno del plasma en fibrina, y la polimerización de la fibrina hace que el PRP adquiera la consistencia de gel¹².

El PRP puede administrarse asociado a injerto óseo, como tratamiento complementario a un método de fijación, o de forma aislada (mediante inyección percutánea).

Consideraciones legales

Atendiendo a su composición y al mecanismo de acción postulado, así como a sus fines o indicaciones, y según lo establecido por la Directiva 2001/83/CE, de 6 de noviembre, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, y la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera el PRP como un medicamento de uso humano, elaborado de acuerdo con la prescripción médica de un facultativo reconocido, y destinado a un paciente individual bajo su responsabilidad directa¹³.

Las garantías mínimas exigibles para la utilización del PRP en España quedan claramente establecidas en un informe recientemente publicado por la AEMPS¹³, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor garantizar su cumplimiento. Dichos requisitos mínimos se exponen a continuación:

• Garantías de calidad

En el caso de los métodos manuales de obtención del PRP (técnica abierta), la autoridad competente deberá verificar la adecuación de las instalaciones y de las actividades de producción y de control de calidad efectuadas, tomando como referencia lo establecido en las Normas de Correcta Fabricación de la Unión Europea.

En los casos en los que el PRP sea obtenido mediante *kits* comerciales desechables (técnica cerrada), se deberán seguir las instrucciones descritas en cada sistema comercial, y será necesario que el *kit* empleado disponga del marcado CE.

Garantías de eficacia

La AEMPS, en colaboración con expertos y las principales sociedades científicas afectadas, establecerá un listado de aplicaciones sobre las que existe un balance beneficio-riesgo favorable para el uso del PRP, en el marco de las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad.

• Garantías de trazabilidad

Como requisitos de verificación, en cada donación deberán realizarse las pruebas analíticas correspondientes para donaciones de sangre total y componentes sanguíneos que se indican en el Anexo III del Real Decreto 1088/2005, de 16 de septiembre, por el que se establecen los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión.

• Garantías de farmacovigilancia

Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar con celeridad a los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de cada Comunidad Autónoma las sospechas de reacciones adversas de las que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causadas por medicamentos. Esta obligación es extensiva al PRP, dada la consideración que tiene de medicamento.

• Garantías de información

El paciente debe recibir antes de su uso una información mínima que le garantice que se cumple con los requisitos de calidad, así como sobre la eficacia del PRP en la indicación concreta en la que va a ser utilizado, las ventajas de aplicar esta terapia sobre otras existentes, los riesgos conocidos y las formas en que cualquier posible reacción adversa puede ser notificada.

Justificación

La pseudoartrosis es una condición médica crónica que cursa con gran dolor y discapacidad, tanto a nivel funcional como psicosocial¹⁴. Asimismo, se asocia con un elevado coste sanitario, derivado de la complejidad de los tratamientos indicados para su resolución¹⁵.

El tratamiento de la pseudoartrosis implica la revisión del método de fijación, más el aporte de estímulo biológico en los casos necesarios. El "patrón de oro" para este estímulo biológico está constituido por el autoinjerto de hueso esponjoso procedente de la cresta ilíaca. Entre los inconvenientes de esta técnica, se encuentran: por un lado, la limitada cantidad de tejido donante disponible, y por otro lado, la morbilidad en la zona donante, que llega a presentar en algunas ocasiones una clínica incluso más molesta que la de la propia pseudoartrosis. Adicionalmente, la aplicación de este procedimiento no garantiza la resolución de la pseudoartrosis en todos los casos, siendo frecuente la necesidad de realizar varias intervenciones.

Cualquier método que genere un mayor porcentaje de éxito supondría un claro beneficio para el paciente, y posiblemente podría reducir los costes sanitarios asociados a esta complicación. Se desconoce si el PRP ayudaría a mejorar los resultados del tratamiento de la pseudoartrosis, y si se trata de una terapia segura a corto y a largo plazo.

Objetivos

- Determinar la eficacia del PRP, aplicado de forma aislada o como tratamiento adyuvante al procedimiento quirúrgico convencional, para la resolución de la pseudoartrosis aséptica.
- Evaluar la seguridad de la aplicación del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica.
- Analizar la eficiencia económica del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica.

Material y métodos

Identificación de estudios

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada hasta diciembre de 2012.

Las bases de datos consultadas fueron las siguientes: MEDLINE (a través de OVID, incluyendo *In-Process & Other Non-Indexed Citations* y *Daily Update*), EMBASE, *Web Of Science* (WOS), *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) [incluyendo DARE, HTA y NHS EED], Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), e Índice Médico Español (IME). Adicionalmente, se consultó la *Web del Emergency Care Research Institute* (ECRI).

No se establecieron restricciones por idioma de publicación.

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de las bases de datos.

De forma complementaria, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Posteriormente, se adaptaron las búsquedas estructuradas para localizar estudios de evaluación económica, presentándose las estrategias utilizadas también en el Anexo I. De forma adicional, se consultó el *Coste-Effectiveness Analysis Registry* (CEA Registry), utilizando las palabras clave "platelet-rich plasma" y "pseudarthrosis".

Selección de los estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Asimismo, se recuperó el texto completo de aquellas referencias que no aportaban elementos suficientes en título y resumen para decidir su inclusión o exclusión. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados a texto completo.

El proceso de selección de los estudios correspondiente a la revisión de eficacia y seguridad se llevó a cabo por dos investigadores de forma independiente (MDVC y MTNR). Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador (MAGS).

El proceso de selección de estudios para la revisión de la literatura económica corrió a cargo de otro investigador (SMP).

No se realizó enmascaramiento de los artículos por autor o revista, dado que la evidencia que relaciona este proceso con una mejora de los resultados es débil y, sin embargo, añade dificultad al proceso de revisión¹⁶.

Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión

- **Población:** pacientes con pseudoartrosis aséptica. Se entiende por pseudoartrosis aquella situación en la que no se observan signos de progreso en la consolidación de una fractura, y ésta no tiene posibilidad de consolidar sin tratamiento adicional.
- Intervención: PRP autólogo, con o sin leucocitos, en estado líquido o gel, administrado de forma aislada mediante inyección percutánea, o como terapia adyuvante, asociado al procedimiento quirúrgico convencional.
 - Se entiende por procedimiento quirúrgico convencional la revisión del método de fijación +/- el aporte de injerto óseo (o sustituto óseo sintético), según las necesidades individuales de cada paciente.
- **Comparador:** procedimiento quirúrgico convencional, placebo o ausencia de comparador.
- **Resultados:** consolidación (clínica y/o radiológica), tiempo hasta la consolidación, reintervenciones, calidad de vida, dolor, capacidad funcional, eventos adversos (desarrollo de infecciones, carcinogénesis, otros).
 - Para los aspectos económicos se consideraron resultados de costes, ratio de coste-efectividad, de coste-utilidad y medidas coste-beneficio.
- **Diseño:** revisiones sistemáticas, metanálisis, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios observacionales analíticos, series de casos.
 - Para la parte de eficiencia se incluyeron evaluaciones económicas parciales y completas (análisis de minimización de costes, análisis coste-efectividad, análisis coste-utilidad y análisis coste-beneficio).

Criterios de exclusión

- Estudios experimentales "ex vivo" y estudios desarrollados en animales.
- Estudios realizados en pacientes sometidos a cirugía maxilofacial.
- Estudios realizados en pacientes con consolidación retardada, o con pseudoartrosis séptica.
- Estudios en los que el PRP se administró en combinación con otros tipos celulares (por ejemplo, el aspirado de médula ósea).
- Revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos científicos, casos clínicos aislados y estudios no finalizados.

Evaluación de la calidad

En función del tipo de diseño, se consideraron diferentes herramientas para la lectura crítica y evaluación de la calidad de los estudios:

- Revisiones sistemáticas, metanálisis, ECA, estudios de cohortes, y
 estudios de casos y controles: listados de comprobación propuestos
 por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), específicos
 para cada tipo de estudio (en su versión adaptada al castellano)^{17,18}.
- Series de casos: ficha de lectura crítica desarrollada por Osteba¹⁹.
- En el caso de los informes de evaluación de tecnologías sanitarias, se utilizaron dos herramientas complementarias:
 - o Listado de comprobación para informes de evaluación de tecnologías sanitarias diseñado por la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), que es una herramienta que ayuda a identificar rápidamente los elementos presentes y ausentes en cada uno de los apartados del informe.²⁰
 - Listado de comprobación SIGN para la evaluación de la calidad de la revisión sistemática llevada a cabo en el informe.
- Para las evaluaciones económicas se consideró el listado de comprobación desarrollado por el *Critical Appraisal Skill Programme*, adaptado por el grupo de trabajo español (CASPe)²¹.

En los Anexos II-V se muestran las plantillas correspondientes a cada una de estas herramientas.

Extracción y síntesis de los datos

Para la extracción de los resultados de los estudios seleccionados en la revisión sistemática de eficacia y seguridad se utilizó un formulario prediseñado, en el que se registraron los siguientes aspectos: referencia (autor, año de publicación), diseño, tamaño muestral, criterios de inclusión y exclusión, intervención realizada, tiempo de seguimiento, pérdidas, tipo de análisis, variables de resultado evaluadas, características basales de los pacientes incluidos, resultados de las variables de eficacia y seguridad consideradas, y conclusiones de los autores.

Siempre que fue posible, se revisaron los resultados globales descritos por los autores, comparándolos con los resultados calculados a partir de los datos desglosados por paciente. En caso de discrepancia, se presentaron los resultados calculados a partir de los datos individuales.

Todos los datos extraídos fueron revisados por dos investigadores de manera independiente.

Con estos datos se construyeron tablas de evidencia, donde quedaron recogidas las principales características y resultados de los estudios seleccionados. Dichas tablas de evidencia pueden consultarse en el Anexo VI.

Posteriormente, se realizó una síntesis cualitativa de los datos, exponiéndose los resultados de los diferentes estudios para cada una de las variables preestablecidas en los criterios de inclusión.

Resultados

Como resultado de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad se localizaron un total de 325 referencias (41 en MEDLINE, 170 en EMBASE, 3 en la WOK, 10 en la *Cochrane Library*; 36 en el CRD, 28 en el IBECS y 37 en ECRI), 35 de las cuales fueron excluidas por encontrarse duplicadas. Tras la eliminación de los duplicados, el número final de referencias cribadas fue de 290. Una primera lectura por título y resumen permitió descartar 264 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para la revisión sistemática. Tras el cribado inicial, se identificaron 26 documentos potencialmente elegibles, que fueron revisados posteriormente a texto completo. Finalmente, se seleccionaron 11 de estos 26 documentos^{22–32}. Los motivos de exclusión de los documentos restantes se detallan en el anexo VII.

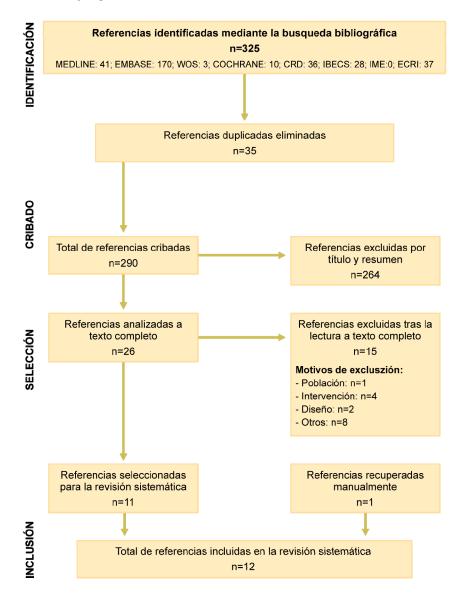
Mediante la revisión de la bibliografía de los documentos seleccionados se identificó un artículo adicional que, al igual que los anteriores, también reunía los criterios de inclusión preestablecidos³³.

El número final de documentos incluidos en la revisión sistemática fue de 12 (2 de ellos correspondientes a un mismo estudio).

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que resume el proceso de selección de documentos.

En la búsqueda bibliográfica sobre aspectos de eficiencia económica se localizaron un total de 28 referencias [(17 en WOK, 7 en EMBASE, 6 en MEDLINE, y 1 en el CEA *Registry*), encontrándose tres referencias duplicadas]. Una vez analizadas por título y resumen, no pudo incluirse ninguna de ellas por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Los motivos detallados de su exclusión se describen en Anexo VII.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de documentos para la revisión de eficacia y seguridad



Descripción de los estudios incluidos

El conjunto de estudios incluidos en la revisión sistemática estuvo constituido por un informe de evaluación de tecnologías sanitarias²², un ECA^{24,25}, y 9 series de casos^{23,26-33}. A continuación se describen sus principales características.

Fuentes secundarias

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias²²

Se trata de un informe breve, elaborado por la Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo en respuesta a una consulta específica. El informe tenía como objetivo general evaluar la utilidad clínica del PRP en el tratamiento de la patología musculoesquelética. Entre sus objetivos específicos se incluía evaluar la eficacia y seguridad del PRP en el manejo de las fracturas no consolidadas y en la cirugía ortopédica. Otro de sus objetivos específicos fue evaluar la relación de coste-efectividad de esta modalidad de tratamiento en la patología musculoesquelética. Para ello, los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura publicada hasta junio de 2011.

Para la selección de estudios se establecieron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Revisiones sistemáticas, metanálisis, ECA y estudios observacionales, realizados en pacientes adultos con patología musculoesquelética (tendinopatías, lesiones de ligamentos, lesiones musculares, lesiones articulares, patología de la columna, fracturas no consolidadas y cirugía ortopédica), que evaluaran la eficacia (en términos de dolor, recuperación funcional o tiempo de recuperación) y/o la seguridad (efectos adversos) del PRP (administrado mediante inyecciones, o en forma de matriz de fibrina), frente a cualquier tipo de alternativa terapéutica, frente a placebo, o incluso en ausencia de comparador.

Criterios de exclusión

Publicaciones duplicadas, estudios de laboratorio y estudios realizados en animales, estudios que no informasen de resultados clínicos (presentando únicamente resultados histológicos y de pruebas de imagen), informes de un solo caso, estudios con un número de pacientes inferior a 20, estudios en los que se utilizara la sangre autóloga (sin separación de sus componentes) como fuente de factores de crecimiento, y estudios en los que el PRP se combinase con otros tipos celulares (p. ej. células de la médula ósea).

El informe incluyó una lectura crítica de los documentos seleccionados, clasificando la calidad de la evidencia disponible en función del riesgo de sesgo. Finalmente, los autores realizaron una síntesis cualitativa de los resultados extraídos a partir de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Estudios primarios

FCA^{24,25}

Calori *et al.* llevaron a cabo un ensayo clínico en fase III, prospectivo aleatorizado, que tenía como objetivo comparar la eficacia de la proteína morfogenética ósea 7 de origen recombinante (PMO-7rh) y del PRP en el tratamiento de diferentes patologías: pseudoartrosis de huesos largos, defectos óseos de tamaño crítico, cirugía reconstructiva de cadera, y lesiones osteocondrales. Los documentos incluidos en la presente revisión sistemática se centran en la población de pacientes con pseudoartrosis de huesos largos.

A priori, el estudio no cumplía estrictamente los criterios de inclusión establecidos en la revisión sistemática, debido a que se utilizó un comparador diferente a placebo o terapia convencional (PMO-7rh). No obstante, en la búsqueda bibliográfica no se localizaron otros estudios controlados que evaluaran la eficacia y/o seguridad del PRP en pacientes con pseudoartrosis, y la evidencia disponible se limitó a series de casos^{23,26-33} con un número de pacientes (6 a 32) muy inferior al número de pacientes pertenecientes al brazo PRP del estudio de Calori *et al.*²⁴ (60). Por este motivo, y con el objeto de contar con la mejor evidencia disponible, se decidió hacer una salvedad e incluir los resultados del estudio de Calori *et al.*²⁴ en la revisión sistemática; aunque sólo aquellos resultados procedentes del grupo tratado con PRP (sin entrar a valorar su eficacia comparada frente a la PMO-7rh, fuera del alcance de este informe).

En la Tabla 2 se resumen las principales características del estudio.

Series de casos

En total se seleccionaron 9 series de casos, publicadas entre los años 2002 y 2011. En su mayoría de procedencia europea^{23,27-32}, con la excepción de dos estudios: uno llevado a cabo en EE.UU.³³, y otro de origen asiático²⁶. Cinco de las series se desarrollaron de forma prospectiva^{23,26-29}, y en 3 de ellas se realizó un análisis retrospectivo³¹⁻³³. No fue posible identificar la temporalidad de la serie restante³⁰, debido a que no se encontraba detallado en la publicación. Únicamente se identificaron dos estudios multicéntricos^{27,31}, aunque en algunos casos no se hizo explícito si los pacientes incluidos pertenecían a uno o varios centros^{26,32,33}. Por lo general, el objetivo de los estudios fue describir los

resultados obtenidos con el uso del PRP (asociado a distintas cointervenciones, o aplicado de forma aislada) en el tratamiento de pacientes con pseudoartrosis. Adicionalmente, una de las series proporcionó un análisis comparativo frente a los resultados obtenidos en un grupo control histórico (tratado sin PRP)²⁹. En otro de los estudios se analizó además la influencia de diferentes factores sobre el éxito o fracaso del tratamiento²³.

En la Tabla 2 se resumen las principales características de los estudios primarios, en relación con su diseño, el número de pacientes incluidos, los criterios de inclusión y exclusión establecidos, la intervención utilizada, las variables de resultado consideradas, el tiempo de seguimiento, y el tipo de análisis realizado.

Autor/año Diseño Calori, ECA, fase III. Caori, ECA, fase III.	Diseño ECA, fase III.	n 120 pacientes (60 en el grupo PRP).	Criterios inclusión Pseudoartrosis atrófica postraumática,	Criterios exclusión Inmadurez esqueleto. Infección	Intervención PRP (vs. PMO-7rh) + injerto óseo de naturaleza no	Variables analizadas Consolidación clínica. Consolidación	Tiempo de seguimiento Media (rango): 12,4 (9 a 25) meses.	Tipo de análisis
			29 meses, sin signos de curación en últimos 3 meses, no tratable únicamente mediante	sistémica o pseudoartosis séptica. Insuficiente piel para cubrir sitio de fractura. Insuficiente	autóloga +/- revisión del método de fijación.	radiológica Tiempo hasta consolidación. Dolor. Necesidad de reintervención. Eventos adversos.	El período establecido para determinar la consolidación fue a los 9 meses tras el alta hospitalaria.	
			revision del método de fijación.	vascularizacion en sitio de pseudoartrosis. Fracturas patológicas. Enfermedades				
				autoinmunes o neoplásicas activas. Tratamiento previo con factores de				
				crecimiento. Necesidad imprescindible de autoinjerto óseo.				

Autor/año	Autor/año Diseño	Criterios Continuaciony Criterios Criterio	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Intervención	Variables analizadas	Tiempo de seguimiento	Tipo de análisis
Bielecki, 2008 ²³	Serie de casos, prospediva, unicéntrica.	32 pacientes: Consolidación retardada: 12 Pseudoartrosis: 20¹ Pérdidas: 5 (2 en el grupo pseudoartrosis)‡	Grupo pseudoartrosis: Pseudoartrosis: > 6 meses > 0 ditema intervención, sin progresos en últimos 4 meses. Buen estado general. Visitas regulares.	Fracturas abiertas. Diabetes. Recuento de plaquetas > 60 años Fármacos que afectan a la función plaquetaria.	Inyección percutánea de gel autólogo rico en plaquetas y leucocitos.	Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación. Densidad mineral ósea. Eventos adversos.	5,6 meses (24 semanas). Hasta 9,8 meses (42 semanas) en caso de no cobservarse consolidación.	Descriptivo. Análisis de la influencia de diferentes diferentes recorres sobre resultados del tratamiento.
Chiang, 2007⁵⁵	Serie de casos, prospectiva ^{§.}	12 pacientes: 7 con pseudoartrosis séptica* y 5 con pseudoartrosis aséptica.	Pseudoartrosis atrófica de huesos largos en extremidades inferiores, defecto óseo ≤2,5 cm, múltiples intervenciones previas, refractaria a ≥1 autoinjerto (≥2 si pseudoartrosis séptica), ≥6 meses desde último autoinjerto.	U	Autoinjerto enriquecido con gel de plaquetas autólogo +/- retirada de implantes previos, desbridamiento, reconstrucción del tejido blando, fijadores internos o externos (en función de las necesidades individuales).	Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación Densidad mineral ósea. Calidad de vida (SF-36).	Mediana (rango) en pacientes con pseudoartrosis aséptica: 33 (27 a 40) meses*.	Descriptivo. Análisis pre/post- intervención para detectar cambios en DMO y puntuaciones del cuestionario SF-36 (t de Student).

Tabla 2. C	aracterísticas c	Tabla 2. Características de los estudios primarios (continuación)	imarios (continu	ıación)				
Autor/año	Diseño	u	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Intervención	Variables analizadas	Tiempo de seguimiento	Tipo de análisis
Galasso, 2008 ²⁷	Serie de casos, prospectiva, multicéntrica.	22 pacientes	Pseudoartrosis atrófica de huesos largos (fractura que no muestra consolidación radiológica en 6 meses).	<18 años. Infección. Pseudoartrosis hipertrófica. Defecto óseo de gran tamaño. Recuento de plaquetas <100.000 cél./ml.	Retirada de implantes metálicos previos + decorticación de extremos óseos + escariado del canal + enclavado intramedular expandible autobloqueante + PRP gel.	Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación. Capacidad funcional. Eventos adversos.	13 meses	Descriptivo
Hakimi, 2011 ²⁸	Serie de casos prospectiva, unicéntrica.	17 pacientes	>18 años Pseudoartosis atrófica persistente de huesos largos, fracaso a ≥1 autoinjerto esponjoso, ≥6 meses desde intervención.	Pseudoartrosis séptica. Fracturas patológicas.	PRP + autoinjerto Consolidacio de cresta iliaca +/- radiológica. Fijación. Tiempo hasi consolidació	Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación.	sessew 6	Descriptivo

Tabla 2. Ca	Tabla 2. Características d	de los estudios primarios (continuación)	imarios (continu	ıación)				
Autor/año	Diseño	С	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Intervención	Variables analizadas	Tiempo de seguimiento	Tipo de análisis
Mariconda, 2008 ²⁸	Serie de casos, prospectiva, unicentrica, con grupo con grupo control histórico.	20 pacientes (+ 20 pacientes en el grupo control histórico).	Pseudoartrosis atrófica, aséptica, de huesos largos, elegible para tratamiento mediante fijación externa. Pseudoartrosis: fractura que tras 2 8 meses no muestra formación de callo óseo en proyecciones radiológicas lateral y frontal.	Fractura abierta inicial. Pseudoartrosis hipertrófica. Fractura patológica. Pseudoartrosis sefetica. Pseudoartrosis muy desplazada. Con brecha interfragmentaria o interfragmentaria o previa. Figación interna previa. Figación interna previa. Figación del hemograma. Outminderapia o cradioterapia. Tratamiento crónico con esteroides.	Realineación y estabilización mediante fijador externo unilateral + inyección percutánea de gel rico en plaquetas.	Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación.	o meses	Comparación de resultados grupo PRP vs. grupo control histórico (test de la t de Student (variables continuas) y Chi-cuadrado (variables dicotómicas)].
Reichert, 2006 ³⁰	Serie de casos, unicéntrica**.	10 pacientes	Pseudoartrosis diafisaria de huesos largos, de extremidades superiores.	Ш Z	Decorticación + osteosintesis estable con aporte de autoinjerto procedente de cresta iliaca + concentrado autólogo de plaquetas.	Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación. Evaluación clínica.	12 meses	Descriptivo

Tabla 2. Cย	Tabla 2. Características d	de los estudios primarios (continuación)	marios (continu	ıación)				
Autor/año	Diseño	u	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Intervención	Variables analizadas	Tiempo de seguimiento	Tipo de análisis
Sánchez, 2009 ³¹	Serie de casos retrospectiva, multicéntrica.	16 pseudoartrosis	Pseudoartrosis no hipertráfica de huesos largos (según clasificación de Weber-Cech) ³⁴ : ausencia de consolidación radiológica o formación de hueso perióstico + extremos sesos de apariencia atrófica u oligotrófica u oligotrófica u oligotrófica u oligotrófica u oligotrófica u oligotrófica capariencia de un espacio entre los bordes fracturarios con adelgazamiento de los extremos secos.	Pseudoartrosis hipertrófica. Fracturas en huesos cortos. Tratamiento anticoagulante oral.	Dos tipos de intervención: preparado rico en factores de crecimiento + procedimiento + quirúrgico (retirada implantes previos, estabilización, injerto óseo), o inyección percutánea de preparado rico en factores de crecimiento (sin cirugía).	Consolidación radiológica. Consolidación clínica. Eventos adversos.	Media (rango): 15.3 (12 a 48) meses.	Descriptivo

Tabla 2. C	aracterísticas (Tabla 2. Características de los estudios primarios (continuación)	imarios (continu	ación)				
Autor/Año	Diseño	C	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Intervención	Variables analizadas	Tiempo de seguimiento	Tipo de análisis
Vicario Espinosa, 2006 ⁸²	Serie de casos, retrospectiva [§] .	21 pacientes (todos con pseudoartrosis).	<55 años. Pseudoartrosis/ consolidación retardada asépticas. Pseudoartrosis: fractura que no ha consolidado en 9 meses, y sin signos de progresión hacia la consolidación en los últimos 3 meses.	ш Z	Estabilización (según necesidades individuales) + PRP mezclado con injerto óseo (fragmentos de hueso autólogo de cresta ilíaca en la mayoría de los casos).	Consolidación (clínica y radiológica). Tiempo hasta consolidación. Dolor. Complicaciones (postoperatorio inmediato).	≥12 meses	Descriptivo
Watson, 2002 ³³	Serie de casos, retrospectiva. §	6 pacientes: 5 con pseudoartrosis aséptica y 1 con pseudoartrosis séptica*.	Pseudoartrosis recalcitrante de huesos largos ^{††} .	쁘	Retirada fijación previa, decorticación, aporte de injerto (matriz ósea desmineralizada + concentrado de plaquetas), estabilización.	Consolidación clínica. Consolidación radiológica. Tiempo hasta consolidación. Eventos adversos.	Variable. Mediana (rango): 16 (12 a 20) meses.	Descriptivo

Tabla 2. Características de los estudios primarios (continuación)

Abreviaturas: DMO: densidad mineral ósea; ECA: ensayo controlado aleatorizado; FDA: Food and Drug Administration; n: número de pacientes; NC: no considerado; NE: no especificados; PMO-7th: Proteína morfogenética ósea-7 recombinante humana; PRP: plasma rico en plaquetas; SF-36; Short Form Health Survey (36 frems)

El análisis realizado por Calori et al, no se ha tenido en cuenta para la elaboración del informe (sólo se han considerado los resultados del grupo PRP)

Para la elaboración de este informe únicamente se tuvieron en cuenta los resultados del grupo de pacientes con pseudoartrosis, excluyéndose a su vez los resultados correspondientes a 3 pacientes que presentaron pseudoartrosis séptica.

correspondentes a o pacientes que presentation poeudoanos septica. Pacientes que faltaron a más de 1 visita de seguimiento.

Para la elaboración de este informe no se tuvieron en cuenta los resultados de los pacientes con pseudoartrosis séptica. Los autores no especificaron si se trataba de un estudio unicéntrico o multicéntrico.

No queda claro si al hablar de "tiempo de seguimiento" los autores se referían al tiempo transcurrido desde que se originó la fractura hasta la evaluación final; o por r contrario se referían al tiempo transcurrido desde que se aplicó el tratamiento evaluado.

ō

** Los autores no especificaron si se trataba de un estudio con diseño prospectivo o retrospectivo.

¹ A pesar de ello, se incluyeron dos pacientes que no habían sido reintervenidos tras el manejo inicial de la fractura.

Características de la población incluida en los estudios primarios

Los estudios seleccionados incluyeron pacientes con edades comprendidas entre los 19 y 86 años. La media (o mediana) de edad en los estudios osciló entre los 34 años del estudio de Mariconda *et al.*²⁹ y los 67 años de la serie publicada por Watson³³. El número de hombres incluidos fue superior al de mujeres en todos los casos, oscilando el porcentaje de hombres entre un 53,3 %, en el caso del estudio de Sánchez *et al.*³¹, y un 90,5 %, en la serie de Vicario Espinosa *et al.*³².

El tipo de pseudoartrosis más frecuente entre los pacientes fue la atrófica. De hecho, seis de los diez estudios considerados incluyeron exclusivamente pacientes con pseudoartrosis atrófica^{24-29,33}. En la mayoría de los estudios se trataron pseudoartrosis localizadas tanto a nivel de las extremidades superiores, como inferiores, siendo la tibia el hueso más frecuentemente afectado.

La mediana de tiempo transcurrido desde la fractura inicial osciló entre los 8 meses correspondientes al estudio de Vicario Espinosa *et al.* ³² y los 24 meses descritos por Chiang *et al.* ²⁶. La mayoría de los estudios incluyeron pacientes con pseudoartrosis persistente, refractaria a uno o varios procedimientos quirúrgicos previos^{23,24,26,28,31-33}. Todos los pacientes incluidos en los estudios de Chiang *et al.* ²⁶ y Hakimi *et al.* ²⁸ habían fracasado al menos a un intento de autoinjerto previo. Asimismo, en el estudio desarrollado por Calori *et al.* ²⁴, y en la serie de Watson³³, también se incluyeron varios pacientes que habían fracasado al tratamiento previo con injerto de hueso autólogo.

La mayoría de los estudios describieron la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de pseudoartrosis en algunos de sus pacientes^{23,24,26,28,29,31-33}. Los factores de riesgo presentados con mayor frecuencia fueron el tabaquismo, la diabetes, y la existencia de fractura abierta inicial.

En tres de las series de casos seleccionadas se incluyeron algunos pacientes con pseudoartrosis séptica entre la población total de estudio^{23,26,33}. No obstante, las características de estos pacientes han sido excluidas del análisis, por encontrarse fuera del alcance de este informe.

En la Tabla 3 se resumen las principales características basales de la población incluida en los estudios primarios.

Intervención realizada

El PRP fue administrado como tratamiento adyuvante al procedimiento quirúrgico indicado en la mayoría de los estudios; excepto en la serie publicada por Bielecki *et al.*²³, donde se administró como tratamiento único (sin cirugía asociada), mediante inyección percutánea de gel rico en plaquetas y leucocitos guiada por fluoroscopia, en dosis única. Adicionalmente, algunos pacientes incluidos en el estudio de Sánchez *et al.*³¹ también fueron tratados mediante esta técnica, pero esta vez la pauta utilizada fue de una inyección en semanas alternas, durante 6 semanas (administrando 3 inyecciones en total).

Las co-intervenciones llevadas a cabo en aquellos estudios en los que el PRP se administró asociado al procedimiento quirúrgico fueron muy variables. En el estudio de Mariconda *et al.*²⁹ el PRP se combinó con un método de fijación externa; mientras que Galasso *et al.*²⁷ asociaron la aplicación del PRP con un método de fijación interna. En el resto de estudios^{24,26,28,30-33}, además de la revisión del método de fijación (en los casos necesarios), se realizó el aporte de injerto óseo enriquecido con PRP. En 4 de los 7 estudios que utilizaron el PRP combinado con injerto óseo, el injerto fue obtenido de hueso autólogo de cresta ilíaca^{26,28,30,32}. En los tres estudios restantes se utilizó un injerto de naturaleza no autóloga^{24,31,33}.

En la Tabla 4 se recoge una descripción detallada de la intervención llevada a cabo en cada uno de los estudios, utilizando la terminología empleada por los correspondientes autores.

Además de las diferencias encontradas en las co-intervenciones llevadas a cabo, también se observó una gran variabilidad entre los estudios respecto al método de preparación del PRP.

En la Tabla 5 se describe el método utilizado en los diferentes estudios para la obtención del PRP.

	Factores de riesgo, n (%)	Consumo de nicotina: 17 (28,3 %); fractura abierta inicial: 5 (0,8 %).	Infección previa (no actual): 1 (5,9 %).
	Duración de la pseudoartrosis	Mediana ± DE: 19,2 ± 2,86 meses.	Tiempo desde última intervención: mediana (rango): 10,5 (7 a 14) meses.
	Autoinjerto previo	N ° pacientes (%): 21 (35 %).	
	Cirugías previas	Mediana (rango): 2 (1-5).	Mediana (rango): 0 (0 a 3).
narios	Tratamiento inicial		Variable: fresado + enclavado, cirugía abierta con auto/alo- injerto, inyección percutánea de aspirado de médula ósea, dinamización clavo, combinación de varias técnicas.
tudios prin	Tiempo desde la fractura	·	Mediana (rango): 13 (6 a 35) meses.
luida en los es	Hueso / localización	Hueso afectado, n (%): itbia: 19 (31,7 %); húmero: 16 (26,7 %); radio: 9 (15 %); cúbito: 8 (13,3 %); fémur: 8 (13,3 %).	Hueso afectado, n (%): tibia: 9 (52,9 %); húmero: 3 (17,6 %); radio: 2 (11,8 %); fémur: 1 (5,9 %); peroné: 1 (5,9 %); clavícula: 1 (5,9 %).
la población inc	Tipo de pseudoartrosis, n (%)	Atrófica: 60 (100 %).	Hipertrófica: 5 (29,4 %); oligotrófica: 8 (47,1 %); atrófica: 4 (23,5 %).
Tabla 3. Características basales de la población incluida en los estudios primarios	Sexo, n (%)	Hombres: 35 (58,3 %).	Hombres: 14 (82,4 %).
	Edad	Mediana (rango): 41 (21 a 62) años.	Mediana (rango): 39 (19 a 60) años.
Tabla 3. Carac	Autor/año (nT/nA)	Calori, 2008 ²⁴ (120/60)*	Bielecki, 2008 ²³ (32/17) [†]

Tabla 3. Características basales de la población incluida en los estudios primarios (continuación)	cterísticas b	oasales de k	a población inc	luida en los est	tudios prim	arios (contir	nación)			
Autor/Año (nT/nA)	Edad	Sexo, n (%)	Tipo de pseudoartrosis, n (%)	Hueso / localización	Tiempo desde la fractura	Tratamiento inicial	Cirugías previas	Autoinjerto previo	Duración de la pseudoartrosis	Factores de riesgo, n (%)
Chiang, 2007 ²⁶	Mediana (rango): 60	Hombres: 3 (60 %).	Atrófica: 5 (100 %).	Hueso afectado, n(%): fémur: 3	Mediana (rango): 24	,	Mediana (rango): 2	N.º pacientes, n (%): 5	Tiempo desde el último	Fractura abierta: 1
(12/5) #	años.			tibia: 2 (40 %).	meses.		7) (0)	N.º injertos	mediana (rango): 8	diabetes: 2 (40 %);
								previos: media	(7 a 12) meses.	tabaquismo: 3 (60 %).
								(rango): 1 (1 a 1).		,
Galasso,	Media	Hombres:	Atrófica: 22	Hueso afectado,	,	Variable:	,			,
2008²7	(rango): 39 (20 a 56)	13 (59 %).	(100 %).	n (%): tibia: 11		conservador,				
(22/22)	años.			(36,4 %);		externa,				
				húmero: 3 (13.6 %)		reducción ahierta +				
				.(6, 0, 0, 1)		fijación				
				Localización		interna.				
				n (%): diáfisis: 22 (100 %)						
				22 (100 va).						

(>20 cigarillos/ comorbilidad Factores de metabolismo Tabaquismo (41,2 %); diabetes: 3 tabaquismo: diabetes + 3 (17,6 %). due puede riesgo, de tabaco: % u (17,6 %); Consumo 6 (30 %); afectar al ; % día): 7 2 (10 \$ óseo: media (rango): 9 Duración de la pseudoartrosis desde el último (6 a 14) meses. 311 ± 79 días Media ± DE: transcurrido autoinjerto, $(10,4 \pm 2,6)$ Tiempo meses). N.º pacientes, (n %): 17 (100 %). N.º de injertos Autoinjerto previo (rango): 1 (1 a 1). previos, media 1ª autoinjerto. (rango): 2 fractura + Cirugías previas Tabla 3. Características basales de la población incluida en los estudios primarios (continuación) (2 a 2). Cirugía Media inicial clavo femoral Tratamiento intramedular dinámica de intramedular compresión largo, clavo con fresado tras fijación estabilidad inicial proximal placa de Variable: placa de contacto fresado, angular, con/sin externa, mínimo. clavo (rango): 17 Tiempo desde la fractura (15 a 23) Media meses. Hueso afectado, (23,5 %); fémur: (60 %); húmero: 6 (30 %); hueso Hueso afectado, n (%): tibia: 10 localización n(%): tibia: 12 del antebrazo: n(%): diáfisis: 20 (100 %). -ocalización, Hueso/ (58,8 %); húmero: 4 2 (11,8 %); cúbito: 1 2 (10 %). (2,9 %). pseudoartrosis, n Tipo de Atrófica: 20 (100 %). Atrófica: 17 8 (100 %). Hombres: 12 (60 %). Hombres: 10 (58,8 %). Sexo, n (%) (rango): 42 (23 a 70) DE: 34 ± 13,2 años Edad Media ± Mediana años. Autor/Año (nT/nA) Mariconda, 2008²⁹ Hakimi, (17/17)(20/20)201128

Tabla 3. Características	terísticas k	oasales de l	basales de la población incluida en los estudios primarios (continuación)	luida en los est	tudios prim	arios (contin	nación)			
Autor/Año (nT/nA)	Edad	Sexo, n (%)	Tipo de pseudoartrosis, n (%)	Hueso / localización	Tiempo desde la fractura	Tratamiento Cirugías inicial previas	Cirugías previas	Autoinjerto previo	Duración de la pseudoartrosis	Factores de riesgo, n (%)
Reichert, 2006³⁰	Rango: 23 a 57	Hombres: 7 (70 %).	Oligotrófica: 10 Hueso afectado, Rango: (100 %). n (%): huesos 7 a 24 de las meses	Hueso afectado, n (%): huesos	Rango: 7 a 24 meses		,	,	•	•
(10/10)	j 2			extremidades superiores: 10 (100 %).						
				Diáfisis, n (%): 10 (100 %).						

abierta inicial: de drogas: 1 (6,7 %). Factores de neurológica: 1 (6,7 %); lesión de Factores de riesgo a nivel riesgo a nivel tabaquismo: 11 (68,8 %). Factores de desplazada: local, n (%): 4 (26,7 %); 2 (13,3 %); 4 (26,7 %); 2 (13,3 %); riesgo, 3 (20 %); lesión trituración % _ sistémico, 1 (6,7 %); consumo necrótico: diabetes: blandos: fractura tejidos fractura tejido (rango): 18 (9 a 46) meses. Duración de la pseudoartrosis Mediana Autoinjerto previo (rango): 2 (1 a 5). Cirugías previas Tabla 3. Características basales de la población incluida en los estudios primarios (continuación) Mediana (placa, clavo Tratamiento intramedular Método de inicial variable flexible, fijación fijación previo: externa) varilla Tiempo desde la fractura (50 %); tibia: 4 (25 %); húmero: 4 (25 %). Hueso afectado, supracondíleas: n (%): fémur: 8 localización diafisarias: 12 -ocalización, Hueso/ 4 (25 %). (75 %); n (%): pseudoartrosis, n No hipertrófica: 16 (100 %). Tipo de 8 8 (53,3 %). Hombres: Sexo, n (%) (rango): 46 (21 a 73) años. Edad Mediana oseudoartrosis) oseudoartrosis) Autor/Año (nT/nA) Sánchez, 2009³¹ 15 (16 15 (16

Tabla 3. Características		asales de la	a población inc	basales de la población incluida en los estudios primarios (continuación)	tudios prim	iarios (contir	ıuación)			
Autor/Año (nT/nA)	Edad	Sexo, n (%)	Tipo de pseudoartrosis, n (%)	Hueso / localización	Tiempo desde la fractura	Tratamiento inicial	Cirugías previas	Autoinjerto previo	Duración de la pseudoartrosis	Factores de riesgo, n (%)
Vicario Espinosa, 2006 [∞]	Media (rango): 36 (23 a 54) años.	Hombres: 19 (90,5 %).	Atróficas: 19 (90,5 %); hipertróficas: 2 (9,5 %).	Hueso afectado, Mediana n (%): tibia: 15 (rango): 8 (71,4 %); fémur: (3 a 42) 5 (23,8 %); meses.	Mediana (rango): 8 (3 a 42) meses.	Variable: clavo intramedular fresado / no	Reinterven- ciones previas (tras el		-	Fractura abierta inicial: 11 (52,4 %).
21/21				húmero: 1 (4,8 %). Localización, n (%): diáfisis: 21(100 %).		fresado, fijador externo, reducción abierta y fijación interna, tratamiento ortopédico).	tratamiento inicial): mediana (rango): 2 (0 a 6).			
Watson, 2002 ³³ 6/5 [‡]	Mediana (rango): 67 (25 a 82) años.	Hombres: 3 (60 %).	Atrófica: 5 (100 %).	Hueso afectado, Mediana n (%): fémur: 2 (rango):11 (40 %); húmero: (14 a 28) 2 (40 %); tibia: meses.	Mediana (rango):15 (14 a 28) meses.		Cirugías tras el tratamiento inicial:	Pacientes, n (%): 3 (60 %). Injertos	1	Diabetes + tabaquismo: 1 (20 %); quimioterapia
				1 (20 %).			media	previos:		-radioterapia:

Abreviaturas: DE: desviación estándar; nA: número de pacientes analizados (considerados para la elaboración de este informe); nT: número total de pacientes incluidos en el estudio.

aterosclerosis: -radioterapia: 1 (20 %); 1 (20 %).

(rango): 1 (0

media

(rango): 1 (0 a 2). media

Los pacientes con consolidación retardada son excluidos del análisis; únicamente se presentan las características basales del grupo de pacientes con pseudoartrosis, Los pacientes asignados al grupo PMO-7th son excluidos del análisis, únicamente se presentan las características basales de los pacientes asignados al grupo PRP. y dentro de este grupo, sólo las características de los pacientes con pseudoartrosis aséptica.

	PRP aislado	n los estudios primarios
Autor/año	(inyección percutánea)	PRP asociado al procedimiento quirúrgico
Calori, 2008 ²⁴	-	PRP + injerto óseo de naturaleza no autóloga [aloinjerto, xenoinjerto, o sustituto óseo de material sintético (hidroxiapatita), a criterio del cirujano] + revisión del
Calori, 2006 ²⁵		método de fijación (en caso necesario).
Bielecki, 2008 ²³	Inyección percutánea de gel autólogo rico en plaquetas y leucocitos guiada por fluoroscopia (dosis única).	-
Chiang, 2007 ²⁶	-	Autoinjerto enriquecido con gel de plaquetas autólogo y, en función de las necesidades individuales, retirada de implantes previos, desbridamiento, reconstrucción del tejido blando, fijación interna o externa. Para defectos óseos pequeños: autoinjerto esponjoso de cresta ilíaca anterior o posterior (en función de la disponibilidad tras procedimientos previos). Para defectos óseos de mayor tamaño: autoinjerto esponjoso + aloinjerto o sustituto óseo sintético (sulfato cálcico de grado médico).
Galasso, 2008 ²⁷	-	Retirada de implantes metálicos previos (en caso de estar presentes), decorticación de los extremos óseos, escariado del canal, enclavado intramedular expandible autobloqueante y aplicación de PRP gel .
Hakimi, 2011 ²⁸	-	PRP + autoinjerto procedente de cresta ilíaca (+ fijación mediante placa con estabilidad angular en 2 casos).
Mariconda, 2008 ²⁹	-	Realineación y estabilización mediante la aplicación percutánea de un fijador externo unilateral + gel de plaquetas autólogo (preparado con anterioridad y descongelado previamente a la cirugía), aplicado en el espacio interfragmentario mediante inyección percutánea guiada por fluoroscopia.
Reichert, 2006 ³⁰	-	Decorticación, osteosíntesis estable con aporte de autoinjerto de hueso esponjoso procedente de la cresta ilíaca + concentrado autólogo de plaquetas.

Autor/año	PRP aislado (inyección percutánea)	PRP asociado al procedimiento quirúrgico
Sánchez, 2009 ^{**31}	Inyección percutánea de PRFC cada 2 semanas (3 inyecciones en total), guiada por técnicas de imagen (cirugía ambulatoria, con anestesia). 1°) Inserción de un trocar hasta el hueso, practicando varias perforaciones pequeñas. 2°) Inyección de PRFC activado, en estado líquido, en sitio de fractura y alrededor de extremos óseos. Abordaje inicial en 3/15 pacientes. También utilizado en 2 pacientes que presentaron consolidación retardada tras el abordaje quirúrgico.	Retirada de implantes previos, fijación mecánica (clavo intramedular / placa condilar), aporte de injerto óseo combinado con PRFC [aloinjerto de hueso esponjoso morselizado (en la mayoría de los casos) / autoinjerto (en 2 casos)], y aplicación de una membrana de fibrina sobre la superficie ósea. Abordaje inicial en 12/15 pacientes (13/16 pseudoartrosis). También utilizado en 1 paciente que no respondió favorablemente al tratamiento mediante inyección percutánea aislada de PRFC.
Vicario Espinosa, 2006 ³²	-	Estabilización (reemplazo del sistema de osteosíntesis por un clavo intramedular fresado / mantenimiento de la ostesíntesis previa / reducción abierta y fijación interna / fijador externo) + aporte de injerto [PRP + fragmentos de hueso esponjoso autólogo de cresta ilíaca (en la mayoría de los casos) / PRP + fragmentos de hueso esponjoso autólogo + gránulos de fosfato tricálcico (1 caso) / PRP + injerto de peroné vascularizado (1 caso) / PRP sin injerto (1 caso)].
Watson, 2002 ³³	-	Retirada del método de fijación previo, decorticación, aporte de injerto (matriz ósea desmineralizada + concentrado de plaquetas autólogo), sellado del injerto (pulverización de una segunda alícuota de concentrado de plaquetas y trombina), y estabilización posterior.

Abreviaturas: PRFC: preparado rico en factores de crecimiento; PRP: plasma rico en plaquetas.

^{*} En el estudio de Sánchez et al. se llevaron a cabo dos modalidades de tratamiento: PRP asociado al procedimiento quirúrgico (n=12 + 1), y PRP en inyección percutánea, sin cirugía (n=3 + 2).

Tabla 5. Método de preparación y aplicación del PRP	Calori 2008 ³⁴ Calori 2006 ⁸³	Dispositivo NE utilizado	Sangre (en funcion del volum de PRP deseado)	Anticoa-gulante ACD (0,16 de se	Centri-fugación Doble (14 min.) Según método descrito Marx et é
preparac	nri 324 nri 325		54 ó 108 ml (en función del volumen de PRP deseado).	ACD (0,163 ml/ml de sangre).	Doble (14 min x 2) Según método descrito por Marx et al. ³⁵
sión y aplica	Bielecki 2008 ²³	GPS®1 Platelet Concentratio n System (Biomet Biologics).	108 ml (en 2 jeringas de 60 ml, 54 ml por jeringa).	Citrato de sodio (12 ml, 6 ml por jeringa).	3.200 rpm, 12 min.
ción del PRP	Chiang 2007 ²⁶	SmartPReP® Platelet Concentrate System (Harvest Autologous Hemobiologics).	45-55 ml sangre.	ACD-A	18: 3.650 rpm (para separar los glóbulos rojos). 28: 3.000 rpm (para separar el PRP del PPP).
	Galasso 2008≅	Ш	55 ml	Ш	UZ
	Hakimi 2011 ²⁸	GPS® II Platelet Concentratio n System (Biomet Biologics), kit doble.	120 ml (2 jeringas de 60 ml).	Citrato (6 ml por jeringa).	3.200 rpm, 15 min.
	Mariconda 2008 ²²	B Z	75 ml	ACD	1ª: 1.200 g, 15 min (para separar los glóbulos rojos). 2ª: 1.800 g, 10 min (para separar el
	Reichert 2006³°	Ш	Ш	W Z	ш Z
	Sánchez 2009³¹	BTI System (BTI Biotechnology Institute, Vitoria, España).	65 ml (tubos de 9 ml).	Cirrato sódico 3,8 %	640 g, 8 min, Tamb.
	Vicario Espinosa 2006 ³²	GPS® Platelet Concentrati on System (Biomet Biologics),	55-110 ml	Citrato	3.200 rpm, 12 min.
	Watson 2002 ³³	Symphony® Platelet Concentrate System (DePuy Orthopaedics, Johnson & Johnson).	55 ml	EN E	Ш Z

Tabla 5. Métod	o de prepara	ción y aplica	Tabla 5. Método de preparación y aplicación del PRP (continuación)	ontinuació	(uç					
	Calori, 2008 ²⁴ Calori, 2006 ²⁸	Bielecki, 2008²³	Chiang, 2007²⁵	Galasso, 2008≅	Hakimi, 2011 ²⁸	Mariconda, 2008 [∞]	Reichert, 2006 ³⁰	Sánchez, 2009 ³¹	Vicario Espinosa, 2006 ³²	Watson, 2002 ³³
Leucocitos	EN NE	Contiene leucocitos.	Ш	Contiene leucocitos.	N N	핑	ШZ	No contiene.	EN S	E N
Uso PPP	비 본	Ш Z	El PPP activado es pulverizado sobre el tejido blando y la herida quirúrgica.	Ш Z	Como adhesivo de fibrina, para mantener unidos los fragmentos de hueso autólogo.	Preparación de trombina autóloga.	Ш	Preparación de membrana de fibrina (mezclado con CaCl ₂ incubado durante 30-40 minutos).	Ш Z	핃
Activación	Trombina autóloga + CaCl ₂ 10 % (0,3 ml).	3 ml de solución de trombina bovina en CaCl ₂ 10 % (1.600 U/ml), a Tamb.	5.000 U de trombina bovina o autóloga + 5 ml de CaCl ₂ 10 %.	na y CaCl ₂	Trombina autóloga + CaCl ₂	Trombina autóloga (0,2 ml / ml de PRP) y, posteriormen te, gluconato cálcico (0,2 ml / ml de PRP), gota a gota.	ш Z	CaCl ₂ 10 %	autóloga.	Trombina bovina calcificada (1.000 U/ml).
Volumen PRP	10 ó 20 ml (en función del área a tratar).	12 m	10 ml	<u>E</u> 9	20 ml	14 ml	5-10 ml	A) Volumen asociado a injerto óseo: NE. B) Volumen inyectado: 6-8 ml.	N N	10 ml

Calori, Bielecki, 2008 ²³ 2008 ²³ Calori, 2006 ²⁵	Concentración 8 x CN +720 % plaquetas	Método de EI PRP se Inyección aplicación añade al percutánea injerto óseo. guiada por fluoroscopia Aplicador con sistema de jeringa dual: PRPL (12 m) / trombina (3 ml).	Momento de En quirófano, NE durante la cirugía.
Bielecki, Chiang, Galasso, Hέ 2008 ²³ 2007 ²⁶ 2008 ²⁷ 20	E S	n PRP pulverizado sobre el injerto ocor oseo. ppia. Aplicador con sistema de jeringa dual: pa PRP (10 ml) / activador (1 ml).	En quirófano, durante la cirugía.
Galasso, H 2008≅	Щ	Gelde PRP s aplicado ii aplicado ii poseudoant c rosis.	En quirófano, o durante la cirugía.
Hakimi, 2011 ²⁸	5-7 × CN [Media (rango): 5,6 (4,9 a 6,9) × CN].	PRP aplicado sobre el injerto óseo autólogo. Aplicador con sistema de jeringa dual: PRP (10 ml) / trombina (1 ml).	En quirófano, durante la cirugía.
Mariconda, 2008 [™]	4,1 x concentració n basal.	Inyección percutánea de gel de plaquetas en el espacio interfragment arrio, guiada por fluoroscopia.	Dos días antes de la cirugía (fue congelado hasta el día de la intervención).
Reichert, 2006 ³⁰	Ш	ш Z	Ш
Sánchez, 2009 ³¹	2-3 × CN	A) PRFC activado mezclado con injerto óseo (coagulación ex vivo). B) Inyección percuránea de PRFC activado en estado líquido (inmediatamente después de añadir el CaCl ₂).	IJ
Vicario Espinosa, 2006 ³²	Ш	PRP gel mezclado con fragmentos de injerto óseo. Aplicador con sistema de jeringa dual: PRP/ trombina.	En quirófano, durante la cirugía.
Watson, 2002 ³³	0 × N	CP y trombina mezclados de forma simultánea con matriz ósea desmineralizada. Pulverización de una 2ª alicuota de CP/trombina para sellado del injerto.	En quirófano, durante la cirugía.

Abreviaturas: ACD: ácido-citrato-dextrosa; CN: concentración normal; CP: concentrado de plaquetas; NE: no específicado; PPP: plasma pobre en plaquetas; PRFC: preparado rico en factores de crecimiento; PRPL: plasma rico en plaquetas y leucocitos; pm: revoluciones por minuto; Tamb: temperatura ambiente.

Evaluación de la calidad de los estudios

Fuentes secundarias: informe de evaluación de tecnologías sanitarias²²

Mediante el listado de comprobación de INAHTA²⁰, se identificaron algunos aspectos no detallados en el informe de Nieto²². Entre ellos, cabe destacar que no se describió el método utilizado para extraer los datos, y que no se proporcionó un listado de los estudios excluidos. Adicionalmente, se identificaron otros aspectos no cubiertos por el informe, de menor relevancia en relación a la calidad metodológica del documento (ver Anexo VIII para mayor detalle). No obstante, es importante señalar que el hecho de que no se cubran algunos aspectos considerados en el listado de comprobación no significa que el informe no sea útil o válido. En este sentido, hay que tener en cuenta que, en función de las características de la necesidad o demanda que ha dado lugar al informe, y en función del tiempo y recursos de los que se dispone para su realización, la profundidad y alcance del análisis efectuado puede variar considerablemente. En este caso concreto, hay que destacar que se trata de un informe breve, elaborado en respuesta a una consulta específica efectuada por la Subdirección de Gestión y Seguimiento de Objetivos en Hospitales de la Comunidad de Madrid.

Finalmente, la calidad metodológica de la revisión sistemática llevada a cabo en el informe, determinada mediante el listado de comprobación SIGN (en su versión adaptada al castellano)¹⁸, se consideró aceptable (+)^a. Es decir, se cumplieron la mayoría de los criterios evaluados para determinar la validez interna. No obstante, existe un riesgo de sesgo asociado a los criterios que no se cumplieron o no fueron descritos de forma adecuada (en el Anexo VIII puede consultarse la evaluación detallada).

Calidad baja (0): No se cumplen la mayoría de los criterios, o existen defectos significativos en aspectos clave del diseño del estudio. Es probable que las conclusiones se modifiquen a la luz de nuevos estudios.

^a Calidad alta (++): Se cumplen la mayoría de los criterios. Riesgo de sesgos pequeño o ausente. Es improbable que una investigación futura modifique los resultados. Calidad aceptable (+): Se cumplen la mayoría de los criterios. Algunos defectos del estudio se asocian con riesgo de sesgos. Las conclusiones podrían cambiar a la luz de nuevos estudios.

Estudios primarios

La evidencia procedente de fuentes primarias se limitó, por un lado, a los resultados aislados de uno de los brazos de un ECA (sin tener en cuenta el comparador utilizado, por encontrarse fuera del alcance del informe); y por otro lado, a nueve series de casos, que por su diseño representan uno de los niveles más bajos de evidencia científica.

Ninguno de los estudios primarios identificados se consideró de calidad alta.

FCA^{24,25}

La calidad del estudio llevado a cabo por Calori *et al.* ^{24,25}, determinada mediante el listado de comprobación SIGN, se clasificó como baja (0). Los principales problemas del estudio radicaron, por un lado, en la falta de cegamiento y, por otro lado, en la ausencia de evaluadores independientes; lo que podría haber llevado a una sobreestimación del efecto de la PMO-7rh (*vs.* PRP). No obstante, hay que tener en cuenta que los únicos resultados analizados en el presente informe son los del grupo tratado con PRP, por lo que la relevancia de los aspectos anteriormente mencionados es discutible.

La evaluación detallada de la calidad del estudio de Calori *et al.* se recoge en el Anexo IX.

Series de casos

Respecto a la **calidad global** de las 9 series de casos, determinada mediante la herramienta de lectura crítica desarrollada por Osteba¹⁹, ésta se consideró media en 7 estudios^{23,26–29,31,32}, y baja en los 2 estudios restantes^{30,33}.

5 de las series consideradas presentaron un **diseño** prospectivo^{23,26-29}, lo que pudo reducir a priori el riesgo de sesgo respecto a los 3 estudios que se llevaron a cabo de forma retrospectiva³¹⁻³³. En el caso del estudio restante, la información aportada por los autores no permitió determinar la temporalidad del mismo³⁰. En uno de los estudios se realizó una comparación de los resultados obtenidos frente a un grupo control histórico de similares características²⁹. Para minimizar el riesgo de sesgos se utilizaron evaluadores ciegos (tanto al tratamiento recibido, como al tiempo trascurrido desde el procedimiento).

La **pregunta de investigación**, en términos de población e intervención a evaluar, quedó claramente definida en todos los estudios. Sin embargo, en algunas series, la lectura de los objetivos descritos por los autores no fue suficiente para poder determinar los resultados que se pretendían analizar^{28,30,32,33}.

Entre las **limitaciones metodológicas** identificadas, cabe destacar que en 6 de los 9 estudios considerados no se hizo ninguna referencia al método utilizado para la selección de los pacientes^{23,26,28–30,33}. Asimismo, excepto en la serie de Sánchez *et al.*³¹, en el resto de estudios no queda claro si los pacientes incluidos fueron todos los pacientes seleccionados inicialmente; o si por el contrario se excluyeron algunos pacientes, a pesar de no haberse descrito este hecho en la publicación.

Por lo general, los criterios de inclusión utilizados quedaron claramente definidos. Sin embargo, algunos autores no proporcionaron una descripción de los criterios de exclusión preestablecidos para el desarrollo del estudio^{26,30–33}.

Las características de los participantes quedaron bien descritas en todos los casos, excepto en uno de los estudios, en el que fue deseable una descripción más detallada de las mismas³⁰.

La intervención fue descrita de forma rigurosa en 5 de los estudios evaluados^{23,26,28,29,31}, de forma parcial en 3 estudios^{27,32,33}, y de forma insuficiente en el estudio restante³⁰. Las co-intervenciones aplicadas fueron variables, en función de la situación individual de cada paciente.

El tiempo de seguimiento se consideró suficiente en todos los casos. Respecto a las pérdidas, tan sólo fue posible confirmar su existencia o ausencia en dos estudios^{23,31}.

Por otra parte, el sistema utilizado para la recogida de datos sólo fue especificado en uno de los estudios²⁷.

El enmascaramiento para la recogida de resultados únicamente fue descrito en una de las series evaluadas²⁹. Adicionalmente, en otro de los estudios, los autores hicieron referencia a la existencia de evaluadores independientes. Sin embargo, no especificaron si estos evaluadores fueron ciegos respecto a la intervención aplicada o el tiempo de seguimiento transcurrido³¹.

En general, la presentación de los **resultados** fue adecuada en todos los estudios; pudiendo verificarse incluso, en la mayoría de los casos, dichos resultados a partir de los datos individuales de los pacientes^{23,26,28,31–33}. Sin embargo, es un hecho destacable la falta de homogeneidad en los criterios utilizados para evaluar el resultado principal de los estudios (la consolidación de la fractura); haciendo patente la ausencia de una definición objetiva, validada y aceptada para determinar la resolución de la pseudoartrosis.

En la mayoría de las ocasiones, las **conclusiones** presentadas por los autores respondieron de forma adecuada a los objetivos planteados, reconociendo las limitaciones inherentes al diseño del estudio. No obstante, en tres de las series evaluadas dichas limitaciones no fueron suficientemente tenidas en cuenta a la hora de la discusión^{23,30,33}.

La presencia o ausencia de **conflicto de intereses** se hizo explícita en 4 de los 9 estudios considerados^{27,28,30,33}. Entre ellos cabe destacar el conflicto de intereses presente en la serie de Watson³³; ya que en este caso el autor fue un asesor pagado por el laboratorio fabricante del dispositivo utilizado para la preparación del PRP. También existió conflicto de intereses en el estudio llevado a cabo por Sánchez *et al.*³¹, aunque en este caso no se hizo mención al mismo. El conflicto de intereses derivó de la relación directa que varios de los autores mantenían con el instituto responsable del desarrollo de la tecnología evaluada.

En cuanto a la **validez externa** de los estudios, ésta se consideró moderada en todos los casos.

La ficha de lectura crítica de cada una de las series de casos evaluadas puede consultarse en el Anexo X.

Resultados de los estudios incluidos

Fuentes secundarias

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias²²

En el informe se incluyeron un total de 20 estudios, aunque únicamente 5 de ellos estaban relacionados con las fracturas no consolidadas y la cirugía ortopédica. Uno de estos 5 estudios se realizó en una indicación diferente a la pseudoartrosis. Respecto a los 4 estudios restantes:

- Uno de ellos era una revisión sistemática sobre la eficacia del PRP en múltiples indicaciones relacionadas con el proceso de reparación ósea³⁶. Desafortunadamente, en dicha revisión sistemática tan sólo se incluyó un estudio llevado a cabo en pacientes con pseudoartrosis: la serie de casos publicada por Watson³³, seleccionada entre los documentos incluidos en el presente informe, y cuyos resultados se presentarán con detalle en el apartado correspondiente a resultados de estudios primarios.
- En el caso de los tres estudios restantes, se trataba de estudios primarios realizados en pacientes con pseudoartrosis; concretamente, del ECA desarrollado por Calori *et al.*²⁴, y de las series de casos de Galasso *et al.*²⁷ y de Bielecki *et al.*²³. Al igual que en el caso anterior, estos estudios también se encuentran entre los documentos incluidos en el presente informe, y sus resultados serán presentados junto a los resultados del resto de estudios primarios.

No se identificaron estudios económicos que analizaran la relación de coste-efectividad del PRP frente a otras alternativas terapéuticas, o frente a la opción de no tratamiento.

En cuanto a la **eficacia** del PRP para el tratamiento de las fracturas no consolidadas y en la cirugía ortopédica, los autores del informe concluyeron que los estudios identificados mostraban beneficios asociados a su uso. No obstante, también se puso de manifiesto que el diseño de dichos estudios no permitía afirmar que el beneficio observado fuera atribuible al PRP, y no a las técnicas quirúrgicas utilizadas.

En relación con la **seguridad** (analizada de forma global para todas las indicaciones abordadas en el informe), los autores concluyeron que el PRP parecía un producto seguro, ya que su naturaleza autóloga minimiza el riesgo de infección cruzada y respuestas de rechazo. Sin embargo, también se destacó que, aunque ninguno de los estudios identificados informó de efectos adversos importantes relacionados con la utilización del PRP, el hecho de no disponer de estudios con un seguimiento prolongado impide confirmar su seguridad a largo plazo.

Finalmente, en base a la evidencia disponible, los autores del informe decidieron **no recomendar el uso rutinario del PRP** en patolología musculoesquelética. Por último, aconsejaron que, en caso de utilizarse para el tratamiento de pacientes seleccionados, debería hacerse de forma tutelada, bajo una estricta supervisión, e informando debidamente al paciente de que se trata de un producto experimental del que aún no se ha demostrado su eficacia.

Estudios primarios

A continuación se presentan los resultados de los estudios para cada una de las variables especificadas en los criterios de inclusión de la revisión sistemática: consolidación (clínica y/o radiológica), tiempo hasta la consolidación, reintervenciones, calidad de vida, dolor, capacidad funcional y eventos adversos.

En el análisis de los resultados únicamente fue considerada la población con pseudoartrosis aséptica incluida en los estudios. Los resultados correspondientes a los pacientes con pseudoartrosis séptica (3 pacientes en el estudio de Bielecki *et al.*²³, 7 pacientes en el estudio de Chiang *et al.*²⁶, y 1 paciente en la serie descrita por Watson³³) se excluyeron por encontrarse fuera del alcance de este informe.

Resultados de eficacia

Consolidación

El porcentaje de consolidación conseguido (o proporción de pacientes que logra la consolidación) fue analizado como variable principal en todos los estudios seleccionados. No obstante, los criterios utilizados para definir la existencia de consolidación variaron considerablemente de unos estudios a otros. Calori *et al.*²⁴, Sánchez *et al.*³¹, y Vicario Espinosa *et al.*³² utilizaron criterios tanto clínicos, como radiológicos, para definir la presencia de consolidación; mientras que en el resto de estudios la consolidación fue determinada en base a criterios radiológicos exclusivamente^{23,26–30,33}.

El porcentaje de consolidación conseguido en los diferentes estudios osciló entre un 64,7 % y un 100 %. El menor porcentaje de éxito se obtuvo en el estudio de Bielecki *et al.*²³; y los mejores resultados se observaron en las series de Chiang *et al.*²⁶, Hakimi *et al.*²⁸, y Watson³³, donde todos los pacientes con pseudoartrosis aséptica lograron la consolidación, tras aplicar la intervención objeto de estudio.

En la Tabla 6 se recoge el porcentaje de consolidación obtenido en los diferentes estudios. Asimismo, se incluye una descripción de los criterios establecidos por los autores para determinar la presencia o ausencia de consolidación.

Bielecki *et al.*²³ analizaron de forma adicional la influencia de diferentes factores en el resultado del tratamiento (edad, concentración de plaquetas y leucocitos en sangre y en el PRPL, tipo de pseudoartrosis, localización de la misma, infección anterior, número de intervenciones previas, tiempo desde la fractura, tiempo desde la última intervención). El análisis univariante mostró una asociación estadísticamente significativa entre el éxito del tratamiento y el tiempo transcurrido desde la última intervención realizada (p≤0,001); así como entre el éxito del tratamiento y el tiempo desde que se originó la fractura (p≤0,05). En este sentido, los autores consideraron destacable el hecho de que la consolidación no se logró en ninguno de los casos en los que habían transcurrido más de 11 meses desde la última cirugía (o desde la fractura, en pacientes no intervenidos quirúrgicamente). El análisis mediante regresión de Cox no mostró asociaciones significativas entre los factores considerados y el resultado del tratamiento.

Tabla 6. Porcer	ntaje de consolida	ción conseguido (en los estudios	
Autor/año	Criterios de d	onsolidación	Tiempo de	Consolidación
	Clínicos	Radiológicos	seguimiento	
Calori, 2008 ²⁴	Extremidades inferiores: apoyo completo libre de dolor. Extremidades superiores: movimiento libre de dolor.	Presencia de callo óseo en 3/4 corticales, determinada en proyecciones anteroposterior y lateral (ambas).	Media (rango): 12,4 (9 a 25) meses. El periodo establecido para determinar la consolidación fue a los 9 meses tras el alta hospitalaria.	41/60 (68,3 %) *
Bielecki, 2008 ²³	-	Defecto resuelto en el 75 % de la circunferencia del hueso.	5,6 meses (24 semanas). Hasta 9,8 meses (42 semanas), en caso de no observarse consolidación.	11/17 (64,7 %) †
Chiang, 2007 ²⁶	-	Determinada en proyecciones anteroposterior y lateral (criterio NE).	Mediana (rango): 33 (27 a 40) meses. [‡]	5/5 (100 %) †
Galasso, 2008 ²⁷	-	Presencia de puente óseo en 4 corticales, determinada en las proyecciones estándar (TC en caso de duda)	13 meses.	20/22 (91 %)
Hakimi, 2011 ²⁸	-	Regeneración ósea en 3/4 del diámetro del hueso, determinada en proyecciones radiológicas en dos planos (ambas), analizadas por un radiólogo y 2 cirujanos. TC en caso de duda.	9 meses.	17/17 (100 %)
Mariconda, 2008 ²⁹	-	Presencia de un callo puente en al menos 3 de 4 corticales, determinada en las proyecciones anteroposterior y lateral.	9 meses.	Grupo PRP: 18/20 (90 %) Control histórico: 17/20 (85 %) p=0,633
Reichert, 2006 ³⁰	-	Según clasificación de Hammer 37 §	12 meses.	9/10 (90 %)

Tabla 6. Porcentaje de consolidación conseguido en los estudios (continuación) Criterios de consolidación Tiempo de Autor/año Consolidación seguimiento Clínicos Radiológicos Sánchez. Ausencia de dolor. Presencia de callo Media (rango): 15.3 PRFC + ciruaía: 2009³¹ ausencia de puente, incluso (12 a 48 meses). 11/13 (84.6 %) # movilidad en el cuando la línea de Invección de PRFC foco de la fractura la fractura (sin ciruaía): al estrés manual permanecía visible, 2/3 (66.7 %) (planos sagital y o presencia de coronal), y trabéculas óseas recuperación cruzando la funcional de la pseudoartrosis amplitud de original. movimiento de la Determinada en 2 extremidad. proyecciones. Vicario Espinosa, Mejoría clínica Presencia de callo ≥ 12 meses. 19/21 (90,5 %) 2006³² significativa, óseo en aumento de la remodelación, tolerancia a la puenteando al menos 3 corticales carga. en el foco de la pseudoartrosis. Watson. No se define. Mediana (rango): 5/5 (100 %)† 200233 16 (12 a 20) meses.

Abreviaturas: NE: no especificado; TC: tomografía computarizada.

Tiempo hasta la consolidación

El tiempo necesario para lograr la consolidación se evaluó en todos los estudios seleccionados. La mediana de tiempo hasta la consolidación osciló entre los 9 meses necesarios en el estudio de Calori *et al.*²⁴ (atendiendo a criterios radiológicos), y los 2,8 meses de las series de Bielecki *et al.*²³, y de Vicario Espinosa *et al.*³².

En la Tabla 7 se recogen los resultados de los diferentes estudios en términos de tiempo hasta la consolidación (expresados en semanas, y en meses).

^{*} Resultados correspondientes al grupo tratado con PRP.

[†] Resultados correspondientes a los pacientes con pseudoartrosis aséptica.

[‡] Tiempo de seguimiento correspondiente a los pacientes con pseudoartrosis aséptica. No queda claro si al hablar de "tiempo de seguimiento" los autores se referían al tiempo trascurrido desde que se originó la fractura hasta la evaluación final; o por el contrario se referían al tiempo transcurrido desde que se aplicó el tratamiento evaluado.

[§] Este sistema de clasificación determina la existencia de consolidación en función de la apariencia del callo y de la línea de pseudoartrosis. Ver anexo XI para más detalle.

^{# 12} pacientes (13 pseudoartrosis).

Tabla 7. Tiempo	hasta la consolida	ación en los difere	entes estudios	
Autor/año	Criterios de co	onsolidación	Tiempo consolid	
	Clínicos	Radiológicos	Semanas	Meses
Calori, 2008 ^{24†}	Extremidades inferiores: apoyo completo libre de dolor. Extremidades superiores: movimiento libre de dolor.	Presencia de callo óseo en 3/4 corticales, determinada en proyecciones anteroposterior y lateral (ambas).	Mediana \pm DE: Clínica:17,1 \pm 2,61. Radiológica: 38,6 \pm 2,23.	Mediana \pm DE: Clínica: 4 ± 0.61 . Radiológica: 9 ± 0.52 .
Bielecki, 2008 ^{23;‡}	-	Defecto resuelto en el 75 % de la circunferencia del hueso.	Mediana (rango): 12 (8 a 18).	Mediana (rango): 2,8 (1,9 a 4,2).
Chiang, 2007 ^{26;‡}	-	Determinada en proyecciones anteroposterior y lateral (criterio NE).	Mediana (rango): 20 (17 a 22).	Mediana(rango): 4,7 (4 a 5,1).
Galasso, 2008 ²⁷	-	Presencia de puente óseo en 4 corticales, determinada en las proyecciones estándar (TC en caso de duda).	Media (rango): 21,5 (12 a 26).	Media (rango): 5 (2,8 a 6,1).
Hakimi, 2011 ²⁸	-	Regeneración ósea en 3/4 del diámetro del hueso, determinada en proyecciones radiológicas en dos planos (ambas), analizadas por un radiólogo y 2 cirujanos. TC en caso de duda.	Mediana (rango): 21,4 (17,1 a 30).	Mediana (rango): 5 (4 a 7).
Mariconda, 2008 ²³		Presencia de un puente de callo, en al menos 3 de 4 corticales, determinada en proyecciones anteroposterior y lateral.	Media \pm DE: Grupo PRP: 21 \pm 9. Grupo control histórico: 21,9 \pm 8,7. p = 0,784 $^{\$}$	Media ± DE: Grupo PRP: 4,9 ± 2,1. Grupo control histórico: 5,1 ± 2.
Reichert, 2006 ³⁰	-	Según clasificación de Hamer ^{37 #}	Mediana (rango): 17,1 (17,1 a 25,7).	Mediana (rango): 4 (4 a 6).

Tabla 7. Tiempo hasta la consolidación en los diferentes estudios (continuación)

Autor/año	Criterios de c	consolidación	Tiempo hasta consolidación*	
	Clínicos	Radiológicos	Semanas	Meses
Sánchez, 2009 ³¹	Ausencia de dolor, ausencia de movilidad en el foco de la fractura al estrés manual (planos sagital y coronal), y recuperación funcional de la amplitud de movimiento de la extremidad.	Presencia de callo puente, incluso cuando la línea de la fractura permanecía visible, o presencia de trabéculas óseas cruzando la pseudoartrosis original. Determinada en 2 proyecciones.	Mediana (rango): PRFC + cirugía: 21,4 (8,6 a 25,7)*. Inyección de PRFC (sin cirugía): 19,3 (12,9 a 25,7)**.	Mediana (rango): PRFC + cirugía: 5 (2 a 6)*. Inyección de PRFC (sin cirugía): 4,5 (3 a 6)**.
Vicario Espinosa, 2006 [©]	Mejoría clínica significativa, aumento de tolerancia a la carga.	Presencia de callo óseo en remodelación, puenteando al menos 3 corticales en el foco de la pseudoartrosis.	Mediana (rango): 12 (5 a 30).	Mediana (rango): 2,8 (1,2 a 7).
Watson, 2002 ^{33,‡}	-	No se define.	Mediana (rango): 24 (10 a 28).	Mediana (rango): 5,6 (2,3 a 6,5).

Abreviaturas: NE: no especificado; PRFC: preparado rico en factores de crecimiento; PRP: plasma rico en plaquetas; TC: tomografía computarizada.

Reintervenciones

El posterior abordaje de los pacientes con pseudoartrosis aséptica que no lograron la consolidación, a pesar de haber recibido la intervención evaluada, fue descrito únicamente en 4 estudios^{24,29,31,32}.

En la mayoría de los casos se recurrió a una nueva cirugía (injerto óseo + PRP^{31,32}, o revisión del método de fijación^{24,32}); excepto en 2 pacientes pertenecientes a la serie de Sánchez *et al.*³¹, en los que, con el objetivo de evitar un nuevo procedimiento quirúrgico, se aplicaron inyecciones

^{*} Siempre que fue posible se determinó la mediana. La media se utilizó en aquellos casos en los que los autores no presentaron la mediana, y tampoco fue posible su estimación a partir de los datos desagregados por paciente.

[†] Resultados correspondientes al grupo tratado con PRP.

[‡] Resultados correspondientes a los pacientes con pseudoartrosis aséptica.

[§] Tampoco se observaron diferencias significativas frente al control histórico, respecto al tiempo hasta la consolidación, cuando se realizó el análisis para los diferentes tipos de huesos afectados.

[#] Este sistema de clasificación determina la existencia de consolidación en función de la apariencia del callo y de la línea de pseudoartrosis. Ver anexo XI para más detalle.

¹ Resultado correspondiente a las 11 pseudoartrosis que lograron la consolidación sin tratamiento adicional con invecciones de PRFC.

^{**} Resultado correspondiente a los 2 pacientes que lograron la consolidación sin cirugía (mediante la aplicación de inyecciones percutáneas de PRFC).

percutáneas de PRFC cuando se detectó la presencia de consolidación retardada. Los resultados obtenidos fueron muy variables.

En la Tabla 8 se recoge una descripción de las reintervenciones efectuadas en los pacientes que fracasaron a la intervención objeto de estudio.

Tabla 8. Rein	tervenciones efectuadas en los estudios
Autor/año	Reintervenciones
Calori, 2008 ²⁴	En 13 pacientes que no lograron la consolidación se llevó a cabo un nuevo procedimiento quirúrgico (revisión del método de fijación). No se resolvió la pseudoartrosis en ningún caso.
Mariconda, 2008 ²⁹	2 pacientes que no lograron la consolidación requirieron una nueva cirugía. No se describió el tipo de procedimiento quirúrgico realizado, ni tampoco los resultados del mismo.
Sánchez, 2009 ³¹	Grupo tratado con PRFC + cirugía: 2 pacientes con consolidación retardada fueron tratados postquirúrgicamente con inyecciones percutáneas de PRFC. Ambos lograron la consolidación sin necesidad de recurrir a una nueva cirugía. Grupo tratado con inyecciones de PRFC: 1 paciente que no logró la consolidación fue sometido a cirugía (fijación mecánica + injerto óseo + PRFC), tras la cual se consiguió la curación clínica y radiológica.
Vicario Espinosa, 2006 ³²	En 1/2 pacientes que no consolidaron se volvió a aplicar el procedimiento inicial (injerto óseo + PRP), observándose avance del callo inicial a las 3 semanas. El otro paciente sufrió una refractura (tras haberse considerado consolidada). Se sustituyó el método de fijación, y 4 meses después pudo observarse consolidación ósea.
Abreviaturas: PR	FC: preparado rico en factores de crecimiento; PRP: plasma rico en plaquetas.

Calidad de vida

La calidad de vida únicamente fue analizada por Chiang *et al.*²⁶. Para ello se utilizó el cuestionario de salud SF-36³⁸, administrado en la visita final del estudio; solicitándose a los pacientes que respondieran a las diferentes preguntas considerando tanto su situación basal (antes del tratamiento), como su situación final (tras el tratamiento).

En la Tabla 9 se muestran las puntaciones obtenidas por los pacientes para los diferentes dominios del cuestionario (función física, función social, limitaciones para el desempeño del rol por problemas físicos, limitaciones para el desempeño del rol por problemas emocionales, salud mental, vitalidad, dolor y percepción general de la salud).

Todos los dominios del cuestionario SF-36, excepto los relacionados con la salud general, y las limitaciones para el desempeño del rol por problemas emocionales, experimentaron una mejoría significativa tras el tratamiento.

antes y despues del tratamiento, en los pacientes incluidos en el estudio de Chiang et al. car-	acientes inclui	dos en el estuc	llo de Chiang	et al. 🗠	
Limitaciones del rol por problemas físicos	Dolor corporal Salud General	Vitalidad	Función social	Limitaciones del rol por problemas emocionales	Salud Mental
$8,3 \pm 12,3$ $25,7 \pm 13,2$	56,5 ± 21,0	49,6 ± 18,4	22,9 ± 13,9	13,9 ± 17,2	55,0 ± 15,8
41,7 ± 22,2 50,4 ± 19,6	59,4 ± 22,4	57,9 ± 17,8	60,4 ± 24,9	33,3 ± 31,8	61,3 ± 15,4
<0,001 <0,001	0,206	0,023	<0,001	290'0	600'0
_	<0,001		0,206	0,206 0,023	0,206 0,023 <0,001

Se trata de los resultados obtenidos en la población total del estudio, en la que se incluyeron 7 pacientes con pseudoartrosis séptica. No se presentaron los resultados desglosados para los pacientes con pseudoartrosis aséptica. Las diferentes dimensiones del cuestionario SF-36 se describen con mayor detalle en el anexo XII.

Dolor

La presencia o ausencia de dolor fue descrita de forma explícita en los estudios de Calori *et al.*²⁴, Vicario Espinosa *et al.*³², y Watson³³. Adicionalmente, en la serie de Reichert *et al.*³⁰, también fue posible determinar la existencia de dolor en base a los resultados de la evaluación clínica final de los pacientes, definidos según la clasificación de Stewart and Hundley³⁹.

En la Tabla 10 se muestran los resultados de dichos estudios, en relación con la sensación de dolor.

Los mejores resultados, en términos de ausencia de dolor, se obtuvieron en la serie de Watson³³, en la que ninguno de los pacientes manifestó sensación dolorosa en la evaluación final. El porcentaje más elevado de pacientes con dolor fue descrito en el estudio de Reichert el al.³⁰, correspondiendo a un 50 % de los pacientes incluidos.

Tabla 10. Resul	tados de los estudio	s en términos de dolor	
Autor/año	Tiempo de seguimiento	Criterio de valoración	Dolor
Calori, 2008 ²⁴	Media (rango): 12,4 (9 a 25) meses.	Escala analógica visual modificada (puntuación: 1 a 10).	Extremidades superiores: 3/33 (9,1 %). Extremidades inferiores: 5/27 (18,5 %)*.
Reichert, 2006 ³⁰	12 meses.	Clasificación de Stewart and Hundley ^{39,†} .	Leve: 3/10 (30 %). Intermitente: 1/10 (10 %). Continuo: 1/10 (10 %).
Vicario Espinosa, 2006 ³²	≥12 meses.	NE	7/19 (36,8 %) [‡] . Dolor leve en todos los casos.
Watson, 2002 ³³	Mediana (rango): 16 (12 a 20) meses.	NE	0/5 (0 %) [§] .

Abreviaturas: NE: No especificado; PRP: plasma rico en plaquetas.

Capacidad funcional

La funcionalidad presentada al final del estudio fue descrita de forma explícita por Galasso *et al.*²⁷, y también por Watson³³. Adicionalmente, en el caso del estudio de Reichert *et al.*³⁰, la capacidad funcional de la extremidad afectada pudo deducirse a partir de los resultados de la evaluación clínica final de los pacientes, definidos según la clasificación de Stewart and Hundley³⁹.

^{*} Únicamente se consideraron los resultados correspondientes al grupo tratado con PRP (n=60).

[†] Escala utilizada para clasificar los resultados de la evaluación clínica. Ver anexo XIII para mayor detalle.

[‡] La presencia o ausencia de dolor fue descrita para los pacientes que lograron la consolidación (n=19).

[§] Únicamente se consideraron los resultados de los pacientes con pseudoartrosis aséptica (n=5).

En la Tabla 11 se presentan los resultados relativos a la capacidad funcional de los pacientes incluidos en dichos estudios.

Los estudios restantes no ofrecieron información suficiente para determinar la capacidad funcional de los pacientes tras el tratamiento; bien porque no se analizaron resultados de tipo clínico^{23,26,28,29}, o bien porque estos resultados no se presentaron de forma desglosada ^{24,31,32}.

La variabilidad existente, a la hora de valorar la capacidad funcional de los pacientes, no permitió expresar los resultados de los estudios de forma comparativa.

Tabla 11. Res	ultados de los estudi	os en términos de capacidad funcional
Autor/año	Tiempo de seguimiento	Capacidad funcional en la evaluación final del estudio
Galasso, 2008 ²⁷	13 meses.	17/19 pacientes con pseudoartrosis de extremidades inferiores consiguieron caminar sin ayuda de ningún dispositivo (89,5 %). 4/22 se vieron obligados a cambiar de trabajo (18,2 %). 12/22 fueron capaces de practicar deporte (54,5 %). 1 paciente presentó una limitación de 20° en la movilidad externa del brazo, con dolor moderado y pérdida de la fuerza para la abducción.
Reichert, 2006 ³⁰ :	12 meses.	Movilidad completa de las articulaciones adyacentes: 5/10 (50 %). Limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes <20°: 3/10 (30 %). Limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes entre 20° y 40°: 1/10 (10 %). Limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes >40°: 1/10 (10 %).
Watson, 2002 ³³	Mediana (rango): 16 (12 a 20) meses.	Extremidades inferiores: apoyo completo libre de dolor: 3/3 (100 %). Extremidades superiores: función normal y amplitud de movimiento en ausencia de dolor: 2/2 (100 %) [†] .

^{*} La capacidad funcional de la extremidad afectada fue deducida a partir de los resultados de la evaluación clínica, definidos mediante la clasificación de Stewart and Hundley³⁹. Ver anexo XIII para mayor detalle.

Resultados de seguridad

Eventos adversos

En 8 de los 10 estudios seleccionados se comunicó algún resultado relativo a la seguridad del tratamiento^{23,24,26–28,31–33}. En el caso de los estudios de Mariconda *et al.*²⁹, y Reichert *et al.*³⁰ no se hizo ninguna referencia a cuestiones relacionadas con la seguridad.

En la Tabla 12 se muestran los resultados de seguridad descritos por los autores.

[†] Únicamente se consideraron los resultados de los pacientes con pseudoartrosis aséptica (n=5).

En la mayoría de los estudios no fue descrita la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento. Los únicos trabajos que mencionaron la aparición de complicaciones fueron los llevados a cabo por Calori *et al.*²⁴, Bielecki *et al.*²³ y Sánchez *et al.*³¹. El único de estos tres estudios que describió la aparición de complicaciones infecciosas fue el ECA desarrollado por Calori *et al.*²⁴, en el que el porcentaje de infecciones presentado por el grupo tratado con PRP fue del 8,3 %. Bielecki *et al.*²³ únicamente describieron complicaciones leves y autolimitadas, relacionadas con la técnica de preparación y administración del PRP (dolor en la zona de la vena donante, e hinchazón subcutánea en el punto de inyección). Las complicaciones descritas por Sánchez *et al.* ³¹ estuvieron relacionadas con el procedimiento quirúrgico llevado a cabo, y más concretamente con el método de fijación empleado (dolor en la zona de entrada del clavo). Ninguno de los estudios hizo referencia a la aparición de tumores.

Tabla 12. Result	ados de seguridad descritos er	los estudios
Autor/año	Tiempo de seguimiento	Eventos adversos
Calori, 2008 ^{24;*}	Media (rango): 12,4 (9 a 25) meses.	Complicaciones infecciosas: 5/60 (8,3 %). Nueva fractura: 1/60 $(1,7 \%)^{\dagger}$.
Bielecki, 2008 ²³	5,6 meses (24 semanas). Hasta 9,8 meses (42 semanas), en caso de no observarse consolidación.	Varios pacientes presentaron hinchazón subcutánea de pocos centímetros de diámetro en el sitio de inyección del PRPL, que desapareció en horas. Un pequeño número de pacientes experimentó molestias moderadas en la zona de la vena donante, que también se resolvieron en cuestión de horas.
Chiang, 2007 ²⁶	Mediana (rango): 33 (27 a 40) meses [‡] .	No se observó el desarrollo de tumores, ni la aparición de infecciones con posterioridad a la intervención.
Galasso, 2008 ²⁷	13 meses.	No se observaron eventos adversos como daño vascular, hematoma o retraso en la cicatrización de la herida quirúrgica; tampoco lesiones a nervios, ni infecciones postoperatorias.
Hakimi, 2011 ²⁸	9 meses.	No se presentaron complicaciones.
Sánchez, 2009 ³¹	Media (rango): 15,3 (12 a 48) meses.	Complicaciones mayores (osteomielitis, infección, daño neurovascular, tromboembolismo, aflojamiento o fracaso del implante): no se observaron. Complicaciones menores: 2/12 pacientes tratados quirúrgicamente manifestaron molestias en el punto de entrada de los clavos (16,7 %). Dichas molestias se resolvieron posteriormente.

Tabla 12. Result	ados de seguridad descritos en	los estudios (continuación)
Autor/año	Tiempo de seguimiento	Eventos adversos
Vicario Espinosa, 2006 ³²	≥ 12 meses.	No se observaron complicaciones en el postoperatorio inmediato (incluyendo infecciones de la herida quirúrgica)§.
Watson, 2002 ³³	Mediana (rango): 16 (12 a 20) meses.	No se observaron infecciones, ni otras complicaciones asociadas con la aplicación del injerto (matriz ósea desmineralizada + concentrado de plaquetas).

Abreviaturas: PRPL: plasma rico en plaquetas y leucocitos.

^{*}Únicamente se consideraron los resultados correspondientes al grupo tratado con PRP (n=60).

[†] Debido a una osteopenia grave.

[‡] Mediana de seguimiento correspondiente a los pacientes con pseudoartrosis aséptica (n=5). No queda claro si al hablar de "tiempo de seguimiento" los autores se referían al tiempo trascurrido desde que se originó la fractura hasta la evaluación final; o por el contrario se referían al tiempo transcurrido desde que se aplicó el tratamiento evaluado.

[§] En la publicación no se trata la ausencia o aparición de complicaciones a más largo plazo.

Discusión

La pseudoartrosis es una condición patológica que cursa con discapacidad prolongada y se asocia con elevados costes sanitarios y sociales. El manejo de esta patología es complejo y, a pesar de los continuos avances terapéuticos, su tratamiento sigue constituyendo un reto para los cirujanos ortopédicos. El abordaje de la pseudoartrosis consiste, por un lado, en asegurar la estabilidad mecánica y, por otro lado, en proporcionar un estímulo biológico para la formación ósea (en los casos necesarios). El "patrón de oro" actualmente aceptado para el tratamiento biológico es el aporte de injerto óseo autólogo, habitualmente procedente de la cresta ilíaca. Esta técnica no está exenta de limitaciones, entre ellas la morbilidad de la zona donante. Por otra parte, su aplicación no garantiza el éxito del tratamiento, siendo frecuente la necesidad de reintervención en estos pacientes.

El PRP es un preparado de naturaleza autóloga al que, por su elevada concentración en factores de crecimiento plaquetarios, se le presupone un papel beneficioso en los procesos de regeneración tisular. Sobre esta base, se ha postulado su utilidad en un amplio abanico de indicaciones relacionadas con la reparación de todo tipo de tejidos, entre ellos el hueso.

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica (*vs.* procedimiento quirúrgico convencional, *vs.* placebo, o incluso en ausencia de comparador), se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada hasta diciembre de 2012, siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA⁴⁰.

Con el objeto de identificar la mejor evidencia disponible se han considerado prácticamente todo tipo de estudios. Por otra parte, no se han establecido restricciones por idioma, y la búsqueda bibliográfica se ha complementado con la revisión de las referencias citadas en los artículos seleccionados.

No se puede descartar la posibilidad de que, al no incluir las comunicaciones a congresos científicos, se hayan excluido algunos resultados con potencial interés para los objetivos del informe. No obstante, la información contenida en este tipo de formato suele ser bastante limitada, y no permite realizar una evaluación crítica del estudio llevado a cabo; siendo esta la causa que motivó la decisión de excluirlas de la revisión sistemática.

En la búsqueda bibliográfica no se identificaron ECA que comparasen la eficacia y seguridad del PRP, frente al procedimiento quirúrgico convencional, ni frente a placebo, en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica.

La **evidencia disponible** se limitó a series de casos de calidad mediabaja, y a los resultados aislados de uno de los brazos de un ECA. El ECA llevado a cabo por Calori *et al.*²⁴, a pesar de no cumplir formalmente los criterios de inclusión establecidos para la revisión sistemática (debido al comparador utilizado), representa una de las mejores fuentes de evidencia disponibles, teniendo en cuenta que el resto de estudios primarios seleccionados fueron series de casos con un número de pacientes muy inferior al número de pacientes pertenecientes al brazo tratado con PRP del ECA^{23,26-33}. Por este motivo, se decidió hacer una salvedad e incluir los resultados del mismo en la revisión sistemática; aunque sólo aquellos procedentes del grupo PRP (sin entrar a valorar su eficacia comparada frente a la PMO-7rh, fuera del alcance de este informe).

La mayoría de los estudios describieron un efecto beneficioso del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica, con **porcentajes de consolidación** que oscilaron entre un 64,7 %²³ y un 100 %^{26,28,33}.

Los peores resultados, en términos de consolidación, se obtuvieron en la serie de Bielecki *et al.*, donde los pacientes fueron tratados con PRPL en forma de inyección percutánea aislada²³. Los autores señalaron la posible influencia del tiempo transcurrido desde la última cirugía (o desde la fractura en los casos no intervenidos) en los resultados del tratamiento, destacando que cuando dicho tiempo fue superior a 11 meses no se logró la consolidación en ningún caso.

En el grupo de pacientes tratados mediante inyecciones percutáneas de PRFC (sin cirugía asociada) de la serie de Sánchez *et al.*³¹, el porcentaje de consolidación alcanzado (66,7 %) fue muy similar al descrito por Bielecki *et al.*²³. En este caso se administraron 3 dosis de PRFC (1 inyección cada 2 semanas)³¹, mientras que en el caso anterior el tratamiento fue administrado en dosis única²³.

El inferior porcentaje de consolidación alcanzado en los pacientes tratados mediante inyección percutánea de PRP aislada podría deberse a un abordaje terapéutico insuficiente, ya que no se aplicaron las técnicas habitualmente establecidas para el tratamiento de la pseudoartrosis ["diamond concept": revisión quirúrgica focal, revisión del entorno mecánico (osteosíntesis) y aplicación de un soporte osteoinductivo]⁴¹.

Los mejores resultados se consiguieron en aquellas series en las que el PRP se aplicó como tratamiento adyuvante a la cirugía²⁶⁻³³, con consolidación alcanzada en el 84,6 %-100 % de los casos.

Los tres estudios que lograron la consolidación en el 100 % de los pacientes incluidos coinciden en la utilización de PRP combinado con injerto óseo (o sustituto óseo sintético)^{26,28,33}. En 2 de los estudios anteriores se

utilizó hueso autólogo procedente de cresta ilíaca como fuente del injerto^{26,28}, mientras que en el estudio restante se empleó matriz ósea desmineralizada³³.

En el ECA de Calori *et al.*²⁴ también se utilizó el PRP como complemento al tratamiento quirúrgico, pero en este caso el porcentaje de respuesta alcanzado fue inferior (68,3 %). Los autores del estudio reconocieron que la estrategia utilizada (en la que no se permitía el uso de injertos de naturaleza autóloga) podría haber condicionado los resultados.

El único estudio que analizó los resultados frente a un comparador²⁹, aunque se tratara de un grupo control histórico, no logró demostrar diferencias significativas en el porcentaje de consolidación entre el grupo tratado con PRP + cirugía (fijación externa unilateral), y el grupo tratado mediante procedimiento quirúrgico aislado (fijación externa unilateral sin PRP); aunque esto pudo deberse a una falta de potencia estadística para demostrar diferencias entre los tratamientos.

La mediana de **tiempo necesario para lograr la consolidación** clínica y/o radiológica fue muy variable entre los estudios, oscilando entre los 2,8 meses correspondientes a los estudios de Bielecki *et al.*²³ y Vicario Espinosa *et al.*³², y los 9 meses necesarios en el estudio de Calori *et al.*²⁴ para lograr la consolidación radiológica.

Tanto en la serie de Bielecki *et al.*²³, como en la de Vicario Espinosa *et al.*³², se incluyeron algunos pacientes con pseudoartrosis hipertrófica. Por otra parte, en el estudio de Bielecki *et al.*²³ se excluyeron los pacientes con fracturas abiertas en el momento inicial, y los pacientes con diabetes; precisamente dos situaciones asociadas con una peor respuesta al tratamiento.

El estudio de Mariconda *et al.*²⁹ tampoco logró demostrar diferencias significativas, en cuanto al tiempo transcurrido hasta la consolidación, entre el grupo tratado con PRP y el grupo control histórico.

Fueron muy pocos los autores que describieron el abordaje posterior de los pacientes que no lograron la consolidación tras recibir la intervención evaluada^{24,29,31,32}. En la mayoría de las ocasiones se recurrió a una nueva cirugía, aunque las estrategias quirúrgicas utilizadas fueron muy variables. Los resultados obtenidos tras dichas **reintervenciones** no fueron descritos en todos los casos, siendo también variables entre aquellos estudios que los describieron.

La **calidad de vida** de los pacientes únicamente fue evaluada en el estudio de Chiang *et al.*²⁶. Tras el tratamiento, todos los dominios del cuestionario SF-36 experimentaron una mejoría estadísticamente significativa, excepto los relacionados con la salud general y las limitaciones para el desempeño del rol por problemas emocionales. No obstante, en esta serie también se incluyeron pacientes con pseudoartrosis séptica, y los resultados de calidad de vida se presentaron de forma global para todo la población

incluida en el estudio, por lo que no fue posible determinar los resultados correspondientes a los pacientes con pseudoartrosis aséptica. Por otra parte, la evaluación de la calidad de vida basal se realizó en la última visita de seguimiento, por lo que dichos resultados pudieron estar afectados por un sesgo de recuerdo.

Fueron muy pocos los estudios que describieron la presencia o ausencia de **dolor** tras el tratamiento^{24,30,32,33}, con resultados muy variables entre ellos.

El estudio que presentó mejores resultados fue el de Watson³³, con un 0 % de pacientes con dolor. Se trata de un estudio retrospectivo, en el que existió conflicto de intereses, ya que el autor percibió honorarios del laboratorio fabricante del dispositivo usado para la preparación del concentrado de plaquetas. Se desconoce si pudo existir un sesgo de selección a la hora de presentar los resultados.

El estudio con peores resultados fue el de Reichert *et al.*³⁰, donde la mitad de los pacientes presentaron dolor en la evaluación clínica final; aunque en la mayoría de los casos éste fue de tipo leve.

Únicamente 3 estudios aportaron información sobre la **capacidad funcional** de los pacientes tras el tratamiento^{27,30,33}. La variabilidad existente en cuanto los criterios usados para evaluar la funcionalidad no permite comparar los resultados de dichos estudios.

A pesar de los prometedores resultados mostrados por el PRP, no hay que olvidar que las series de casos constituyen uno de los escalones inferiores en la jerarquía de los **niveles de evidencia** científica. Este tipo de diseño adolece de la ausencia de un grupo control, lo que impide confirmar la eficacia del tratamiento evaluado. Se trata de estudios muy útiles para generar hipótesis, aunque éstas deben ser comprobadas en posteriores estudios de mayor rigor metodológico, como son los ECA. Esta limitación es reconocida por la mayoría de los autores de las series de casos incluidas en la revisión sistemática, que coinciden en que se necesitan más estudios, con otro tipo de diseño, que permitan confirmar la relación de causalidad entre los beneficios obtenidos y el PRP^{26–29,31,32}.

Adicionalmente, la **calidad metodológica** de la mayoría de las series de casos se vio afectada por dos aspectos que pudieron sesgar los resultados: la falta de descripción del método de selección utilizado^{23,26,28–30,33}, y la ausencia de enmascaramiento para la recogida de datos ^{3,26–28,30–33}.

En el caso del estudio de Calori *et al.*²⁴, aunque se trata de un ECA que, a priori, representaría un nivel de evidencia superior; al utilizar únicamente los resultados del grupo tratado con PRP, se generó la misma limitación descrita anteriormente para la series de casos: la ausencia de un comparador. No obstante, en este caso, se disponía de un protocolo de

investigación bien establecido, y de un tamaño muestral unas 3 veces superior al de las series con mayor número de pacientes^{23,27,29,32}.

A las limitaciones inherentes al diseño de los estudios se unen las dificultades para la comparabilidad de los resultados obtenidos en los mismos. Esto es debido, en primer lugar, a la heterogeneidad de las poblaciones analizadas. Aunque en la mayoría de los casos se incluyeron exclusivamente pacientes con pseudoartrosis atrófica^{24,26–29,33}, algunos estudios incluyeron pacientes con pseudoartrosis oligotróficas^{23,30,31} o hipertróficas^{23,32}. Por otra parte, la mayoría de los estudios incluyeron pacientes con pseudoartrosis refractaria a procedimientos previos^{23,24,26,28,31–33}, aunque el tipo de intervención realizada y el número de cirugías previas fue muy heterogéneo, no sólo entre los estudios, sino también entre los pacientes incluidos en un mismo estudio. Adicionalmente, la duración de la pseudoartrosis también fue muy variable entre los estudios. Asimismo, algunos autores describieron la presencia de factores de riesgo para la aparición de pseudoartrosis entre sus pacientes (con distribución muy variable)^{23,24,26,28,29,31-33}, mientras que en otros casos se desconoce si estos existieron^{27,30}. A todo esto hay que añadir la variabilidad existente en cuanto a la definición de pseudoartrosis utilizada por los diferentes autores.

Al margen de las diferencias encontradas en las características de los pacientes incluidos, también existió una marcada variabilidad en cuanto a las intervenciones aplicadas. En la serie de Bielecki et al.²³ se utilizó el PRP como tratamiento único, en forma de invección percutánea; y esta modalidad de tratamiento también fue utilizada en algunos de los pacientes incluidos en la serie de Sánchez et al.³¹. No obstante, la mayoría de los pacientes de esta serie³¹, al igual que los pacientes incluidos en el resto de estudios, fueron tratados con PRP asociado a cirugía^{24,26–33}. En algunos casos el procedimiento quirúrgico se limitó básicamente a la aplicación de un método de fijación externa²⁹ o interna²⁷, mientras que en otros estudios se permitió además el aporte de injerto óseo^{24,26,28,30-33}. En algunas series el injerto fue obtenido de hueso autólogo de la cresta ilíaca^{26,28,30,32}, y en otros casos se utilizó un injerto de naturaleza no autóloga^{24,31,33}. Por otra parte, no sólo se encontraron diferencias en cuanto a la técnica quirúrgica utilizada, sino que también se detectaron múltiples diferencias relativas al método de preparación del PRP: dispositivos empleados, volumen de sangre utilizado, anticoagulante, parámetros de centrifugación, proceso de activación y momento de obtención del preparado. Todo ello influyó, por un lado, en el volumen de producto final obtenido; y por otro lado, en la concentración plaquetaria del producto y, por tanto, en la concentración de los factores de crecimiento implicados en los procesos de regeneración tisular (aspectos que pudieron afectar considerablemente a los resultados obtenidos en los diferentes estudios).

Otro factor que dificulta la comparabilidad de los resultados es la variabilidad en los criterios utilizados para definir la existencia de consolidación ósea; hecho que pone de manifiesto la ausencia de una definición objetiva, validada y aceptada para determinar la resolución de la pseudoartrosis.

En cuanto a los aspectos relacionados con la **seguridad**, estos fueron tratados muy brevemente en la mayoría de los estudios. De hecho, en algunos de ellos ni siquiera se hizo referencia a este tipo de cuestiones^{29,30}. En la mayoría de los casos no se describieron complicaciones relacionadas con el uso del PRP^{26–28,31–33}. Algunos pacientes pertenecientes a la serie de Bielecki *et al.*²³ manifestaron complicaciones de carácter leve y autolimitado (hinchazón en el punto de aplicación del PRP, y molestias en la vena donante). El único estudio que describió la aparición de complicaciones infecciosas fue el de Calori *et al.*²⁴, aunque en una proporción similar a la encontrada en el grupo tratado con el comparador (PMO-7rh). Ninguno de los estudios hizo referencia a la aparición de tumores. A la luz de estos resultados, el PRP parece un producto relativamente seguro. No obstante, hay que tener en cuenta que el periodo de seguimiento de los estudios fue corto (alrededor de un año, incluso inferior en algunos casos), y este hecho no permite descartar el riesgo de complicaciones a más largo plazo.

Conclusiones

- La evidencia identificada sobre eficacia y seguridad del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica se limita a series de casos de calidad media-baja y a los resultados aislados de uno de los brazos de un ECA; existiendo una gran variabilidad entre los estudios en cuanto a poblaciones incluidas, técnicas quirúrgicas utilizadas, y métodos empleados para la obtención del PRP.
- A pesar de los buenos resultados descritos en la mayoría de los trabajos, la evidencia disponible no permite confirmar la eficacia del PRP (administrado de forma aislada o como tratamiento adyuvante al procedimiento quirúrgico convencional) para la resolución de la pseudoartrosis aséptica.
- No se han descrito complicaciones graves asociadas al uso del PRP en pacientes con pseudoartrosis aséptica y las complicaciones descritas son, por lo general, de carácter leve y autolimitado. No obstante, no se dispone de información de seguridad a largo plazo.
- Aunque los resultados son prometedores, en términos de eficacia y seguridad, los potenciales efectos beneficiosos descritos para el PRP en los estudios identificados en la revisión sistemática deben ser corroborados mediante estudios de mayor rigor metodológico, con un diseño controlado, y a ser posible aleatorizado.
- En cuanto a la eficiencia económica, el hecho de no localizar ninguna evaluación económica sobre el uso de PRP en pseudoartrosis aséptica no permite establecer conclusiones al respecto.

Recomendaciones

- La evidencia disponible no permite recomendar el uso rutinario del PRP, solo o asociado al procedimiento quirúrgico convencional, en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica.
- En caso de utilizarse en pacientes seleccionados, se recomienda hacerlo bajo una estricta supervisión, e informando debidamente al paciente de que se trata de una tecnología que aún no ha demostrado adecuadamente su eficacia, ni su seguridad a largo plazo.
- Como línea de investigación futura, se recomienda la realización de ECA que permitan confirmar los beneficios del PRP en el tratamiento de la pseudoartrosis aséptica, y obtener conclusiones sólidas sobre las que sustentar recomendaciones acerca de su utilización.

Referencias

- 1. Phieffer L, Goutlet J. Delayed unions of the tibia. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(1):206–16.
- 2. Sen MK, Miclau T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions? Injury. 2007; 38(Suppl 1):S75–80.
- 3. Griffin XL, Costa ML, Parsons N, Smith N. Electromagnetic field stimulation for treating delayed union or non-union of long bone fractures in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 4. Art. No.: CD008471. DOI: 10.1002/14651858.CD008471.pub2.
- 4. Bhandari M, Guyatt GH, Swiontkowski MF, Tornetta P, Sprague S, Schemitsch EH. A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopaedic surgeons. J Orthop Trauma. 2002; 16(8):562–6.
- 5. Brinker M, O'Connor D. Nonunions: evaluation and treatment. En: Browner B, Jupiter J, Levine A, Trafton P, Krettek C, eds. Skeletal trauma: basic science, management and reconstruction. 4^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
- 6. Schoelles K, Snyder D, Kaczmarek J, Kuserk E, Erinoff E, Turkelson C, et al. The role of bone growth stimulating devices and orthobiologics in healing nonunion fractures. Technology assessment. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
- 7. Motsitsi NS. Management of infected nonunion of long bones: the last decade (1996–2006). Injury. 2008;39(2):155–60.
- 8. Civinini R, Macera A, Nistri L, Redl B, Innocenti M. The use of autologous blood-derived growth factors in bone regeneration. Clin Cases Miner Bone Metab. 2011;8(1):25–31.
- 9. Steinert AF, Middleton KK, Araujo PH, Fu FH. Platelet-rich plasma in orthopaedic surgery and sports medicine: pearls, pitfalls, and new trends in research. Oper Tech Orthop. 2012;22(2):91–103.
- 10. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? Implant Dent. 2001;10(4):225–8.

- 11. Carrasco J, Bonete D, Gomar F. Plasma rico en plaquetas vs. plasma rico en factores de crecimiento. Rev Esp Cir Osteoartic. 2009; 46(239):127–40.
- 12. Trujillo Pérez M, Acebal Blanco F, Labrot-Moreno Moleón I, Carrero González A. Gel plaquetario. Actualización de su uso en técnicas de regeneración. Semin Med. 2008;60(1):25–42.
- 13. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013. Informe/V1/23052013 [citado 31 mayo 2013]. URL: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf
- 14. Lerner R, Esterhai JJ, Polomano R, Cheatle M, Heppenstall R. Quality of life assessment of patients with post-traumatic fracture nonunion, chronic refractory osteomyelitis, and lower-extremity amputation. Clin Orthop Relat Res. 1993;295:28–36.
- 15. Kanakaris N, Giannoudis P. The health economics of the treatment of long-bone non-unions. Injury. 2007;38(Suppl 2):S77–84.
- 16. Higgins JPT, Altman DGSJ, Sterne JAC (eds). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins JPT, Green S (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions versión 5.1.0 [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [actualizado marzo 2011; citado 10 junio 2013]. URL: http://www.cochrane-handbook.org
- 17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2011. (SIGN 50). [citado 31 mayo 2013]. URL: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf
- Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS No 2006/0I.
- Osteba. Fichas de lectura crítica. Plataforma Web 2.0 [Internet]. Vitoria: Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. [citado 31 mayo 2013]. URL: http://www.lecturacritica.com

- 20. International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Listado de comprobación para informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias versión 3.2 [Internet]. INAHTA. [actualizado agosto 2007; citado 26 febrero 2013]. URL: http://inahta.episerverhotell.net/upload/HTA_resources/HTA_checkl ist_instructions_Spanish.pdf. (Archivado por WebCite® en http://www.webcitation.org/6EiOVPyL8).
- 21. Cabello López J. Plantilla para ayudarte a entender una evaluación económica. En: CASPe. Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.31-5.
- 22. Nieto Pereda B, Guerra M. Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de patología musculoesquelética. Madrid: Agencia Laín Entralgo, Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2011. Consulta Específica CE03/2011.
- 23. Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T. Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. Eur Surg Res. 2008;40(3):289–96.
- 24. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, D'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. Injury. 2008;39(12):1391–402.
- 25. Calori GM, D'Avino M, Tagliabue L, Albisetti W, D'Imporzano M, Peretti G. An ongoing research for evaluation of treatment with BMPs or AGFs in long bone non-union: protocol description and preliminary results. Injury. 2006;37(Suppl 3):S43–50.
- 26. Chiang C, Su C, Huang C, Chen W, Chen T, Tzeng Y. Early experience and results of bone graft enriched with autologous platelet gel for recalcitrant nonunions of lower extremity. J Trauma. 2007; 63(3):655–61.
- 27. Galasso O, Mariconda M, Romano G, Capuano N, Romano L, Iannò B, et al. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. J Orthop Traumatol. 2008;9(3):129–34.
- 28. Hakimi M, Jungbluth P, Thelen S, Betsch M, Linhart W, Flohe S, et al. Platelet-rich plasma combined with autologous cancellous bone: an alternative therapy for persistent non-union. Unfallchirurg. 2011; 114(11):998–1006.

- 29. Mariconda M, Cozzolino F, Cozzolino A, D'Agostino E, Bove A, Milano C. Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation. J Orthop Trauma. 2008;22(5):342–5.
- 30. Reichert P, Rutowski R, Zimmer K, Gosk J, Greczner T, Skiba K, et al. Treatment of pseudoarthrosis of long bones with the decortication method using platelet-derived growth factor. Adv Clin Exp Med. 2006;15(5):843–9.
- 31. Sanchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. J Orthop Trauma. 2009;23(1):52–9.
- 32. Vicario Espinosa C, López-Oliva Muñoz F, Asenjo Siguero JJ, Ladero Morales F, Ibarzabal Gil A. Experiencia con el sistema gravitational platelet separation (GPS) en el tratamiento de las pseudoartrosis diafisarias de huesos largos. Patol apar locomot Fund Mapfre Med. 2006;4(2):98–104.
- 33. Watson JT. Autologous growth factors combined with demineralized bone matrix used as an alternative to autograft for the treatment of recalcitrant nonunited fractures of long bones: a report of six cases. [Internet]. DePuy; 2002. [Citado 14 de febrero de 2013]. URL: http://nepaperfusion.com/prp-info/articles/autologous_growth_factors.pdf. (Archivado por WebCite® en http://www.webcitation.org/6EQGdvp76).
- 34. Weber B, Cech O. Pseudoarthrosis: pathophysiology, biomechanics, therapy, results. Bern, Switzerland: Hans Huber Publishers; 1976.
- 35. Marx R, Carlson E, Eichstaedt R, Schimmele S, Strauss J, Georgeff K. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998;85:638–46.
- 36. Skaler T, Bowens A. Efficacy of autologous platelet rich plasma in bone healing; Evidence based review. ACC Evidence Based Healthcare Group; 2007.
- 37. Hammer R, Hammerby S, Lindholm B. Accuracy of radiologic assessment of tibial shaft fracture union in humans. Clin Orthop Relat Res. 1985;199:233–8.
- 38. Ware J, Snow K, Kosinski. SF-36 Health survey: manual and interpretation guide. Boston, Lincoln: The Health Assessment Lab and QualityMetric; 1996.
- 39. Stewart M, Hundley J. Fractures of the humerus: a comparative study in methods treatment. J Bone Joint Surg. 1995;37-A:681–92.

- 40. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009;339:b2700.
- 41. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. Injury. 2007;38(Suppl 4):S3–6.
- 42. ECRI Institute. Blood recovery systems for orthopedic procedures [Internet]. Plymouth: ECRI Institute; 2012. Hotline Response [citado 4 Marzo 2013]. URL: https://www.ecri.org
- 43. Lin SS, Cabezas A, Breitbart E, Maloof P. Application of plateletrich plasma or bone marrow aspirate for stable nonunion. Tech Orthop. 2011;26(1):32–6.
- 44. Kanakaris N, Angoules A, Nikolaou V, Kontakis G, Giannoudis P. Treatment and outcomes of pelvic malunions and nonunions: a systematic review. Clin Orthop Relat Res. 2009;467(8):2112–24.
- 45. Valencia M, Barco R, Antuña SA. Pseudoartrosis y maluniones de húmero proximal. Rev Ortop Traumatol. 2011;55(5):405–12.
- 46. Giannoudis P, Jones E, Einhorn T. Fracture healing and bone repair. Injury. 2011;42(6):549–50.
- 47. Yuan T, Zhang C, Li S, Guo S, Zeng B. Theoretical study and clinical practice of platelet-rich plasma in improving bone repair. Chin J Clin Rehabil. 2006;10(5):190–2.
- 48. Franchini M, Dupplicato P, Ferro I, De Gironcoli M, Aldegheri R. Efficacy of platelet gel in reconstructive bone surgery. Orthopedics. 2005;28(2):161–3.
- 49. Franchini M, Rocca G, Bosinelli A, Governa M, Olzer D, Fiorini S, et al. Use of platelet gel and bone from tissue bank in reconstructive orthopaedic surgery: the regenerative medicine as a multidisciplinary model. Blood Transfus. 2006;4(4):296–310.
- 50. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: a systematic review. Injury. 2009;40(2):158–62.
- Griffin XL, Wallace D, Parsons N, Costa M. Platelet rich therapies for long bone healing in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD009496. DOI: 10.1002/ 14651858.CD009496.pub2.

- 52. Jia X, Peters PG, Schon L. The use of platelet-rich plasma in the management of foot and ankle conditions. Oper Tech Sports Med. 2011;19(3):177–84.
- 53. Mendieta Archundia TR, Alvarado Soriano JC, Negrete Corona J. Utility of platelet-rich plasma and growth factors bone in the bone defects. Acta Ortop Mex. 2007;21(5):256–60.
- 54. Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn T, Schemitsch E, et al. Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. J Bone Joint Surg Am. 2012;94(4):298–307.
- 55. Autologous platelet rich plasma application. Seoul: Committee for New Health Technology Assessment (CNHTA). National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2012.

Anexos

Anexo I: Estrategia de búsqueda bibliográfica

Eficacia y seguridad

MEDLINE

• Bases de datos:

Ovid MEDLINE(R) without Revisions <1996 to November Week 3 2012>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 04, 2012>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <November 14, 2012>

- 1 exp Fractures, Ununited/
- 2 Fractures, Malunited/
- 3 or/1-2
- 4 (pseudarthrosis or pseud?arthros*).ti,ab.
- 5 ((fracture? or bone?) and (no? adj3 (unio* or unit*))).ti,ab.
- 6 4 or 5
- 7 Fractures, Bone/ and (pseudarthrosis or pseud?arthros*).ti,ab.
- Fractures, Bone/ and (nonunit* or nonunio* or non-unit* or non-unio* or maluni* or healing or fixat*).ti,ab.
- 9 7 or 8
- 10 3 or 6 or 9
- 11 Platelet-Rich Plasma/ or Blood Platelets/
- 12 (platelet rich adj3 (plasma or therap* or fibrin)).ti,ab.
- 13 (platelet adj3 gel).ti,ab.
- 14 (PRP or PRF or PLATELET PLASMA or PLATELET GEL or PLATELET CONCENTRATED or BUFFY LAYER).ti,ab.
- 15 ("ACP double" or "cascade autologous platelet system" or "GPS gravitacional Platelet" or "Magellan Autologous" or "PRGF" or "SmarttPRep").ti,ab.
- 16 ("Angel whole blood" or "GenesisCS RPR" or "Cell Saver" or "Sequire").ti,ab.
- 17 or/11-16
- 18 10 and 17

41 (fecha: 5 de diciembre de 2012)

EMBASE

- #1 'pseudarthrosis'/de OR 'fracture nonunion'/de
- #2 'fracture'/exp
- #3 pseudoarthros*:ab,ti OR pseud?arthros*:ab,ti OR pseud??rthros*: ab,ti AND [embase]/lim
- #4 bone?:ab,ti OR fracture?:ab,ti AND (no? NEAR/3 (unio* OR unit*)):ab,ti AND [embase]/lim
- #5 #3 OR #4
- #6 #2 AND #3
- #7 nonunit*:ab,ti OR non?unit*:ab,ti OR nonunio*:ab,ti OR non?unio*:ab,ti OR maluni*:ab,ti OR healing:ab,ti OR fixat*:ab,ti AND [embase]/lim
- #8 #2 AND #7
- #9 #6 OR #8
- #10 #1 OR #5 OR #9
- #11 'thrombocyte rich plasma'/de OR 'thrombocyte'/exp
- #12 plasma:ab,ti OR therap*:ab,ti OR gel:ab,ti OR fibrin:ab,ti AND [embase]/lim
- #13 platelet:ab,ti OR (platelet:ab,ti AND rich:ab,ti) AND [embase]/lim
- #14 #12 AND #13
- #15 'prp':ab,ti OR 'prf':ab,ti OR 'platelet plasma':ab,ti OR 'platelet gel':ab,ti OR 'platelet concentrated':ab,ti OR 'buffy layer':ab,ti AND [embase]/lim
- #16 'acp double':ab,ti OR 'cascade autologous platelet system':ab,ti OR 'gps gravitational platelet':ab,ti OR 'magellan autologous':ab,ti OR 'prgf':ab,ti OR 'smarttprep':ab,ti OR 'angel whole blood':ab,ti OR 'genesiscs rpr':ab,ti OR 'cell saver':ab,ti OR 'sequire':ab,ti AND [embase]/lim
- #17 #11 OR #14 OR #15 OR #16
- #18 #10 AND #17
- #19 #18 AND 'nonhuman'/de
- #20 #18 NOT #19

170 (fecha: 13 de diciembre de 2012)

WOS

• Bases de datos:

SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH (Timespan: All Years; Lemmatization: On).

- #1 TS=(pseudoarthros* OR pseud?arthros*) or TI=(pseudoarthros* OR pseud?arthros*)
- #2 TS=(fractur? bone?) OR TI=(fractur? bone?)
- #3 TS=((unio* or unit*) near (no or non)) OR TI=((unio* or unit*) near (no or non))
- #4 TS= (malunit* or ununit*) OR TI=(malunit* or ununit*)
- #5 #3 AND #2
- #6 #4 AND #2
- #7 #2 AND #1
- #8 #7 OR #6 OR #5
- #9 TS= ((PLATELET RICH PLASMA) OR (BLOOD PLATELET?)) OR TI= ((PLATELET RICH PLASMA) OR (BLOOD PLATELET?))
- #10 (TS= (PLATELET RICH) OR TI= (PLATELET RICH))
 AND (TS= (PLASMA OR THERAP* OR FIBRIN) OR
 TI= (PLASMA OR THERAP* OR FIBRIN))
- #11 TS= (PLATELET NEAR GEL) OR TI= (PLATELET NEAR GEL)
- #12 TS= ("acp double" OR "cascade autologous platelet system" OR "gps gravitational platelet" OR "magellan autologous" OR "prgf" OR "smarttprep" OR "angel whole blood" OR "genesiscs rpr" OR "cell saver" OR "sequire") OR TI= ("acp double" OR "cascade autologous platelet system" OR "gps gravitational platelet" OR "magellan autologous" OR "prgf" OR "smarttprep" OR "angel whole blood" OR "genesiscs rpr" OR "cell saver" OR "sequire")
- #13 TS= ("prp" OR "prf" OR "platelet plasma" OR "platelet gel" OR "platelet concentrated" OR "buffy layer") OR TI= ("prp" OR "prf" OR "platelet plasma" OR "platelet gel" OR "platelet concentrated" OR "buffy layer")
- #14 #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9
- #15 #14 AND #8

3 (fecha: 10 de diciembre de 2012)

COCHRANE LIBRARY

• Estrategia de búsqueda:

- #1 pseudoarthrosis or (bone fracture and ((no union) or (no unit)))
- #2 MeSH descriptor: [Fractures, Ununited] 1 tree(s) exploded
- #3 MeSH descriptor: [Fractures, Malunited] explode all trees
- #4 #1 or #2 or #3
- #5 (platelet rich) or (platelet gel) or ((platelet rich) and (plasma or therap or fibrin))
- #6 MeSH descriptor: [Platelet-Rich Plasma] this term only
- #7 MeSH descriptor: [Blood Platelets] this term only
- #8 #5 or #6 or #7
- #9 #4 and #8

Resultados:

10 (fecha: 11 de diciembre de 2012)

CRD

• Bases de datos:

HTA, DARE y NHS EED.

• Estrategia de búsqueda:

- 1 MeSH DESCRIPTOR Fractures, Ununited EXPLODE ALL TREES
- 2 MeSH DESCRIPTOR Platelet-Rich Plasma EXPLODE ALL TREES
- 3 1 or 2

• Resultados:

36 (fecha: 10 de diciembre de 2012)

IBECS

• Estrategia de búsqueda:

- 1 "PLASMA rico en plaquetas" [Descriptor de asunto]
- 2 "PSEUDOARTROSIS/RH" [Descriptor de asunto]
- 3 "PSEUDOARTROSIS/TH" [Descriptor de asunto]
- 4 1 or 2 or 3

• Resultados:

28 (fecha: 11 de diciembre de 2012)

IME

• Estrategia de búsqueda:

- 1 Descriptores (frase) = "plasma rico en plaquetas"
- 2 Campos básicos (frase) = "plasma rico en plaquetas"
- 3 1 OR 2
- 4 Descriptores (frase) = "pseudoartrosis"
- 5 Campos básicos (frase) = "pseudoartrosis"
- 6 4 OR 5
- 7 3 AND 6

Resultados:

0 (fecha: 11 de diciembre de 2012)

ECRI (Health Technology Assessment Information Service)

• Estrategia de búsqueda:

- 1 pseudoarthrosis
- 2 platelet rich plasma
- 3 1 or 2

• Resultados:

37 (fecha: 13 de diciembre de 2012)

Eficiencia económica

MEDLINE

• Bases de datos:

Ovid MEDLINE(R) <1946 to March Week 1 2013>

- 1 exp Fractures, Ununited/
- 2 Fractures, Malunited/
- 3 or/1-2
- 4 (pseudarthrosis or pseud?arthros*).ti,ab.
- 5 ((fracture? or bone?) and (no? adj3 (unio* or unit*))).ti,ab.
- 6 4 or 5
- Fractures, Bone/ and (pseudarthrosis or pseud?arthros*).ti,ab.
- 8 Fractures, Bone/ and (nonunit* or nonunio* or non-unit* or non-unio* or maluni* or healing or fixat*).ti,ab.
- 9 7 or 8
- 10 3 or 6 or 9
- 11 Platelet-Rich Plasma/ or Blood Platelets/
- 12 (platelet rich adj3 (plasma or therap* or fibrin)).ti,ab.
- 13 (platelet adj3 gel).ti,ab.
- 14 (PRP or PRF or PLATELET PLASMA or PLATELET GEL or PLATELET CONCENTRATED or BUFFY LAYER).ti,ab.
- 15 ("ACP double" or "cascade autologous platelet system" or "GPS gravitational Platelet" or "Magellan Autologous" or "PRGF" or "SmarttPRep").ti,ab.
- 16 ("Angel whole blood" or "GenesisCS RPR" or "Cell Saver" or "Sequire").ti,ab.
- 17 or/11-16
- 18 10 and 17
- 19 "Value of Life"/
- 20 exp "Costs and Cost Analysis"/ or Economics, Medical/ or Economics, Nursing/or Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Hospital/ or Economics/
- 21 (econom\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.
- 22 (expenditure\$ not energy).ti,ab.

- 23 (value adj1 money).ti,ab.
- 24 budget\$.ti,ab.
- 25 or/20-24
- 26 10 and 18 and 25

25 (fecha: 19 de marzo de 2013).

EMBASE

- #1 'pseudarthrosis'/de OR 'fracture nonunion'/de
- #2 'fracture'/exp
- #3 pseudoarthros*:ab,ti OR pseud?arthros*:ab,ti OR pseud??rthros*:ab,ti AND [embase]/lim
- #4 bone?:ab,ti OR fracture?:ab,ti AND (no? NEAR/3 (unio* OR unit*)):ab,ti AND [embase]/lim
- #5 #3 OR #4
- #6 #2 AND #3
- #7 nonunit*:ab,ti OR non?unit*:ab,ti OR nonunio*:ab,ti OR non?unio*:ab,ti OR maluni*:ab,ti OR healing:ab,ti OR fixat*:ab,ti AND [embase]/lim
- #8 #2 AND #7
- #9 #6 OR #8
- #10 #1 OR #5 OR #9
- #11 'thrombocyte rich plasma'/de OR 'thrombocyte'/exp
- #12 plasma:ab,ti OR therap*:ab,ti OR gel:ab,ti OR fibrin:ab,ti AND [embase]/lim
- #13 platelet:ab,ti OR (platelet:ab,ti AND rich:ab,ti) AND [embase]/lim
- #14 #12 AND #13
- #15 'prp':ab,ti OR 'prf':ab,ti OR 'platelet plasma':ab,ti OR 'platelet gel':ab,ti OR 'platelet concentrated':ab,ti OR 'buffy layer':ab,ti AND [embase]/lim
- #16 'acp double':ab,ti OR 'cascade autologous platelet system':ab,ti OR 'gps gravitational platelet':ab,ti OR 'magellan autologous':ab,ti OR 'prgf':ab,ti OR 'smarttprep':ab,ti OR 'angel whole blood':ab,ti OR 'genesiscs rpr':ab,ti OR 'cell saver':ab,ti OR 'sequire':ab,ti AND [embase]/lim
- #17 #11 OR #14 OR #15 OR #16

- #18 #10 AND #17
- #19 cost*:ti OR pric*:ti OR effectiven*:ti OR economic*:ti OR benefit*:ti
- #20 fiscal:ab,ti OR financial:ab,ti OR finance:ab,ti OR funding:ab,ti
- #21 'cost minimization analysis'/mj
- #22 'socioeconomics'/mj OR 'cost benefit analysis'/mj OR 'cost effectiveness analysis'/mj OR 'cost of illness'/mj OR 'cost control'/mj OR 'economic aspect'/mj OR 'financial management'/mj OR 'health care cost'/mj OR 'health care financing'/mj OR 'health economics'/mj OR 'hospital cost'/mj
- #23 #19 OR #20 OR #22
- #24 #18 AND #23

(fecha: 20 de enero de 2013)

WOS

• Bases de datos:

SCI-EXPANDED, SSCI, CPCI-S, CPCI-SSH (Timespan: All Years; Lemmatization: On).

- #1 TS=(pseudoarthros* OR pseud?arthros*) or TI=(pseudoarthros* OR pseud?arthros*)
- #2 TS=(fractur? bone?) OR TI=(fractur? bone?)
- #3 TS=((unio* or unit*) near (no or non)) OR TI=((unio* or unit*) near (no or non))
- #4 TS= (malunit* or ununit*) OR TI=(malunit* or ununit*)
- #5 #3 AND #2
- #6 #4 AND #2
- #7 #2 AND #1
- #8 #7 OR #6 OR #5
- #9 TS= ((PLATELET RICH PLASMA) OR (BLOOD PLATELET?)) OR TI= ((PLATELET RICH PLASMA) OR (BLOOD PLATELET?))
- #10 (TS= (PLATELET RICH) OR TI= (PLATELET RICH))
 AND (TS= (PLASMA OR THERAP* OR FIBRIN) OR
 TI= (PLASMA OR THERAP* OR FIBRIN))

- #11 TS= (PLATELET NEAR GEL) OR TI= (PLATELET NEAR GEL)
- #12 TS= ("acp double" OR "cascade autologous platelet system" OR "gps gravitational platelet" OR "magellan autologous" OR "prgf" OR "smarttprep" OR "angel whole blood" OR "genesiscs rpr" OR "cell saver" OR "sequire") OR TI= ("acp double" OR "cascade autologous platelet system" OR "gps gravitational platelet" OR "magellan autologous" OR "prgf" OR "smarttprep" OR "angel whole blood" OR "genesiscs rpr" OR "cell saver" OR "sequire")
- #13 TS= ("prp" OR "prf" OR "platelet plasma" OR "platelet gel" OR "platelet concentrated" OR "buffy layer") OR TI= ("prp" OR "prf" OR "platelet plasma" OR "platelet gel" OR "platelet concentrated" OR "buffy layer")
- #14 #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9
- #15 #14 AND #8
- #16 TS=("cost*" OR "fiscal" OR "financ*" OR "funding" OR

 "pric" OR "effectiven*" OR "economic" OR "benefit") OR

 TI= ("cost*" OR "fiscal" OR "financ*" OR "funding" OR

 "pric" OR "effectiven*" OR "economic" OR "benefit")
- #17 #16 AND #14
- #18 #16 AND #8
- #19 #16 AND #14

Resultados:

17 (fecha: 20 de marzo de 2013)

Anexo II: Listados de comprobación SIGN (adaptación al castellano)^{17,18}

Listado de comprobación para revisiones sistemáticas y metanálisis

Identificación del estudio (referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver)					
Sección	1: VALIDEZ INTERNA				
Indica er	<i>de evaluación:</i> n cada uno de los criterios de la validez interna la opción opiada (A,B,C,D) y los comentarios.	¿En qué medida se cumple este criterio? A: se cumple adecuadamente. B: se cumple parcialmente. C: no se cumple adecuadamente. D: no sé. Comentarios			
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes).				
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?				
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?				
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales? Valorar si se emplea alguna escala de calidad, y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.				
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad [si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)].				
Sección	2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO				
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, 0.				
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?				

Listado de comprobación para ECA

Identifica	ción del estudio (referencia bibliográfica del estudio, formato	Vancouver)			
Sección 1: VALIDEZ INTERNA					
Indica en	de evaluación: cada uno de los criterios de la validez interna la opción piada (A,B,C,D) y los comentarios.	¿En qué medida se cumple este criterio? A: se cumple adecuadamente. B: se cumple parcialmente. C: no se cumple adecuadamente. D: no sé. Comentarios			
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención- Comparación y Resultados (Outcomes).				
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?				
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización.				
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego, o abierto con evaluación ciega de los resultados.				
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?				
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?				
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?				
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?				
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar)				
1.10	Si el estudio es multicéntrico, ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?				
Sección :	2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO				
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, 0.				
2.2	En caso de +, 6 -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?				
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?				
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de este informe?				

Listado de comprobación para estudios de cohortes

Identifica	ción del estudio (referencia bibliográfica del estudio, format	o Vancouver)
Section 1	: VALIDEZ INTERNA	
Indica en	<i>de evaluación:</i> I cada uno de los criterios de la validez interna la opción opiada (A,B,C,D) y los comentarios.	¿En qué medida se cumple este criterio? A: se cumple adecuadamente. B: se cumple parcialmente. C: no se cumple adecuadamente. D: no sé. Comentarios
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes).	
SELECC	IÓN DE LOS SUJETOS	
1.2	¿Son las poblaciones de origen comparables en todo, excepto en el factor que se investiga? Ej: ¿existen sujetos expuestos y no expuestos, o sujetos con distintos grados de exposición, o con distintos niveles de marcadores pronósticos, o con diferentes factores pronósticos?	
1.3	¿Se indica cuántos de los pacientes a los que se propuso participar lo hicieron? (En cada una de las ramas).	
1.4	¿Es probable que algunos pacientes padecieran el evento de interés en el momento de iniciarse el estudio? ¿Se tuvo en cuenta en el análisis?	
1.5	¿Qué porcentaje de individuos o de las cohortes reclutadas en cada rama abandonan el estudio antes de finalizar?	
1.6	¿Se realiza alguna comparación entre los participantes que completaron y los que se perdieron para el seguimiento, en función de la exposición al factor de estudio?	
EVALUA	CIÓN	
1.7	¿Los resultados finales están claramente definidos?	
1.8	¿La valoración del resultado final se hace en condiciones ciegas en lo relativo al estado de la exposición?	
1.9	Si el enmascaramiento no fue posible, ¿hay pruebas directas o indirectas de cómo puede haber influido el conocimiento de la exposición sobre la evaluación del resultado?	

Identifica	ación del estudio (referencia bibliográfica del estudio, formato Va	ancouver) (continuación)					
EVALUA	CIÓN (continuación)						
1.10	¿Es fiable la medida utilizada para valorar la exposición?						
1.11	¿Se proporciona evidencia procedente de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación es válido y fiable?						
1.12	¿Se ha evaluado más de una vez el nivel de exposición o el factor pronóstico?						
FACTOR	RES DE CONFUSIÓN						
1.13	¿Se han identificado y tenido en cuenta de forma adecuada en el diseño y en el análisis del estudio los principales elementos de confusión posibles? Valora además si se realiza un ajuste por los factores pronósticos importantes. ¿Se ha realizado un modelo de análisis multivariante?						
ANÁLISIS	S ESTADÍSTICO						
1.14	¿Se presentan los intervalos de confianza?						
Sección :	2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO						
2.1	¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de factores de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique la respuesta con ++, +, 0.						
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto observado se debe a la intervención a estudio?						
2.3	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables a la población diana del informe?						

Listado de comprobación para estudios de casos y controles

Identifica	ción del estudio (referencia bibliográfica del estudio, formato	Vancouver)				
Section 1	: VALIDEZ INTERNA					
Indica en	de evaluación: cada uno de los criterios de la validez interna la opción opiada (A,B,C,D) y los comentarios.	¿En qué medida se cumple este criterio? A: se cumple adecuadamente. B: se cumple parcialmente. C: no se cumple adecuadamente. D: no sé. Comentarios				
1.1	¿La revisión plantea una pregunta apropiada y claramente formulada?					
SELECCI	ÓN DE LOS SUJETOS					
1.2	¿Los casos y los controles se han tomado de las poblaciones comparables?					
1.3	¿Se han utilizado los mismos criterios de inclusión para los casos y para los controles?					
1.4	¿Qué porcentaje de cada grupo (casos y controles) participó en cada estudio?					
1.5	¿Se ha efectuado algún tipo de comparación entre participantes y no participantes con el fin de establecer cuáles son sus similitudes o sus diferencias?					
1.6	$\ensuremath{\mathcal{LEst\acute{a}n}}$ los casos claramente definidos y diferenciados de los controles?					
1.7	¿Está claramente establecido que los controles no son casos?					
EVALUA	CIÓN					
1.8	¿Se han tomado medidas para evitar que le conocimiento de la exposición primaria influya en la determinación de los casos?					
1.9	¿Se ha medido la exposición de la intervención de un modo estándar, válido y fiable?					
FACTORES DE CONFUSIÓN						
ANÁLISIS	S ESTADÍSTICO					
1.11	¿Se presentan los intervalos de confianza?					

Identificación del estudio (referencia bibliográfica del estudio, formato Vancouver) (continuación) Sección 2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO						
2.1	¿Hasta qué punto la ejecución del estudio permitió minimizar el riesgo de sesgo o de elementos de confusión y establecer una relación causal entre la exposición y el efecto? Codifique la respuesta con ++, +, 0.					
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto global se debe a la intervención a estudio?					
2.3	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes a los que va dirigido el informe?					

Anexo III: Ficha para la lectura crítica de series de casos (Osteba)¹⁹

1. REFERENCIA
Cita bibliográfica: Cita abreviada:
2. ESTUDIO
Diseño: Objetivos: Período de realización: Procedencia de la población: Entidades participantes:
3. REVISOR/ES
Nombre/s: Fecha:
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida. □ Bien □ Regular □ Mal □ No sé / no aplicable
5. METODOLOGÍA
5.1. PARTICIPANTES
¿Se describe el método de selección de los participantes? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se especifican los criterios de inclusión? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se especifican los criterios de exclusión? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable

5. METODOLOGÍA (continuación)
5.1. PARTICIPANTES (continuación)
¿Se indica el número de participantes/grupo?
□ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Están bien descritas las características de los participantes? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés? ☐ Sí ☐ No ☐ Parcialmente ☐ No sé / no aplicable
En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
5.2. INTERVENCIÓN
¿Está bien descrita la intervención a estudio? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
5.3. SEGUIMIENTO
¿Se indica el período de seguimiento? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número) □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se indican las características de las pérdidas? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
En resumen, ¿el seguimiento es adecuado? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable
★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio. □ Bien □ Regular □ Mal □ No sé / no aplicable

6. RESULTADOS							
¿Hay una descripción detallada de los resultados? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable							
☐ Sí☐ No☐ Parcialmente☐ No sé / no aplicable	¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales? ☐ Sí ☐ No ☐ Parcialmente ☐ No sé / no aplicable						
★Los resultados del estudio están claramente descr □ Bien □ Regular □ Mal □ No sé / no aplicable	tos.						
7. CONCLUSIONES							
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del ☐ Sí ☐ No ☐ Parcialmente ☐ No sé / no aplicable	estudio?						
 ★Las conclusiones presentadas se basan en los res limitaciones del estudio. □ Bien □ Regular □ Mal □ No sé / no aplicable 	ultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles						
8. CONFLICTOS DE INTERÉS							
¿Se menciona la fuente de financiación? □ Sí □ No □ Parcialmente □ No sé / no aplicable							
$ \hbox{${\it Los autores declaran la existencia o ausencia de algorithm} \ \square$ Si \ \square$ No \ \square$ Parcialmente \ \square$ No sé / no aplicable $	gún conflicto de interés?						
★Los conflictos de interés no condicionan los resulta este criterio? □ Bien □ Regular □ Mal □ No sé / no aplicable	dos ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple						
9. VALIDEZ EXTERNA							
★Los resultados del estudio son generalizables a la □ Bien □ Regular □ Mal □ No sé / no aplicable	población y al contexto que interesa.						
10. CALIDAD DE LA EVIDENCIA							
Resumen de lo contestado hasta ahora:							
Pregunta de investigación El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.	□Bien □Regular □Mal □Ns/ no aplicable						
Método La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.	□Bien □Regular □Mal □Ns/ no aplicable						
Resultados Los resultados del estudio están claramente □Bien □Regular □Mal □Ns/ no aplicable descritos.							
Conclusiones Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio. □Bien □Regular □Mal □Ns/ no aplicable							
Conflictos de interés Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?							
Validez externa Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.	□Bien □Regular □Mal □Ns/ no aplicable						

10. CALIDAD DE LA EVIDENCIA (continuación)

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal	
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja	
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja	
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja	

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

•	а	cal	hahi	de	la ev	idenc	ia es:

□ Alta □ Media □ Baja □ No clasificable

Comentarios sobre la lectura crítica:

Anexo IV: Listado de comprobación para informes de evaluación de tecnologías sanitarias (INAHTA)²⁰

Referencia del ir	nforme								
Organización (acrónimo)									
CRITERIOS DE COMPROBACIÓN						Parcial	mente	No	
PRELIMINARES									
1. ¿Se indican lo información?	s datos	de cont	actos para solicit	ar más]		
2. ¿Se identifica	n los aut	ores de	informe?						
3. ¿Se expresa a	algún co	nflicto d	e interés?						
4. ¿Se declara s	i el infori	me ha si	do revisado exte	rnamente?					
5. ¿Se aporta un	resume	en en ler	guaje no técnico	?]		
¿POR QUÉ?									
6. ¿Se describe	la pregu	ınta de p	oolítica sanitaria	planteada?]		
7. ¿Se describe	la pregu	ınta de i	nvestigación plar	teada?]		
8. ¿Se especifica	a el ámb	ito o alc	ance de la evalu	ación?					
9. ¿Se describe	la tecno	logía sa	nitaria evaluada?						
∂СÓМО?									
10. ¿Se detallan	las fuen	ites de ii	nformación y estr	ategias de búsqu	ieda emp	oleadas?			
Estrategia de búsqueda	da	es de tos	Período (año)	Restricción idiomática	fue		fuen inforr	s tipos de entes de irmación	
Lista completa de Lista de estudios Criteri referencias de los excluidos estudios incluidos					lusión	Criterio	s de excl	usión	
11. ¿Se aporta ir	nformaci	ión para	poder evaluar e	interpretar los dat	tos y la ir	nformación p	resentad	a?	
¿Describe el método de extracción de datos? ¿Describe el método de evaluación crítica (de la calidad de la bibliografía?				¿Describe el m de síntesis de				aluación	

CONTEXTO							
12. Análisis del con	texto (aplicable o no	a cada evaluación o	de tecr	nologías sa	anitai	ias)	
¿Considera las implicaciones médico-legales?	¿Aporta un análisis económico?	¿Considera las implicaciones éticas?	im	onsidera la plicacione: sociales?		¿Considera perspectivas de interés, pa consumido	(grupos acientes,
VALORACIÓN FINAL	RACIÓN FINAL			Sí	F	arcialmente	No
13. ¿Se discuten los	s resultados de la ev	valuación?					
14. ¿Se indican clar evaluación?	ramente las conclus	iones obtenidas en la	a				
15. ¿Se sugiere alg	una otra acción a re	alizar?					

Anexo V: Listado de comprobación CASPe para evaluaciones económicas²¹

A: VALIDEZ PREGUNTAS DE ELIMINACIÓN			
Preguntas de eliminación			
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?	Sí	No sé	No
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?	Sí	No sé	No
Evaluación costes y consecuencias			
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?	Sí	No sé	No
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?	Sí	No sé	No
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?	Sí	No sé	No
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?	Sí	No sé	No
B. RESULTADOS			
7 ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?			
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?	Sí	No sé	No
C. ¿AYUDAN LOS RESULTADOS?			
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?	Sí	No sé	No
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?	Sí	No sé	No
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?	Sí	No sé	No

Anexo VI. Tablas de evidencia de estudios primarios

ECA

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / comparación	Resultados*	Conclusiones	Calidad
Calori, 2008²⁴	Objetivos: Comparar la eficacia del PRP y la PMO-7rh en el	Número de participantes/ grupo: Grupo PRP: 60 pacientes:	Intervención grupo experimental: PRP + inierto óseo de	Eficacia: Consolidación (clínica v radiológica),	Las conclusiones de los autores hacen referencia	Baja
Calori, 2006 ²⁵	tratamiento de la pseudoartrosis	grupo PMO-7th: 60 pacientes.	naturaleza no autóloga (o sustito óseo sintético)	n (%): 41 (68,3 %). Tiempo hasta la	a la eficacia comparada del	
	persistente de huesos largos no tratable	Características de los participantes:	+/-revisión del método de fijación +	consolidación clínica, mediana ± DE:	PRP vs. la PMO- 7rh, y por lo tanto,	
	mediante las estrategias terapéuticas	Edad, mediana (rango): 41 (21 a 62) años.	rehabilitación postoperatoria.	17,1 ± 2,61 semanas (4 ± 0,61 meses).	están fuera del alcance de este	
	convencionales.	Sexo, n (%): hombres:	Intervención grupo	Tiempo hasta la	informe.	
	Diseño: ECA fase III	35 (58,3 %). Tipo de pseudoartrosis,	control: Osigraft® (3,5 mg	consolidacion radiologica, mediana ± DE:		
	Periodo de realización:	n (%): atrófica 60 (100 %).	eptotermina alfa + 1 g	38,6 ± 2,23 semanas		
	Abril 2005 - Julio 2007.	Hueso afectado, n (%):	colágeno) + injerto óseo de naturaleza no	(9 ± 0,52 meses). Reintervenciones: n (%):		
		húmero: 16 (26,7 %);	autóloga +/-revisión del	13 pacientes (revisión		
		radio: 9 (15 %); cúbito: 8	método de fijación +	método de fijación). No se		
		(13,3 %);	rehabilitación	resolvió la pseudoartrosis		
		fémur: 8 (13,3 %).	postoperatoria.	en ningún caso.		
		Cilugias previas, mediana (rango): 2 (1-5).	Media (rango): 12,4	D0/0/, II (%): 6 (15,5 %).		
		Autoinjerto previo,	(9 a 25) meses.	Complicaciones		
		n (%): 21 (35 %).	El período establecido	infecciosas, n (%): 5		
		Duracion pseudoartrosis, mediana + DE:	para determinar la consolidación fue a los	(8,3 %). Nueva fractura n (%): 1		
		19,2 ± 2,86 meses.	9 meses tras el alta	(1,7 %), debido a		
		Factores de riesgo, n (%):	hospitalaria.	osteopenia grave.		
		consumo de nicotina: 17	Pérdidas post-			
		(28,3 %); fractura abierta inicial: 5 (0,8 %).	aleatorización: No hubo.			
Abreviaturas:	DE: desviación estándar:	Abreviaturas: DE: desviación estándar; PMO-7rh; proteína morfogenética ósea 7 recombinante humana; PRP: plasma rico en plaguetas.	ética ósea 7 recombinante h	umana: PRP: plasma rico en	plaguetas.	

* Correspondientes al grupo PRP.

Series de casos

Conclusiones Calidad	Los autores concluyeron Media que la aplicación percutánea de PRPL podría ser una intervención efectiva y segura para el
Conclu	
Resultados	Eficacia: Consolidación (radiológica), n (%): 11 (64,7 %). Tiempo hasta la consolidación, mediana (rango): 12 (8 a 18) semanas [2,8 (1,9 a 4,2)
Intervención / seguimiento	Intervención: Inyección percutánea de gel autólogo rico en plaquetas y leucocitos, guiada por fluoroscopia (dosis única). Período de seguimiento: 5,6 meses (24 semanas).
Población Inter	ro de participantes / ilidación retardada: 12. oartrosis: 20. terísticas de los parties: 4. mediana (rango): 39 80 años).
Estudio	Objetivos: Describir el beneficio del grupo: PRPL, administrado Consolidación retardada: mediante inyección Pseudoartrosis: 20. percutánea, en el Características de los tratamiento de la participantes: pseudoartrosis y de la Edad, mediana (rango): 3 consolidación retardada.
Autor/año	Bielecki, 2008 [∞]

Calidad	Media to
Conclusiones	Los autores concluyeron que el éxito del tratamiento podría deberse a un efecto sinégico entre el injerto y el gel de plaquetas auráfogo. No obstante, también pusieron de manifiesto que el diseño del estudio no permitia atribuir completamente el éxito de los resultados a la adición del gel de plaquetas, pudiendo deberse a las diferentes co-intervenciones realizadas. Por lo que no se podría justificar su uso rutinario, siendo necesarios más estudios que confirmaran la eficacia del gel de plaquetas en el tratamiento de la pseudoartrosis recacirtrante. Respecto a la seguridad, los autores advirtieron que, dado que el seguirmiento se realizó a corto plazo, no era posible garantizar la seguridad del gel anticar la seguiridad del garantizar la seguiridad del garanti
Resultados	Eficacia:¹ Consolidación (radiológica), n (%): 5 (100 %). Tiempo hasta la consolidación, mediana (rango): 20 (17 a 22) semanas [4,7 (4 a 5,1) meses]. Calidad de vida: Todos los dominios del cuestionario SF-36 experimentaron una mejoría estadísticamente significativa tras el tratamiento, excepto los relacionados con la salud general y las limitaciones para el desempeño del rol por problemas emocionales. Seguridad: No se observó el desarrollo de tumores, ni la aparición de infecciones con posterioridad a la intervención.
Intervención / seguimiento	Intervención: Autoinjerto enriquecido con gel de plaquetas autólogo + /- retirada de implantes previos, desbridamiento, reconstrucción del tejido blando, fijadores internos o externos (en función de las necesidades individuales). Período de seguimiento: // Mediana (rango): 33 (27 a 40) meses. Pérdidas: No fueron descritas.
Población	Número de participantes: 12 pacientes (5 con pseudoartrosis aséptica, y 7 con pseudoartrosis aséptica, y 7 con pseudoartrosis séptica). Características de los participantes: Edad, mediana (rango): 60 (25 a 86) años. Sexo, n (%): hombres: 3 (60 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): atrófica: 5 (100 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): atrófica: 5 (100 %). Timpo desde la fractura, mediana (rango): 24 (16 a 29) meses. Orugías previas, mediana (rango): 2 (2 a 5). Autoinjerto previo, n (%): 5 (100 %). 1 injerto previo en todos los casos. Tiempo desde el último autoinjerto: mediana (rango): 8 (7 a 12) meses. Factores de riesgo, n (%): fractura abierta: 1 (20 %); diabetes: 2 (40 %); tabaquismo: 3 (60 %), tabaquismo: 3 (60 %).
Estudio	Objetivos: Analizar los resultados del tratamiento con autoinjerto enriquecido con gel de plaquetas autólogo en pacientes con pseudoartrosis recalcitrante de extremidades inferiores. Diseño: Prospectivo. Período de realización: 07/2002 - 11/2003.
Autor/año	Chiang.

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad
Hakimi, 2011 ²⁸	Objetivos: Evaluar los resultados del PRP asociado a autoinjerto de hueso esponjoso en el tratamiento de la pseudoartrosis persistente. Diseño: Prospectivo, unicéntrico. Período de realización: 08/2005 – 02/2008.	Número de participantes: 17 pacientes. Características de los participantes: Edad, mediana (rango): 42 (23 a 70) años. Sexo, n (%): hombres: 10 (58,8 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): atráfica: 17 (100 %). Hueso afectado, n (%): tibia: 10 (58,8 %); húmero: 4 (23,5 %); fémur: 2 (11,8 %); cúbito: 1 (5,9 %). Tiempo desde la fractura, media (rango): 17 (15 a 23) meses. Cirugías previas; 2 en todos los casos (cirugía inicial de la fractura + 1 autoinjerto previo). Tiempo transcurrido desde el último autoinjerto, media fractura + 1 autoinjerto, media fractura + 1 autoinjerto previo). Tiempo transcurrido desde el último autoinjerto, media fractura + 1 autoinjerto (>20 cigarillos/dia): 7 (41,2 %); diabetes: 3 (17,6 %); diabetes: 3 (17,6 %); diabetes: 3 (17,6 %);	Intervención: PRP + autoinjerto de cresta ilíaca +/- fijación. Período de seguimiento: 9 meses. Pérdidas: No fueron descritas.	Eficacia: Consolidación (radiológica), n (%): 17 (100 %). Tiempo hasta la consolidación, mediana (rango): 21,4 (17,1 a 30) semanas [5 (4 a 7) meses]. Seguridad: No se presentaron complicaciones.	Los autores concluyeron que el tratamiento combinado con PRP + autoinjerto de hueso esponjoso parecía una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la pseudoartrosis refractaria. No obstante, también reconocieron que el diseño del estudio no permitia descartar la posibilidad de que la curación se hubiera producido llevando a cabo simplemente un autoinjerto aislado (sin administración concomitante de PRP), y que eran necesarios ensayos controlados aleatorizados para confirmar el efecto beneficioso de la administración adyuvante del PRP.	Media

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad
Mariconda, 2008 [∞]	Objetivos: Evaluar la utilidad de la suplementación con gel rico en plaquetas autólogo para acelerar la curación de la pseudoartrosis de huesos largos en pacientes tratados mediante fijación externa. Diseño: Prospectivo, unicéntrico, con grupo control histórico. Perfodo de realización: No se indica.	Número de participantes: 20 pacientes (+ 20 pacientes en el grupo control histórico). Características de los participantes: 5ad, media ± DE: 34 ± 13,2 años. 5exo, n (%); hombres: 12 (60%). Tipo de pseudoartrosis, n (%): atrófica: 20 (100 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): atrófica: 20 (100 %). Duración de la pseudoartrosis, media ± DE: 311 ± 79 días (10,%). Duración de la pseudoartrosis, media ± DE: 311 ± 79 días (10,%). Factores de riesgo, n (%): consumo de tabaco: 6 (30 %); consumo de tabaco: 6 (30 %); connorbilidad que puede afectar al metabolismo óseo: 2 (10 %).	Intervención: Realineación y estabilización mediante fijador extemo unilateral + inyección percutánea de gel ríco en plaquetas. Período de seguimiento: 9 meses. Pérdidas: No fueron descritas.	Eficacia: Consolidación (radiológica), n (%): grupo PRP: 18 (90 %); control histórico: 17 (85 %); p = 0,633. Tiempo hasta la consolidación, media ± DE: grupo PRP: 21 ± 9 semanas (49 ± 2,1 meses); control histórico: 21,9 ± 8,7 semanas (5,1 ± 2 meses); p = 0,784. Reintervenciones: 2 pacientes del grupo PRP requirieron una nueva airugía. No se describió ni el tipo de procedimiento realizado, ni los resultados del mismo. Seguridad: No evaluada.	Los autores concluyeron que los resultados del estudio no permitían demostrar la utilidad clínica de la suplementación con gel rico en plaquetas en la pargos tratada mediante fijación externa. No obstante, también indicaron que el tamaño muestral utilizado era pequeño y la potencia estadística del estudio limitada. Asimismo, reconocieron como una de las principales limitaciones del estudio la falta de randomización, y consecuentemente la probable existencia de factores confusores; poniendo de manifiesto la necesidad de llevar a cabo estudios controlados con un tamaño muestral superior.	Media

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad
Reichert, 2006 ³⁰	Objetivos: Evaluar los resultados del tratamiento de la pseudoartrosis diafisaria de huesos largos de las extremidades superiores, mediante decorticación y osteosintesis estable, con autoinjento de hueso esponjoso y concentrado autólogo de plaquetas. Diseño: Estudio unicéntrico, Estudio unicéntrico, Estudio unicéntrico, Estudio de realización: 2004-2005.	Número de participantes: 10 pacientes. Características de los participantes: Edad, rango: 23 a 57 años. Sexo, n (%): hombres: 7 (70 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): oligotrófica: 10 (100 %). Hueso afectado, n (%): huesos de las extremidades superiores: 10 (100 %). Tiempo desde la fractura, rango: 7 a 24 meses.	Intervención: Decorticación + osteosíntesis estable con aporte de autoinjerto procedente de cresta ilíaca + concentrado autólogo de plaquetas. Período de seguimiento: 12 meses. Pérdidas: No fueron descritas.	Eficacia: Consolidación (radiológica), n (%): 9 (90 %). Tiempo hasta la consolidación, mediana (rango): 17,1 (17,1 a 25,7) Semanas [4 (4 a 6) meses]. Semanas [4 (4 a 6) meses]. Dolor, n (%): leve: 3 (30 %); intermitente: 1 (10 %); continuo: 1 (10 %). Capacidad funcional, n (%): movilidad completa de las articulaciones adyacentes: 5 (50 %): limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes: 5 (50 %): limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes entre 20° y 40°: 1 (10 %); ilmitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes entre 20° y 40°: 1 (10 %); ilmitación de la movilidad de las adyacentes > 40°: 1 (10 %); Seguridad: No evaluada:	Los autores concluyeron que la estrategia combinada con decorticación, osteosíntesis estable, aporte de autoinjerto óseo, y gel ríco en plaquetas daba muy buenos resultados en el tratamiento de la pseudoartrosis de huesos largos, reduciendo el tiempo necesario para lograr la consolidación. No obstante, también reconocían que se trataba de un estudio preliminar.	Baja Baja

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad
Sánchez,	Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de una preparación rica en factores de crecimiento para el tratamiento de la pseudoartrosis no hipertrófica. Diseño: Retrospectivo, multicéntrico. Perfodo de realización: 11/2003 - 2005.	Número de participantes: 15 pacientes (16 pseudoartrosis). Características de los participantes: Edad, mediana (rango): 46 (21 a 73) años. 5exo, n (%): hombres: 8 (53.3 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): no hipertrófica: 16 (100 %). Hueso afectado, n (%): fémur: 8 (50 %); tibia: 4 (25 %). Localización, n (%): diafisarias: 12 (75 %): supracondileas: 4 (25 %). Cirugías previas, mediana (rango): 2 (1 a 5). Duración de la pseudoartrosis, mediana (rango): 2 (1 a 5). Factores de riesgo a nivel sistémico n (%): tabaquismo: 4 (26,7 %); diabetes: 1 (6,7 %). Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3 Factores de riesgo a nivel local, n (%): tejido necrótico: 3	Intervención: Dos tipos de intervención: Preparado rico en factores de crecimiento 4 procedimiento quirúrgico (retirada implantes previos, estabilización, injerto óseo): 12 pacientes (13 pseudoartrosis). Inyección percutánea de preparado rico en factores de crecimiento (sin cirugía): 3 pacientes. Período de seguimiento: Media (rango): 15,3 (12-48) meses. Pérdidas: No hubo.	Eficacia: Consolidación (clínica y radiológica), n (%): PRFC + cirugia: 11 (84,6 %); inyección de PRFC (sin cirugia): 2 (66,7 %). Tiempo hasta la diala (arago): PRFC + cirugía: 21,4 (8,6 a 25,7) semanas [4,6,6 a 25,7) semanas [4,5,9 a 25,7) semanas [4,5,3 a 6) meses]: inyección de PRFC (sin cirugia): 19,3 (12,9 a 25,7) semanas [4,5,3 a 6) meses]: myección de PRFC + cirugía: 2 pacientes con consolidación retardada fueron tratados con PRFC + cirugía: 2 pacientes con consolidación retardada fueron tratados en PRFC + dirugía: 2 pacientes con inyecciones percutáneas de PRFC. Ambos lograron la consolidación sin necesidad de recurrir a una nueva cirugía. Grupo tratado con inyecciones de PRFC: 1 paciente que no logró la consolidación tre sometido a cirugía (filación mecánica + injerto óseo + PRFC), tras la cual se consiguió la curación clínica y radiológica.	Los autores concluyeron que el PRFC era una tecnología segura que podía mejorar el proceso de curación de las pseudoartrosis no hipertróficas. Se reconocía que la validez del estudio era limitada debido a la falta de grupo control, poniendo de manifiesto la necesidad de realizar ECA para confirmar la efectividad de las terapias ricas en plaquetas en el tratamiento de la pseudoartrosis. Para la aplicación del PRFC en forma de inyección percutánea (sin cirugía), los autores recomendaban la administración de al menos 3 inyecciones (en semanas alternas).	Media

Calidad	
Conclusiones	
Resultados	Seguridad: Complicaciones mayores Complicaciones mayores (osteomielitis, infección, daño neurovascular, tromboembolismo, aflojamiento o fracaso del implante): no se observaron. Complicaciones menores: 2/12 pacientes tratados quirúrgicamente manifestaron molestias en el punto de entrada de los clavos (16,7 %). Dichas molestias se resolvieron posteriormente.
Intervención / seguimiento	
Población	
Estudio	
Autor/año	Sánchez, 2009 ³¹ (continuación)

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad
	Objetivos: Describir la experiencia con el sistema GPS® (Gravitational Platelet Separation System) en el tratamiento de la geadodatrosis o consolidación retardada disfisaria de huesos largos. Diseño: Retrospectivo. No queda ciarlo si se trata de un estudio unicéntrico o multicéntrico. Período de realización: NE.	Número de participantes: 21 pacientes (todos con pseudoartosis). Características de los participantes: Edad, media (rango): 36 (23 a 54) años. Sexo, n (%): hombres: 19 (90,5 %). Tipo de pseudoartosis, n (%): atróficas: 19 (90,5 %). Inipertóficas: 2 (9,5 %). Inipertóficas: 19 (90,5 %); hipertóficas: 19 (90,5 %); hipertóficas: 2 (9,5 %). Inipertóficas: 19 (30,5 %); himero: 1 (4,4 %). fémur: 5 (23,8 %); humero: 1 (4,8 %). Localización diafisaria en todos los casos. Tempo desde la fractura, mediana (rango): 8 (3 a 42) meses. Reintervenciones previas (tras el tratamiento inicial), mediana (rango): 2 (0 a 6). Factores de riesgo, n (%): fractura abierta inicial: 11 (52,4 %).	Intervención: Estabilización (según neossidades individuales) + PRP mezclado con injerto óseo (fragmentos de hueso autólogo de cresta ilfaca en la mayoria de los casos). Período de seguimiento: Portuguas. No fueron descritas.	Eficacia: Consolidación (clínica y radiológica), n (%): 19 (90,5 %). Tempo hasta la consolidación, mediana (rango): 12 (5 a 30) semanas [2.8 (1,2 a 7) meses]. Fantievenciones: En 1/2 pacientes que no consolidación se volvió a aplicar el procedimiento inicial (injerto óseo + PRP), dosservándose avance del callo inicial a las 3 semanas. El otro paciente sufrió una erfractura (tras haberse considerado consolidada). Se sustituyó el método de filiación, y 4 meses después pudo observarse. Consolidación ósea. Dolor, n (%): 7/19 pacientes que lograron la consolidación ósea. Dolor, n (%): 7/19 pacientes que lograron la consolidación ósea. Seguridad: No se observaron consolidación fos casos. Seguridad: No se observaron complicaciones de la herida quirúgica). No se trata la ausencia o aparición de complicaciones a más ecomplicaciones ecomplicaciones ecomplicaciones ecomplicaciones ecomplicaciones ecomplicaciones ecomplicaciones ecomplicación ecomplicación ecomplicaciones ecomp	Los autores concluyeron que la adición de PRP a las técnicas quirúrgicas convencionales, en el tratamiento de la pseudoartrosis, podía favorecer y acelerar la consolidación ósea. No obstante, reconocian que el diseño del estudio no permitia determinar la utilidad del PRP, siendo necesario realizar estudios comparativos, a ser posible muticéntricos, que permitan establecer la importancia relativa de la adición del PRP a las diversas técnicas empleadas clásicamente. Por último, los autores empleadas clásicamento de PRP nunca podía sustituir a los principios clásicos de tratamiento: la fijación estable, ayudada por la adecuada estimulación biológica y la cobertura de las partes blandas.	Media

Autor/año	Estudio	Población	Intervención / seguimiento	Resultados	Conclusiones	Calidad
2002 ³³	Objetivos: Describir la experiencia con el uso del concentrado de plaquetas autólogo, en combinación con matriz combinación con matriz como alternativa al autorinjerto, para el tratamiento de la pesudoartrosis recalcitrante de huesos largos. Diseño: Retrospectivo. Probablemente unicéntrico, aunque no se hizo explícita la procedencia de los pacientes. Período de realización: NE.	Número de participantes: 6 pacientes (5 con pseudoartrosis aséptica y 1 con pseudoartrosis septica). Características de los participantes: Edad, mediana (rango): 67 (25 a 82) años. Sexo, n (%): hombres: 3 (60 %). Tipo de pseudoartrosis, n (%): atrófica: 5 (100 %). Hueso afectado, n (%): fémur: 2 (40 %); humero: 2 (40 %); tibia: 1 (20 %). Timpo desde la fractura, mediana (rango): 15 (14 a 28) meses. Cirugías tas el tratamiento inicial, media (rango): 10 a 2). Pacientes con autoinjetto previo, n (%): 3 (60 %). N° de injertos previos, media (rango): 1 (0 a 2). Pacientes de riesgo: Diabetes + tabaquismo: 1 (20 %); quimioderapla- radioderapla: 1 (20 %); quimioderapla: 1 (20 %); quimioderapla: 1 (20 %); quimioderapla: 1 (20 %); quimioderapla: 1 (20 %);	Intervención: Retirada fijación previa, decorticación, aporte de injerto (matriz ósea desmineralizada + concentrado de plaquetas), estabilización. Período de seguimiento: Mediana (rango): 16 (12 a 20) meses. Pérdidas: No fueron descritas.	Eficacia: Consolidación (radiológica), n (%): 5 (100 %). Tempo hasta la consolidación, mediana (rango): 24 (10 a 28) semanas [5,6 (2,3 a 6,5) meses]. Dolor, n (%): 0 (0 %). Capacidad funcional, n (%): Extremidades interiores: apoyo completo libre de dolor: 3/3 (100 %). Extremidades superiores: apoyo completo libre de dolor: 3/3 (100 %). Extremidades usperiores: norión normal y amplitud de movimiento en ausencia de dolor: 2/2 (100 %). Seguridad: No se observaron infecciones, ni otras complicaciones asociadas con la aplicación del injerto (matriz ósea desmineralizada + concentrado de plaquetas).	El autor concluyó que el uso de concentrado de plaquetas combinado con hueso desmineralizado podía constituir una altermativa terapéutica destible en el tratamiento de la pseudoartrosis, particularmente en aquellos casos que fracasan a autoinjertos previos.	Baja

Abreviaturas: DE: desviación estándar; ECA: ensayos controlados aleatorizados; NE: no especificado; PRFC: preparado rico en factores de crecimiento; PRP: plasma rico en Correspondientes al grupo de pacientes con pseudoartrosis (excluyendo 3 pacientes con pseudoartrosis séptica). Correspondientes a los pacientes con pseudoartrosis aséptica. plaquetas; PRPL: plasma rico en plaquetas y leucocitos.

PLASMA RICO EN PLAQUETAS PARA TRATAMIENTO DE PSEUDOARTROSIS

Anexo VII: Motivos de exclusión de los estudios no seleccionados

Motivos de exclusión de las referencias eliminadas por título y resumen en la revisión de eficacia y seguridad

MOTIVO DE EXCLUSIÓN (eficacia y seguridad)	n
Población diferente a la analizada	165
Intervención diferente a la de estudio	44
Variables de resultado diferentes a las de interés	12
Diseño distinto a los considerados	33
Otros motivos No finalizado Comunicaciones a congresos	10 1 9

Motivos de exclusión de las referencias eliminadas por título y resumen en la revisión de la eficiencia económica

Motivo de exclusión (eficiencia)	n
Población diferente a la analizada	13
Intervención diferente a la de estudio	6
Variables de resultado diferentes a las de interés	1
Diseño distinto a los considerados	8
Otros motivos	0

Motivos de exclusión de los estudios analizados a texto completo

Motivo de exclusión	n	Autor/año	Comentarios
Población diferente a la analizada	1	ECRI, 2012 ⁴²	Revisión de la literatura existente sobre dispositivos de recuperación sanguínea para compensar la pérdida masiva de sangre asociada a la cirugía ortopédica.
	4	AHRQ, 2005 ⁶	Informe que incluye una revisión sistemática de la literatura sobre el papel de los ortobiológicos y los dispositivos estimulantes del crecimiento óseo en la resolución de la pseudoartrosis. No se hace referencia al PRP.
Intervención diferente a		Lin, 2011 ⁴³	Junto con el PRP, se administra aspirado de médula ósea. Por otra parte, se trata de la publicación un caso clínico aislado.
la de estudio		Kanakaris, 2009 ⁴⁴	Revisión sistemática que analiza la eficacia de diferentes protocolos de tratamiento en la resolución de pseudoartrosis y maluniones, aplicados a lo largo de 25 estudios. En ninguno de estos estudios se hace referencia al uso de PRP.
		Valencia, 2011 ⁴⁵	Revisión narrativa sobre la utilidad de diferentes técnicas quirúrgicas en el tratamiento de la pseudoartrosis y de maluniones del húmero proximal. No se hace referencia al PRP.
Diseño distinto a los	iderados 2	Giannoudis, 2011 ⁴⁶	Editorial sobre el proceso de curación de las fracturas óseas.
considerados		Yuan, 2006 ⁴⁷	Revisión narrativa sobre el desarrollo del PRP, su mecanismo de acción y sus potenciales inconvenientes.
		Franchini, 2005 ⁴⁸	Estudio que describe los resultados obtenidos tras la aplicación de PRP en pacientes sometidos a cirugía reconstructiva de hueso. Se incluyen pacientes con diferentes patologías, entre ellas la pseudoartrosis. No se desglosan los resultados en función de la indicación que motiva la cirugía.
Otros motivos		Franchini, 8 2006 ⁴⁹	
		Griffin, 2009 ⁵⁰	Revisión sistemática sobre el efecto del PRP en el proceso de curación ósea. Únicamente incluye un estudio realizado en pacientes con pseudoartrosis, y sólo se ofrecen los resultados preliminares del mismo. La publicación definitiva de los resultados de este estudio se encuentra entre los documentos seleccionados ²⁴ .

Motivo de exclusión	Motivo de exclusión n Autor/a		Comentarios	
	8		Griffin, 2012 ⁵¹	Revisión sistemática de ECA o estudios con asignación cuasi-aleatoria sobre la eficacia y seguridad del PRP en el tratamiento de fracturas, pseudoartrosis y defectos óseos. No incluye ningún estudio en pseudoartrosis.
		Jia, 2011 ⁵²	Estudio que describe la experiencia en pacientes con diferentes patologías (fraturas, pseudoartrosis, maluniones, tendinopatías, etc.) tratados con PRP o concentrado de médula ósea. No se desglosan los resultados en función de la indicación, ni tampoco en función de la intervención utilizada.	
		Mendieta Archundia, 2007 ⁵³	Estudio que describe la utilidad del tratamiento con PRP en pacientes con defectos óseos de diversa índole. Únicamente se incluye 1 paciente con pseudoartrosis.	
Otros motivos (continuación)		Sheth, 2012 ⁵⁴	Revisión sistemática y metanálisis para determinar la eficacia del PRP en diferentes indicaciones ortopédicas. Únicamente se incluye un estudio realizado en pacientes con pseudoartrosis. El artículo original de este estudio se encuentra entre los documentos seleccionados ²⁴ .	
			CNHTA, 2012 ⁵⁵	Informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la eficacia y seguridad del PRP en la práctica totalidad de sus indicaciones. El apartado correspondiente a la patología únicamente incluye un estudio realizado en pacientes con pseudoartrosis. El artículo original de este estudio se encuentra entre los documentos seleccionados ²⁹ .
			Griffin, 2012 ⁵¹	Revisión sistemática de ECA o estudios con asignación cuasi-aleatoria sobre la eficacia y seguridad del PRP en el tratamiento de fracturas, pseudoartrosis y defectos óseos. No incluye ningún estudio en pseudoartrosis.

AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; CNHTA: Committee for New Health Technology Assessment; ECA: ensayos controlados aleatorizados; ECRI: Emergency Care Research Institute; PRP: plasma rico en plaquetas.

Anexo VIII: Calidad del informe de evaluación de tecnologías sanitarias

Listado de comprobación para informes de evaluación de tecnologías sanitarias (INAHTA)

Referencia del in	forme		Nieto Pereda B, Guerra M. Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de patología musculoesquelética. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo; 2011. Consulta Específica CE03/2011.					
Organización			Agencia Laín Ent	ralgo.				
CRITERIOS DE COMPROBACIÓN						Parcial	mente	No
PRELIMINARES								
1. ¿Se indican los datos de contactos para solicitar más información?								X
2. ¿Se identifican	los autore	es del	informe?		Χ			
3. ¿Se expresa algún conflicto de interés?								Χ
4. ¿Se declara si el informe ha sido revisado externamente?								Χ
5. ¿Se aporta un resumen en lenguaje no técnico?								Χ
¿POR QUÉ?								
6. ¿Se describe la pregunta de política sanitaria planteada? *Se describe el solicitante.						X	*	
7. ¿Se describe la pregunta de investigación planteada?								
8. ¿Se especifica	el ámbito	o alc	ance de la evalua	ación?	Χ			
9. ¿Se describe la tecnología sanitaria evaluada?					Χ			
гсо́мо?								
10. ¿Se detallan las fuentes de información y estrategias de búsqueda empleadas?								
Estrategia de Bases de búsqueda Bases de Período (año) Restricción idiomática					Datos	primarios	fuen	tipos de tes de
X	x x x x			X		información X X		
Lista completa de Lista de estudios referencias de los excluidos estudios incluidos			Criterios de inc	lusión	Criterio	os de excl	usión	

¿CÓMO? (continuación)								
11. ¿Se aporta información para poder evaluar e interpretar los datos y la información presentada?								
¿Describe el métoc de extracción de datos?						resu	senta de forma ıltados de la ev ij. tablas de evid X	aluación
CONTEXTO								
12. Análisis del contexto (aplicable o no a cada evaluación de tecnologías sanitarias). Nota: este apartado no se consideró aplicable, al tratarse de un informe breve que da respuesta a una consulta específica.							a una	
¿Considera las implicaciones análisis implicaciones económico? ¿Considera las implicaciones éticas?							¿Considera perspectivas de interés, pa consumid	(grupos acientes,
VALORACIÓN FINAL Sí Parcialmente No							No	
13. ¿Se discuten los resultados de la evaluación?								
14. ¿Se indican clara evaluación?	a	X						
15. ¿Se sugiere algu	ına otra acción a re	alizar?						Χ

Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metanálisis

Nieto Pe patología	DENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: Nieto Pereda B, Guerra M. Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de patología musculoesquelética. Madrid: Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo; 2011. Consulta Específica CE03/2011.						
Sección	Sección 1: VALIDEZ INTERNA						
Indica en	de evaluación: cada uno de los criterios de la validez interna la opción ppiada (A,B,C,D) y los comentarios.	¿En qué medida se cumple este criterio? A: se cumple adecuadamente B: se cumple parcialmente C: no se cumple adecuadamente D: no sé Comentarios					
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes).	Α					
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	Α					

Sección	1: VALIDEZ INTERNA (continuación)	
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	D*
1.4	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios individuales? Valorar si se emplea alguna escala de calidad, y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	А
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad [si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros)].	Se realiza un análisis cualitativo.
Sección :	2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, 0.	+
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	* Entre los documentos incluidos en la revisión sistemática no figuran los estudios de Mariconda et al. 29, ni de Vicario Espinosa et al. 32 (publicados con anterioridad a la fecha de búsqueda y que, a priori, cumplirían los criterios de inclusión). Al no disponer de una descripción detallada de los motivos de exclusión de los artículos, se desconoce si los estudios en cuestión no fueron incluidos debido a que no fueron identificados en la búsqueda bibliográfica, o bien, sí fueron identificados pero se excluyeron por algún motivo.

Anexo IX: Calidad del ECA

IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

Calori GM, Tagliabue L, Gala L, D'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. Injury. 2008;39(12):1391-402.

Calori GM, D'Avino M, Tagliabue L, Albisetti W, D'Imporzano M, Peretti G. An ongoing research for evaluation of treatment with BMPs or AGFs in long bone non-union: protocol description and preliminary results. Injury; 2006;37(Suppl 3):S43–50.

Sección	Sección 1: VALIDEZ INTERNA				
Indica er	de evaluación: I cada uno de los criterios de la validez interna la opción opiada (A,B,C,D) y los comentarios.	¿En qué medida se cumple este criterio? A: se cumple adecuadamente B: se cumple parcialmente C: no se cumple adecuadamente D: no sé Comentarios			
1.1	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención-Comparación y Resultados (Outcomes).	A			
1.2	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	A Lista de randomización generada mediante un sistema informático.			
1.3	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? Valorar si existió ocultación de la secuencia de aleatorización.	D Probablemente no. No especificado en las publicaciones.			
1.4	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego, o abierto con evaluación ciega de los resultados.	D Probablemente no. En los artículos no se hace ninguna referencia al cegamiento.			
1.5	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	A No se hallaron diferencias significativas en las características basales de los grupos evaluados.			
1.6	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	D La falta de cegamiento podría haber llevado a diferencias respecto a las co-intervenciones realizadas (a criterio del cirujano).			

Sección	1: VALIDEZ INTERNA (continuación)	
1.7	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	B La definición de consolidación es subjetiva y varía de unos estudios a otros. En este caso se han utilizado criterios clínicos y radiológicos preestablecidos. No obstante, para minimizar el riesgo de sesgos, habría sido deseable la utilización de evaluadores independientes y cegados.
1.8	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	A Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 9 meses (punto de corte establecido para la variable principal).
1.9	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (Análisis por intención de tratar).	A En el protocolo del estudio no se especificó el tipo de análisis a realizar; pero no hubo pérdidas, por lo que finalmente se analizaron todos los pacientes aleatorizados.
1.10	Si el estudio es multicéntrico, ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	Se trata de un estudio unicéntrico.
Sección 2	2: EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala: ++, +, 0.	0
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	La falta de cegamiento (pacientes, clínicos y evaluadores) podría haber conducido a una sobrestimación del efecto de alguna de las intervenciones evaluadas.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología empleada y el poder estadístico del estudio, ¿está seguro de que el efecto conseguido es debido a la intervención evaluada?	No del todo.
2.4	¿Los resultados del estudio son aplicables a la población diana objeto de este informe?	Sí. El estudio se centra en la pseudoartrosis atrófica de huesos largos, no tratable mediante las estrategias terapéuticas convencionales.

Anexo X: Calidad de las series de casos.

Ficha de lectura crítica del estudio de Bielecki et al.23

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T. Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. Eur Surg Res. 2008;40(3):289–96. Cita abreviada: Bielecki, 2008.

2. ESTUDIO

Diseño: Prospectivo, unicéntrico.

Objetivos: Describir el beneficio del gel autólogo rico en plaquetas y leucocitos, administrado mediante

inyección percutánea, en el tratamiento de la pseudoartrosis y la consolidación retardada.

Período de realización: 10/2003 - 02/2006.

Procedencia de la población: Atención especializada ambulatoria.

Entidades participantes: Department and Clinic of Orthopedics in Sosnowiec of the Medical University of

Silesia, Poland.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

. _

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Bien

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

No

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

S

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluveron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí (grupo pseudoartrosis: 22; grupo consolidación retardada: 15).

4. METODOLOGÍA (continuación)

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

0

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

Parcialmente

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

No sé / no aplicable

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Parcialmente (en 1 paciente no se determinó la densidad mineral ósea).

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas?

Sí: 5 pacientes (3 en el grupo de pacientes con consolidación retardada, y 2 en el grupo de pacientes con pseudoartrosis).

¿Se indican las características de las pérdidas?

No

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

Parcialmente

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

S

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

S

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Parcialmente

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Regular

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

Sí

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Nο

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

No sé / no aplicable

8. VALIDEZ EXTERNA

 \bigstar Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Bien
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Regular
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Regular
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	No sé / no aplicable
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población v al contexto que interesa.	· ·

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Media

Ficha de lectura crítica del estudio de Chiang et al.26

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Chiang CC, Su CY, Huang CK, Chen WM, Chen TH, Tzeng YH. Early experience and results of bone graft enriched with autologous platelet gel for recalcitrant nonunions of lower extremity. J Trauma. 2007;63(3):655–61.

Cita abreviada: Chiang, 2007.

2. ESTUDIO

Diseño: Prospectivo.

Objetivos: Analizar los resultados del tratamiento con autoinjerto enriquecido con gel de plaquetas autólogo en pacientes con pseudoartrosis recalcitrante de extremidades inferiores.

Período de realización: 07/2002 - 11/2003

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Procedencia de los autores: Departamento de Ortopedia y Traumatología del Hospital General de Veteranos de Taipei; Departamento de Cirugía de la Escuela de Medicina; Instituto de Odontología Clínica de la Universidad Nacional Yang-Ming; Departamento de Radiología del Hospital General Cheng-Hsin (Taiwan).

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

Si

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Bien

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

No

¿Se especifican los criterios de inclusión?

ςí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

NΙο

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí (12 pacientes: 5 con pseudoartrosis aséptica y 7 con pseudoartrosis séptica).

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

No sé / no aplicable

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado? No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

S

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Parcialmente

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Bien

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

No

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

NIA

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

No sé / no aplicable

8. VALIDEZ EXTERNA

 $\bigstar Los$ resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Bien
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Regular
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Bien
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	No sé / no aplicable
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja
		.,	

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Ficha de lectura crítica del estudio de Galasso et al.²⁷

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Galasso O, Mariconda M, Romano G, Capuano N, Romano L, Iannò B, et al. Expandable intramedullary nailing and platelet rich plasma to treat long bone non-unions. J Orthop Traumatol. 2008;9(3):129–34.

Cita abreviada: Galasso, 2008.

2. ESTUDIO

Diseño: Prospectivo, multicéntrico.

Objetivos: Describir los resultados del uso combinado de enclavado intramedular expansible y PRP autólogo en el tratamiento de la pseudoartrosis de huesos largos.

Período de realización: 2003 - 2004.

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Procedencia de los autores: Cattedra ed Unità Operativa Complessa di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi "MagnaGræcia" di Catanzaro; Dipartimento Assistenziale di Chirurgia, Ortopedia, Traumatologia e Riabilitazione, Università degli Studi "Federico II" di Napoli; Unità Operativa Complessa di Ortotraumatologia e Pronto Soccorso Ortopedico Azienda Ospedaliera di rilievo nazionale "A. Cardarelli", Naples; Unita Operativa Complessa, Ospedale San Luca, Vallo della Lucania, Salerno.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

Parcialmente

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Bier

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Sí

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

Sí

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Se indica el número total de pacientes incluidos (22 pacientes), pero no el número de pacientes por cada centro.

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

0

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No lo sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

Parcialmente

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Parcialmente

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

No lo sé / no aplicable

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

No lo sé / no aplicable

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Parcialmente

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de sequimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No lo sé / no aplicable.

¿Se indican las características de las pérdidas?

No lo sé / no aplicable.

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

Sí

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Parcialmente

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

No

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Regular

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Bien

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

No

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Sí

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien

8. VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Bien
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Regular
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Regular
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Bien
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	Bien
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Ficha de lectura crítica del estudio de Hakimi et al.²⁸

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Hakimi M, Jungbluth P, Thelen S, Betsch M, Linhart W, Flohe S, et al. Platelet-rich plasma combined with autologous cancellous bone: An alternative therapy for persistent non-union? Unfallchirurg. 2011;114(11):998-1006.

Cita abreviada: Hakimi, 2011.

2. ESTUDIO

Diseño: Prospectivo, unicéntrico.

Objetivos: Evaluar los resultados del PRP asociado a autoinjerto de hueso esponjoso en el tratamiento

de la pseudoartrosis persistente.

Período de realización: 08/2005 - 02/2008.

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Klinik für Unfall- und Handchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Regular

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

¿Se especifican los criterios de inclusión?

¿Se especifican los criterios de exclusión?

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluveron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

No sé / no aplicable

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

9

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

S

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí, aunque en 3 pacientes fue preciso recurrir al TAC para confirmar la consolidación.

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Rion

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Regular

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

Nο

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Qί

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien

8. VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Regular
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Regular
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Regular
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	Bien
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Ficha de lectura crítica del estudio de Mariconda et al.²⁹

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Mariconda M, Cozzolino F, Cozzolino A, D'Agostino E, Bove A, Milano C. Platelet gel supplementation in long bone nonunions treated by external fixation. J Orthop Trauma. 2008;22(5):342. Cita abreviada: Mariconda, 2008.

2. ESTUDIO

Diseño: Prospectivo, unicéntrico, con grupo control histórico.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la suplementación con gel rico en plaquetas autólogo para acelerar la curación de la pseudoartrosis de huesos largos en pacientes tratados mediante fijación externa.

Período de realización: No se indica.

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Policlínico Federico II,

Nápoles.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

Sí

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Bien

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

No

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Si

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Sí

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí (20 en el grupo PRP y 20 en el grupo control histórico).

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Q1

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

S

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

Sí

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

No

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Bien

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

Los autores declaran que no ha existido financiación externa.

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

No

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

8. VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

Regula

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación

El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Método

La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Resultados

Los resultados del estudio están claramente descritos.

Conclusiones

Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Conflictos de interés

Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Validez externa

Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa.

No sé / no aplicable

Bien

Regular

Bien

Bien

Regular

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Ficha de lectura crítica del estudio de Reichert et al.30

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Reichert P, Rutowski R, Zimmer K, Gosk J, Greczner T, Skiba K, et al. Treatment of pseudoarthrosis of long bones with the decortication method using platelet derived growth factor. Adv Clin Exp Med; 2006;15(5):843–9.

Cita abreviada: Reichert, 2006.

2. ESTUDIO

Diseño: estudio unicéntrico, temporalidad no especificada.

Objetivos: Evaluar los resultados del tratamiento de la pseudoartrosis diafisaria de huesos largos de las extremidades superiores, mediante decorticación y osteosíntesis estable, con autoinjerto de hueso esponjoso y concentrado autólogo de plaquetas.

Período de realización: 2004-2005.

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Clinic of Traumatology and Hand Surgery in Silesian Piasts University of Medicine, Wroclaw

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

No

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Regular

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

No

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Parcialmente

¿Se especifican los criterios de exclusión?

No

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

No sé / no aplicable

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Parcialmente

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

No sé / no aplicable

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

No

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

No sé /no aplicable

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

Sí

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Mal

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

No

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

\bigstar Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Regular

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

No

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Qί

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Bien

VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Regular
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Mal
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Regular
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	Bien
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Baja

Ficha de lectura crítica del estudio de Sánchez et al.31

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Sánchez M, Anitua E, Cugat R, Azofra J, Guadilla J, Seijas R, et al. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors. J Orthop Trauma. 2009;23(1):52–9.

Cita abreviada: Sánchez, 2009.

2. ESTUDIO

Diseño: Retrospectivo, multicéntrico.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de una preparación rica en factores de crecimiento para el tratamiento de la pseudoartrosis no hipertrófica.

Período de realización: 11/2003 - 2005.

Procedencia de la población: Atención especializada, ámbito privado.

Entidades participantes: Unidad de Cirugía Artroscópica, Clínica USP - La Esperanza, Vitoria; Instituto de Traumatología Quirón, Hospital Quirón, Barcelona.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

Sí

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

SI

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Bier

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

Sí

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Parcialmente. Se especifican los motivos de exclusión de los pacientes no incluidos, aunque no queda claro si esos fueron los únicos criterios de exclusión establecidos.

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

Sí

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

Sí

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

Nο

¿Se indica el número de participantes/grupo?

Sí [intervención quirúrgica + PRFC: 12 pacientes (13 pseudoartrosis); inyección percutánea de PRFC sin cirugía: 3 pacientes].

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Sí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

Parcialmente

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Sí

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

Sí

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

Sí

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

Sí

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

S

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

Parcialmente

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Rien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Bien

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

Sí

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

No existe declaración de conflicto de intereses, a pesar de que dos los autores pertenecen al Instituto responsable del desarrollo de la tecnología evaluada.

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Mal

8. VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Bien
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Regular
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Bien
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	Mal
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

	Método Bien	Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Ficha de lectura crítica del estudio de Vicario Espinosa *et al.*³²

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Vicario Espinosa C, López-Oliva Muñoz F, Asenjo Siguero JJ, Ladero Morales F, Ibarzabal Gil A. Experiencia con el sistema gravitational platelet separation (GPS) en el tratamiento de las pseudoartrosis diafisarias de huesos largos. Patol Apar Locomot Fund Mapfre Med; 2006;4(2):98–104.

Cita abreviada: Vicario Espinosa, 2006.

2. ESTUDIO

Diseño: Retrospectivo. No queda claro si se trata de un estudio unicéntrico o multicéntrico.

Objetivos: Describir la experiencia con el sistema GPS® (Gravitational Platelet Separation System) en el tratamiento de la pseudoartrosis o consolidación retardada diafisaria de huesos largos.

Período de realización: No se indica.

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Procedencia de los autores del estudio: Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Nacional de Parapléjicos; Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Centro de Rehabilitación FREMAP.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

OI

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

--

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

INO

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Regular

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

Parcialmente. Se dice que se trata de pacientes consecutivos, pero no se especifica el período de tiempo considerado.

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Nο

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

No sé / no aplicable. No queda claro si los pacientes pertenecen a un solo centro o a dos.

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Qí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

No sé / no aplicable

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Parcialmente

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

S

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

S

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

5.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

S

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Regular

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Rien

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

No

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

No

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

No sé / no aplicable

8. VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Regular
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Regular
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Bien
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	No sé / no aplicable
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

Método Bien		Método Regular	Método Mal
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Regular Calidad media		Calidad media	Calidad baja
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Ficha de lectura crítica del estudio de Watson³³

1. REFERENCIA

Cita bibliográfica: Watson JT. Autologous growth factors combined with demineralized bone matrix used as an alternative to autograft for the treatment of recalcitrant nonunited fractures of long bones: a report of six cases. [Internet]. Disponible en:

http://nepaperfusion.com/prp-info/articles/autologous_growth_factors.pdf. Acceso: 14-02-2013. (Archivado por WebCite® en http://www.webcitation.org/6EQGdvp76).

Cita abreviada: Watson, 2002.

2. ESTUDIO

Diseño: Retrospectivo. Probablemente unicéntrico, aunque no se hizo explícita la procedencia de los pacientes.

Objetivos: Describir la experiencia con el uso del concentrado de plaquetas autólogo, en combinanción con matriz ósea desmineralizada, como alternativa al autoinjerto, para el tratamiento de la pseudoartrosis recalcitrante de huesos largos.

Período de realización: No especificado.

Procedencia de la población: Atención especializada.

Entidades participantes: Orthopaedic Traumatology Service, Detroit Receiving Hospital, Detroit, Michigan.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?

Sí

¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?

S

¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?

No

★El estudio de basa en una pregunta de investigación claramente definida.

Regulai

4. METODOLOGÍA

4.1. PARTICIPANTES

¿Se describe el método de selección de los participantes?

No

¿Se especifican los criterios de inclusión?

Sí

¿Se especifican los criterios de exclusión?

Nο

¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?

No sé / no aplicable

¿Se indican las causas por las que no se incluyeron a estos pacientes?

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?

No sé / no aplicable

¿Se indica el número de participantes/grupo?

4.1. PARTICIPANTES (continuación)

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?

No sé / no aplicable

¿Están bien descritas las características de los participantes?

Qí

¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?

No sé / no aplicable

En resumen: ¿los participantes seleccionados son adecuados?

No sé / no aplicable

4.2. INTERVENCIÓN

¿Está bien descrita la intervención a estudio?

Parcialmente

¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?

S

¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?

No sé / no aplicable

En resumen, ¿la intervención se aplica de forma rigurosa?

No sé / no aplicable

4.3. SEGUIMIENTO

¿Se indica el período de seguimiento?

S

¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número)

No sé / no aplicable

¿Se indican las características de las pérdidas?

No sé / no aplicable

¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?

No sé / no aplicable

¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?

No

¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?

Nο

En resumen, ¿el seguimiento es adecuado?

No sé / no aplicable

★La metodología empleada garantiza la validez interna del estudio.

Mal

5. RESULTADOS

¿Hay una descripción detallada de los resultados?

Sí

¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?

Sí

★Los resultados del estudio están claramente descritos.

Bien

6. CONCLUSIONES

¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?

Sí

★Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio.

Regular

7. CONFLICTOS DE INTERÉS

¿Se menciona la fuente de financiación?

Sí

¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?

Sí

★Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio?

Mal

8. VALIDEZ EXTERNA

★Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. Regular

9. CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Resumen de lo contestado hasta ahora:

Pregunta de investigación	
El estudio se basa en una pregunta de	Regular
investigación claramente definida.	
Método	
La metodología empleada garantiza la validez	Mal
interna del estudio.	
Resultados	
Los resultados del estudio están claramente	Bien
descritos.	
Conclusiones	
Las conclusiones presentadas se basan en los	Regular
resultados obtenidos y tienen en cuenta las	
posibles limitaciones del estudio.	
Conflictos de interés	
Los conflictos de interés no condicionan los	Mal
resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se	
cumple este criterio?	
Validez externa	
Los resultados del estudio son generalizables a la	Regular
población y al contexto que interesa.	
*	

Teniendo en cuenta las 6 respuestas anteriores, valorar la calidad de la evidencia aportada por el estudio analizado. A modo de orientación, considerar las siguientes sugerencias:

Método Bien		Método Regular	Método Mal	
Resto criterios Bien	Calidad alta	Calidad media	Calidad baja	
Resto criterios Regular	Calidad media	Calidad media	Calidad baja	
Resto criterios Mal	Calidad baja	Calidad baja	Calidad baja	

No clasificable: El estudio no aporta suficiente información para responder a las preguntas.

★La calidad de la evidencia es:

Baja

Anexo XI: Clasificación de Hammer para la evaluación radiológica de la consolidación³⁷

Grado	Apariencia del callo	Línea de pseudoartrosis	Consolidación
1	Estructura ósea homogénea	Borrosa	Lograda
2	Masiva, trabeculación ósea	trabeculación ósea Apenas observable	
3	Puente óseo	Observable	Dudosa
4	Trazas, ausencia de puente óseo	Clara	No lograda
5	Ausencia de callo	Clara	No lograda

Anexo XII: Contenido de las escalas del cuestionario SF-36

Dimensión	N.º de ítems	"Peor" puntuación (0)	"Mejor" puntuación (100)
Función física	0	Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud.	Lleva a cabo todo tipo de actividades físicas, incluidas las más vigorosas, sin ninguna limitación debida a la salud.
Rol físico	4	Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.	Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.
Dolor corporal	2	Dolor muy intenso y extremadamente limitante.	Ningún dolor ni limitaciones debidas a él.
Salud general	Ŋ	Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore.	Evalúa la propia salud como excelente.
Vitalidad	4	Se siente cansado y exhausto todo el tiempo.	Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo.
Función social	7	Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales.	Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debida a problemas físicos o emocionales.
Rol emocional	ო	Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.	Ningún problema con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.
Salud mental	Ŋ	Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo.	Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo.
Ítem de transición de salud	-	Cree que su salud es mucho peor ahora que hace 1 año.	Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace 1 año.
Tomado de Vilagut G	à, Ferrer M, Rajmil	Tomado de Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década	estionario de Salud SF-36 español: una década

de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit. 2005;19(2):135-50.

Anexo XIII: Clasificación de Stewart and Hundley para la evaluación clínica³⁹

RESULTADO	EVALUACIÓN CLÍNICA (consolidación, movilidad de las articulaciones adyacentes).
Muy bueno	Consolidación, ausencia de dolor, movilidad completa de las articulaciones adyacentes.
Bueno	Consolidación, dolor leve, limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes <20°, posicionamiento angular del hueso <10°.
Satisfactorio	Consolidación, dolor intermitente, limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes entre 20° y 40°, posicionamiento angular del hueso >10°.
Malo	Ausencia de consolidación, dolor continuo, limitación de la movilidad de las articulaciones adyacentes >40°, daño del nervio radial.

