



**Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication**

**Título / Title:**

Eficacia de la radiofrecuencia pulsada en combinación con ortobiológicos en pacientes con dolor crónico de rodilla / Efficacy of pulsed radiofrequency in combination with orthobiologics in patients with chronic knee pain

**Autores / Authors:**

Álvaro Fuentes Merlos, Pablo Martínez Pérez, Alfonso Navarro Pérez

DOI: [10.20986/mpj.2024.1062/2023](https://doi.org/10.20986/mpj.2024.1062/2023)

**Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:**

Fuentes Merlos Álvaro, Martínez Pérez Pablo, Navarro Pérez Alfonso. Eficacia de la radiofrecuencia pulsada en combinación con ortobiológicos en pacientes con dolor crónico de rodilla / Efficacy of pulsed radiofrequency in combination with orthobiologics in patients with chronic knee pain. MPJ 2024;4. DOI: 10.20986/mpj.2024.1062/2023.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

**EFICACIA DE LA RADIOFRECUENCIA PULSADA EN COMBINACIÓN CON ORTOBIOLÓGICOS *VERSUS* RADIOFRECUENCIA CONVENCIONAL EN PACIENTES CON DOLOR CRÓNICO DE RODILLA**

**EFFICACY OF PULSED RADIOFREQUENCY IN COMBINATION WITH ORTHOBIOLOGICS IN PATIENTS WITH CHRONIC KNEE PAIN**

**Álvaro Fuentes-Merlos, Pablo Martínez Pérez y Alfonso Navarro Pérez**

*Unidad del Dolor. Klinik PM. Alicante, España*

**CORRESPONDENCIA:**

Álvaro Fuentes-Merlos

afuentes@klinikpm.es

Recibido: 18-10-2023

Aceptado: 20-05-2024

**RESUMEN**

La artrosis de rodilla (OA) es una enfermedad degenerativa y una de las principales causas de discapacidad y dolor en todo el mundo. El envejecimiento y el aumento de la obesidad de una población cada vez más demandante ha provocado que el impacto de la OA sea cada vez mayor. Para reducir esta carga se han utilizado varias opciones de tratamiento no quirúrgico que tratan la OA de rodilla. La radiofrecuencia y los ortobiológicos han demostrado, por separado, el mayor nivel de eficacia como tratamiento conservador. Nuestro trabajo se centra en la hipótesis de que una aplicación combinada de ambos tratamientos tendría un efecto sinérgico que podría promover una mejora del dolor, la función y acortar el curso del tratamiento. No obstante, es necesario ensayos clínicos de calidad para valorar el efecto combinado de ambos tratamientos.

**Palabras clave:** Dolor crónico, osteoartritis de la rodilla, tratamiento de radiofrecuencia pulsada, productos biológicos.

## **ABSTRACT**

Osteoarthritis of the knee (OA) is a degenerative disease and a leading cause of disability and pain worldwide. Ageing and increasing obesity in an increasingly demanding population has led to the growing impact of OA. To reduce this burden, several non-surgical treatment options have been used to treat knee OA. Radiofrequency and orthobiologics have separately demonstrated the highest level of efficacy as conservative treatment. Our work focuses on the hypothesis that a combined application of both treatments would have a synergistic effect that could promote an improvement in pain, function and shorten the course of treatment. However, quality clinical trials are needed to assess the combined effect of both treatments.

**Key words:** Chronic pain, osteoarthritis, knee, pulsed radiofrequency treatment, biological products.

## **INTRODUCCIÓN**

La artrosis de rodilla (OA) es una enfermedad degenerativa y una de las principales causas de discapacidad y dolor en todo el mundo (1,2). El dolor y la discapacidad pueden reducir tanto la calidad de vida como el bienestar emocional y las relaciones sociales (3). Para retrasar o evitar el tratamiento quirúrgico, se han utilizado varias opciones de tratamiento no quirúrgico que tratan la OA de rodilla, como la terapia con ondas de choque extracorpóreas (4), el ácido hialurónico intrarticular (5), el plasma rico en plaquetas intrarticular (PRP) (6), las ortesis de pie (7) y la ablación por radiofrecuencia (ARF) (8).

En general, hay tres nervios periféricos que se tratan en el postoperatorio agudo o para el dolor crónico de rodilla (9). Estos nervios son los geniculados superolateral, superiomedial e inferiomedial. Los nervios geniculados son ramas sensoriales de los nervios femoral, obturador y ciático, e inervan la articulación de la rodilla. Los puntos de referencia ecográficos y fluoroscópicos incluyen principalmente los planos osteomusculares de la metáfisis (10). A los pacientes con dolor crónico de rodilla que se benefician del tratamiento sobre estos nervios sensitivos se les considera la ablación por radiofrecuencia (11).

La ARF se introdujo por primera vez para tratar la OA de rodilla en 2010 (3) y ha surgido como una opción de tratamiento habitual y mínimamente invasiva en diversas afecciones musculoesqueléticas (12,13). Se han adoptado tres técnicas de ARF para el tratamiento de la OA de rodilla: la ARF convencional (8), la ARF pulsada (14) y la ARF refrigerada (15). Aunque los mecanismos de acción de las tres técnicas de ARF son diferentes, el concepto común es la generación de un campo electromagnético en la zona aplicada, que puede dar lugar a neuromodulación (radiofrecuencia pulsada-RFP) o ablación (3).

La RFP fue diseñada, a partir de RF convencional, para evitar dañar las vías nerviosas aferentes de los tejidos lesionados (16). Así, la RFP usa una temperatura más baja y menos energía comparada con la ARF convencional. La RFP crea un campo electromagnético con el objetivo de alterar funcionalmente la membrana neuronal, lo que modula la expresión génica, afectando a la liberación de citoquinas proinflamatorias y al sistema inmunitario (17). Los cambios se producen de forma selectiva para fibras nerviosas pequeñas, no mielinizadas y poco mielinizadas, produciendo un efecto de preservación motora (12,17).

Debido a la regeneración nerviosa después del tratamiento con RFP, su eficacia en el alivio del dolor aumentaría con el tiempo (18). Además, aunque la duración de este efecto sigue siendo controvertida (19,20), varios estudios apuntan a que esta regeneración del nervio puede ocurrir después de 12 meses (3) produciendo un alivio del dolor que puede durar varios meses (21).

Asimismo, la RFP no se limita a dirigirse a los nervios aferentes. Se ha sugerido que la RFP podría presentar una acción antiinflamatoria local debido a un efecto sobre el

sistema inmunitario, que en última instancia podría repercutir en el proceso nociceptivo (18). En este sentido, varios estudios recientes han demostrado una estrecha relación entre inflamación y dolor crónico de rodilla. Se ha demostrado que algunos factores inflamatorios, como el factor de necrosis tumoral, el ligando 2 de quimiocinas (motivo C-C) (CCL2), el ligando 5 de hemocinas (motivo C-C), la interleucina 1 y 6, provocan dolor neuropático (22).

Se informó de que el RFP tiene la capacidad de disminuir los niveles de interleucina-1 (IL-1), metaloproteinasa-3 (MMP-3) y necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) en el líquido sinovial de pacientes con osteoartritis (OA) grave. El efecto sobre la respuesta inmunitaria podría explicarse por la inhibición de las células inmunitarias y las citoquinas proinflamatorias. Por lo tanto, al regularse las citoquinas inflamatorias, el RFP estimula un mayor nivel de amplificación de la reacción inflamatoria en cascada y evita el habitual fenómeno de *wind-up* inflamatorio. Esto puede explicar los mecanismos de mitigación del dolor a largo plazo tras el uso de RFP (23). Actualmente, las patologías más comunes tratadas con RFP son el dolor radicular, la neuralgia occipital y del trigémino, y el dolor de hombro y rodilla (24).

Las principales propiedades conocidas de los ortobiológicos (OB) constituyen la liberación de factores de crecimiento locales que reclutan células reparadoras para inducir la regeneración tisular, la analgesia y la mejora de la función de la zona lesionada (12,25). Además, productos como el suero autólogo condicionado (SAC), en el que se extrae sangre periférica del paciente y se incuba durante horas, a lo largo de las cuales las plaquetas degranulan y las células mononucleares liberan un antagonista del receptor de IL-1, además de diversas citoquinas antiinflamatorias y factores de crecimiento (26).

En las últimas décadas, la eficacia y seguridad de los SAC para los trastornos musculoesqueléticos se ha estudiado en varias investigaciones con animales y humanos, así como *in vivo* e *in vitro* (27-29). Las enfermedades articulares, especialmente la artrosis, son los trastornos más comunes sometidos a estas investigaciones, en las que algunas pruebas indican mayoritariamente que los SAC son inocuos y eficaces para el tratamiento del dolor y la mejora de la función. Sin embargo, su uso en el dolor neuropático ha atraído recientemente la atención de los

investigadores en este campo. Un estudio piloto realizado en 15 pacientes notificó la eficacia del uso de SAC en la inyección epidural en pacientes con radiculopatía (30). Otro ensayo clínico aleatorizado en una muestra de 52 pacientes notificó mejoras significativas en términos de alivio de los síntomas en comparación con triamcinolona en la inyección epidural neural periférica unilateral en pacientes con compresión radicular lumbar (31). Goni y cols. (32) también evaluaron la eficacia de la inyección perineural de 2,5-3,5 ml de SAC en comparación con la metilprednisolona en 40 pacientes con radiculopatía cervical unilateral. Los pacientes de ambos grupos mostraron una mejoría significativa de la intensidad del dolor y la discapacidad. Siguiendo esta línea, una serie de casos recientes en una muestra de 11 pacientes concluyó que la inyección de SAC en el foramen oval produjo un alivio constante del dolor y redujo la dosis de carbamazepina necesaria para la supresión del dolor en pacientes con neuralgia del trigémino refractaria, con una seguridad aceptable (33).

No obstante, aunque ambos métodos se han utilizado por separado, un ensayo clínico reciente, en condiciones *in vitro*, evidenció que el uso de RFP potenció la activación plaquetaria sin necesidad de trombina, indicando que la combinación de ambas técnicas puede ser útil para controlar el dolor y acelerar la curación en medicina regenerativa (34). En la misma línea apunta una revisión bibliográfica, planteando la hipótesis de que la combinación de RFP con ortobiológicos puede tener beneficios potenciales debido a una mejora más rápida y eficaz del dolor, la función y la movilidad, con la consiguiente mejora de la calidad de vida de los pacientes (12). Una serie de casos clínicos en 4 pacientes con lesión en el tendón supraespinoso evidenció que el uso combinado de RFP y PRP mejoró significativamente el dolor y la funcionalidad durante los 6 meses de seguimiento (35). Actualmente, se encuentra en fase de desarrollo un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego en 70 pacientes para valorar el efecto combinado de la RFP con ortobiológico en el dolor neuropático asociado a radiculalgia persistente de las extremidades inferiores (36).

Sin embargo, se trata en su mayoría de estudios piloto con muestras insuficientes y que aportan pruebas de calidad relativamente baja. Son necesarios futuros ensayos clínicos de seguimiento a largo plazo en varios centros clínicos. Esto podría llevarse a

cabo comparando directamente el uso combinado de ortobiológicos y RFP frente a otros tratamientos disponibles y/o su combinación. También se sugiere evaluar otros resultados secundarios, como los síntomas psicológicos y la calidad de vida.

## **DISCUSIÓN**

A pesar de ello, no hemos encontrado estudios que hayan analizado previamente el efecto de ambas técnicas en pacientes con dolor crónico de rodilla. En este sentido, nuestra hipótesis se fundamenta en la RFP y su combinación con los ortobiológicos, dado que la RFP representa un papel menos destructivo y más modulador, lo que concuerda con los mecanismos de las sustancias ortobiológicas. Nuestra premisa se basa, por tanto, en un posible efecto sinérgico que podría promover una mejora del dolor, la función y acortar el curso del tratamiento en pacientes con dolor crónico de rodilla con respecto al uso RFC de forma aislada. Este efecto tendría un impacto en cuanto a la mejora de la calidad de vida y los niveles de ansiedad en estos pacientes. No obstante, es necesario ensayos clínicos de calidad para valorar el efecto combinado de ambos tratamientos (Figura 1).

## **CONFLICTOS DE INTERESES**

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de interés.

## **FINANCIACIÓN**

Ninguna.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Poliwoda S, Noor N, Mousa B, Sarwary Z, Noss B, Urits I, et al. A comprehensive review of intraarticular knee injection therapy, geniculate injections, and peripheral nerve stimulation for knee pain in clinical practice. *Orthop Rev (Pavia)*.

- 2022;14(4):1-12.
2. Nguyen U-SDT, Zhang Y, Zhu Y, Niu J, Zhang B, Felson DT. Increasing Prevalence of Knee Pain and Symptomatic Knee Osteoarthritis: Survey and Cohort Data. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):725-32.
  3. Chou SH, Shen PC, Lu CC, Liu ZM, Tien YC, Huang PJ, et al. Comparison of efficacy among three radiofrequency ablation techniques for treating knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(14):7424.
  4. Hsieh C-K, Chang C-J, Liu Z-W, Tai T-W. Extracorporeal shockwave therapy for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Int Orthop.* 2020;44(5):877-84.
  5. Parisi S, Ditto MC, Priora M, Borrelli R, Laganà A, Peroni CL, et al. Ultrasound-guided intra-articular injection: efficacy of hyaluronic acid compared to glucocorticoid in the treatment of knee osteoarthritis. *Minerva Med.* 2019;110(6):515-23.
  6. Vilchez-Cavazos F, Millán-Alanís JM, Blázquez-Saldaña J, Álvarez-Villalobos N, Peña-Martínez VM, Acosta-Olivo CA, et al. Comparison of the Clinical Effectiveness of Single Versus Multiple Injections of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Orthop J Sport Med.* 2019;7(12):2325967119887116.
  7. Zafar AQ, Zamani R, Akrami M. The effectiveness of foot orthoses in the treatment of medial knee osteoarthritis: A systematic review. *Gait Posture.* 2020;76:238-51.
  8. Choi W-J, Hwang S-J, Song J-G, Leem J-G, Kang Y-U, Park P-H, et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: a double-blind randomized controlled trial. *Pain.* 2011;152(3):481-7.
  9. Kapural L, Lee N, Neal K, Burchell M. Long-Term Retrospective Assessment of Clinical Efficacy of Radiofrequency Ablation of the Knee Using a Cooled Radiofrequency System. *Pain Physician.* 2019;22(5):489-94.
  10. Chen AF, Mullen K, Casambre F, Visvabharathy V, Brown GA. Thermal Nerve Radiofrequency Ablation for the Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Literature Review. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29(9):387-96.



11. Goldman DT, Piechowiak R, Nissman D, Bagla S, Isaacson A. Current Concepts and Future Directions of Minimally Invasive Treatment for Knee Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(9):54.
12. Jorge D de MF, Huber SC, Rodrigues BL, Da Fonseca LF, Azzini GOM, Parada CA, et al. The Mechanism of Action between Pulsed Radiofrequency and Orthobiologics: Is There a Synergistic Effect? *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11726.
13. Orhurhu V, Urits I, Orman S, Viswanath O, Abd-Elsayed A. A Systematic Review of Radiofrequency Treatment of the Ankle for the Management of Chronic Foot and Ankle Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(1):4.
14. Erdem Y, Sir E. The Efficacy of Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency of Genicular Nerves in the Treatment of Chronic Knee Pain Due to Severe Degenerative Disease or Previous Total Knee Arthroplasty. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2019;25:1857-63.
15. Desai M, Bentley A, Keck WA, Haag T, Taylor RS, Dakin H. Cooled radiofrequency ablation of the genicular nerves for chronic pain due to osteoarthritis of the knee: a cost-effectiveness analysis based on trial data. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):302.
16. Sluijter ME, Imani F. Evolution and mode of action of pulsed radiofrequency. *Anesthesiol pain Med.* 2013;2(4):139-41.
17. Chua NHL, Vissers KC, Sluijter ME. Pulsed radiofrequency treatment in interventional pain management: mechanisms and potential indications—a review. *Acta Neurochir (Wien).* 2011;153(4):763-71.
18. Karaman H, Tüfek A, Kavak GÖ, Yildirim ZB, Uysal E, Çelik F, et al. Intra-articularly applied pulsed radiofrequency can reduce chronic knee pain in patients with osteoarthritis. *J Chinese Med Assoc.* 2011;74(8):336-40.
19. Santana Pineda MM, Vanlinthout LE, Moreno Martín A, van Zundert J, Rodriguez Huertas F, Novalbos Ruiz JP. Analgesic Effect and Functional Improvement Caused by Radiofrequency Treatment of Genicular Nerves in Patients With Advanced Osteoarthritis of the Knee Until 1 Year Following Treatment. *Reg Anesth Pain Med.* 2017;42(1):62-8.
20. Davis T, Loudermilk E, DePalma M, Hunter C, Lindley DA, Patel N, et al. Twelve-

month analgesia and rescue, by cooled radiofrequency ablation treatment of osteoarthritic knee pain: results from a prospective, multicenter, randomized, cross-over trial. *Reg Anesth & Pain Med.* 2019;44(4):499LP-506.

21. Vallejo R, Tilley DM, Williams J, Labak S, Aliaga L, Benyamin RM. Pulsed radiofrequency modulates pain regulatory gene expression along the nociceptive pathway. *Pain Physician.* 2013;16(5):E601-13.
22. Sherkheli MA, Schreiner B, Haq R, Werner M, Hatt H. Borneol inhibits TRPA1, a proinflammatory and noxious pain-sensing cation channel. *Pak J Pharm Sci.* 2015 Jul;28(4):1357–63.
23. Yuan Y, Shen W, Han Q, Liang D, Chen L, Yin Q, et al. Clinical observation of pulsed radiofrequency in treatment of knee osteoarthritis. In 2016.
24. Hsu M. Significance of Clinical Treatments on Peripheral Nerve and its Effect on Nerve Regeneration. *J Neurol Disord.* 2014 Jan 1;02.
25. Dos Santos RG, Santos GS, Alkass N, Chiesa TL, Azzini GO, da Fonseca LF, et al. The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review. *Cytokine.* 2021 Aug;144:155560.
26. Evans CH, Chevalier X, Wehling P. Autologous Conditioned Serum. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2016 Nov;27(4):893–908.
27. Alvarez-Camino J-C, Vázquez-Delgado E, Gay-Escoda C. Use of autologous conditioned serum (Orthokine) for the treatment of the degenerative osteoarthritis of the temporomandibular joint. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May;18(3):e433-8.
28. de Grauw JC, van de Lest CHA, van Weeren PR. Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: a longitudinal experimental study. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R35.
29. Wehling P, Moser C, Frisbie D, McIlwraith CW, Kawcak CE, Krauspe R, et al. Autologous conditioned serum in the treatment of orthopedic diseases: the orthokine therapy. *BioDrugs.* 2007;21(5):323–32.
30. Godek P. Use of Autologous Serum in Treatment of Lumbar Radiculopathy Pain. Pilot Study. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2016;18(1):11–20.
31. Becker C, Heidersdorf S, Drewlo S, de Rodriguez SZ, Krämer J, Willburger RE.

Efficacy of epidural perineural injections with autologous conditioned serum for lumbar radicular compression: an investigator-initiated, prospective, double-blind, reference-controlled study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007 Aug;32(17):1803–8.

32. Goni VG, Singh Jhala S, Gopinathan NR, Behera P, Batra YK, R H H A, et al. Efficacy of Epidural Perineural Injection of Autologous Conditioned Serum in Unilateral Cervical Radiculopathy: A Pilot Study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015 Aug;40(16):E915-21.
33. Aghamohammadi D, Sharifi S, Shakouri SK, Eslampour Y, Dolatkhan N. Autologous conditioned serum (Orthokine) injection for treatment of classical trigeminal neuralgia: results of a single-center case series. *J Med Case Rep [Internet]*. 2022;16(1):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03393-9>
34. Michno A, Kirkor Z, Gojtowska E, Suchorzewski M, Śmietańska I, Baścik B. Pulsed Radiofrequency Neuromodulation Contributes to Activation of Platelet-Rich Plasma in In Vitro Conditions. *Neuromodulation*. 2021;24(8):1451–7.
35. Jin H, Gao Y, Ji Y, Xu R, Zuo H, Wang Z. Case report: Pulsed radiofrequency surgery combined with platelet-rich plasma injection in the treatment of supraspinatus injury. *Med (United States)*. 2021;100(51):E27797.
36. Homs M, Milà R, Valdés R, Blay D, Borràs RM, Parés D. Efficacy of condition<sup>®</sup>ed autologous serum therapy (Orthokine ) on the dorsal root ganglion in patients with chronic radiculalgia: study protocol for a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical trial (RADISAC trial). *Trials*. 2023;24(1):1–12.

**Figura 1. Propuesta de efectos sinérgicos de la PRF combinada con ortobiológicos.**