

Rev Soc Esp Dolor
2016; 23(3): 145-153

Efecto del plasma rico en plaquetas y/o factores de crecimiento sobre la regeneración y el dolor crónico asociado a discopatía intervertebral. Revisión sistemática

H. Llano Conrado, J. R. Hernández Santos¹, S. Tenopala Villegas², C. P. Canseco Aguilar²
y J. C. Torres Huerta²

Médico Residente del curso de Algología. ¹Jefe de Servicio y Profesor Titular de los cursos universitarios de Algología y Algología Intervencionistas. ²Médico adscrito y profesor adjunto curso universitario de Algología. Clínica de Dolor. Centro Médico Nacional Hospital 20 de Noviembre. Ciudad de México. México

Llano Conrado H, Hernández Santos JR, Tenopala Villegas S, Canseco Aguilar CP y Torres Huerta JC. Efecto del plasma rico en plaquetas y/o factores de crecimiento sobre la regeneración y el dolor crónico asociado a discopatía intervertebral. Revisión sistemática. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(3):145-153.

ABSTRACT

Objective: To determine the effect of platelet-rich plasma and growth factors on regeneration and reduction of pain in degenerative disc disease.

Methods: Systematic review of the literature. The recommendations of the Cochrane Collaboration Cochrane outlined in the Handbook for Systematic Reviews of interventions was followed; randomized clinical trials preclinical and clinical phases which evaluated the effect of platelet-rich plasma or growth factors for degenerative disc disease between september 1/2013 to september 30/2014, published in PubMed, MEDLINE and LILACS were included.

Results: The initial search 11 items of which 3 met the selection criteria determined for this review were identified. Search strategy where citations related to the three main articles were reviewed was conducted. Of these only 6 met the selection criteria. Threw two articles in academic google search, leaving a total of 10 studies were included in the fi-

nal analysis. In this review we include in the search not only those studies in vitro but also those studies in murine models and human study. From these studies, most of them were done in vitro (6), in animal models (2) and in humans (2). In those studies where this study was evaluated PRP and growth factors on cells or tissues of the intervertebral disc is selected alone. To know the effect these substances have to be evaluated in both preclinical and clinical studies. All studies reviewed agreed on the anti-inflammatory effect, repair, and even proliferator improvement in pain, vertebral discopathy.

Conclusions: The results of studies showing the anti-inflammatory effect, repair, and even proliferator improvement in pain, vertebral discopathy. None of them mention whether this increased matrix synthesis would lead to greater tissue fibrosis and further deterioration, so that studies in animals or humans should focus on evaluating increased monitoring, to assess late effects of therapy. Therefore we can conclude that the focus points of the present investigation should point to more understand the mechanism of disc degeneration together with the benefits of PRP to treat it.

Key words: Chronic pain lumbar discogenic low, degeneration of intervertebral disc, platelet rich plasma and growth factors.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto del plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento sobre la regeneración y la reducción del dolor en discopatía degenerativa.

Material y método: Revisión sistemática de la literatura. Se siguió las recomendaciones de la colaboración Cochrane expuestas en el Cochrane Hand book for Systematic Reviews of interventions. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados fases preclínicas y clínicas donde evaluaban el efecto del plasma rico

Conflicto de intereses: Declaramos no tener conflicto de intereses.

Recibido: 13-02-15.

Aceptado: 25-05-15.

en plaquetas o factores de crecimiento sobre la discopatía degenerativa entre el 1 de septiembre de 2013 y el 30 de septiembre de 2014, publicados en PubMed, MEDLINE y LILACS.

Resultados: En la búsqueda inicial se identificaron 11 artículos, de los cuales 3 cumplieron los criterios de selección determinados para esta revisión. Se realizó estrategia de búsqueda donde se revisaron las citas relacionadas de los tres artículos principales. De éstos, sólo 6 cumplieron los criterios de selección. Se incluyeron dos artículos más que arrojó la búsqueda en google académico, quedando un total de 10 estudios para el análisis final. En esta revisión, nosotros incluimos en la búsqueda de no sólo aquellos estudios realizados *in vitro*, sino además aquellos estudios en modelos murinos y estudio realizado en humanos. De estos estudios, la mayor parte de ellos fueron realizados *in vitro* (6), en modelos animales (2) y en humanos (2).

En este estudio se seleccionaron sólo aquellos estudios donde fue evaluado el PRP y/o los factores de crecimiento sobre las células o tejidos del disco intervertebral. Para poder conocer el efecto que estas sustancias, tienen que ser evaluadas en estudios tanto preclínicos como clínicos. Todos los estudios analizados coincidieron sobre el efecto antiinflamatorio, reparador, proliferador e incluso en la mejoría del dolor de la discopatía vertebral.

Conclusiones: Los resultados de los estudios muestra el efecto antiinflamatorio, reparador, proliferador e incluso en la mejoría del dolor de la discopatía vertebral. En ninguno de ellos se mencionó si este aumento de la síntesis de la matriz conllevaría a una mayor fibrosis del tejido y mayor deterioro, por lo que los estudios en animales o en humanos deberían enfocarse a evaluar un seguimiento mayor para poder evaluar los efectos tardíos de la terapia. Por lo tanto, podemos concluir que los puntos de enfoque de la investigación actual debe apuntar hacia entender más el mecanismo de la degeneración discal conjuntamente con los beneficios del PRP en tratarla.

Palabras clave: Dolor lumbar bajo crónico discogénico, degeneración de disco intervertebral, plasma rico en plaquetas, factores de crecimiento.

INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar bajo crónico (DLBC) es una de las consultas más frecuentes en las clínicas de dolor. Ésta es una entidad que genera alto coste socioeconómico. Existen tres causas o fuentes conocidas de DLBC: la articulación facetaria, la articulación sacroilíaca y la ruptura interna del disco intervertebral (degeneración de disco intervertebral). La degeneración y ruptura de disco intervertebral es una causa importante de DLBC. El tratamiento actual del DLBC discogénico es principalmente conservador, donde se incluye fisioterapia y analgésicos antiinflamatorios. Cuando la cirugía está indicada, el gold standard es la disectomía, remplazo discal y la fusión intervertebral. Sin embargo, estas intervenciones que además de ser complejas no restauran el disco desde el punto de vista estructural o funcional-mecánica, por el contrario se puede observar una aceleración degenerativa de otros segmentos adyacentes de la columna

vertebral, con recurrencia de la sintomatología dolorosa, requiriendo cirugías adicionales. Al persistir el síndrome doloroso, como última medida terapéutica paliativa están los dispositivos implantables, como el neuroestimulador o la bomba intratecal, no olvidando que éstos tienen un alto costo y no están exentos de fallas y complicaciones. Por lo tanto, existe el deseo de encontrar una estrategia terapéutica que prevenga la tendencia de la degeneración discal, alivio del dolor y con pocos efectos adversos. Esta revisión tiene el objetivo de evaluar la evidencia experimental del plasma rico en plaquetas sobre la regeneración discal y, consecutivamente, el control del dolor secundario a discopatía. Los resultados obtenidos serán sustento para continuar la realización de futuros estudios relacionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una revisión sistemática llevada a cabo en el periodo del 1 de septiembre de 2013 al 30 de septiembre de 2014. Se realizó una búsqueda electrónica a través de dos revisores de forma independiente, donde se hizo escrutinio en base de datos para inclusión, evaluación de calidad metodológica y extracción de datos de los estudios. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, fases preclínicas y clínicas donde se evaluó el efecto del plasma rico en plaquetas o factores de crecimiento sobre la discopatía degenerativa; ensayos clínicos aleatorizados publicados en PubMed, MEDLINE y LILACS. Se excluyeron estudios en niños. Las bases de datos empleadas fueron: PubMed, MEDLINE a través de OVID, LILACS a través de OVID, empleando como mecanismo de búsqueda palabras MeSH (Medical Subject Heading) en el caso de Medline. Como estrategia de búsqueda se empleó la palabra PIOS (*P*: patients, *I*: interventions, *O*: outcomes, *S*: study desing). Las referencias de los artículos originales relevantes y revisiones sistémicas se emplearon para completar la búsqueda. Se incluyeron todas las búsquedas relevantes, independiente del idioma. Los artículos en idiomas diferentes al español e inglés fueron traducidos en su sección metodológica y de resultados con recursos locales. Para la evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, se empleó la herramienta de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo. Una vez seleccionados los estudios que cumplieron con los criterios establecidos, se elaboró un Manual de Codificación en el que se hicieron explícitos los criterios mediante los cuales se codificaron las características de los estudios. Además, se realizó un análisis descriptivo de todos los estudios, donde se incluyó una tabla con las características generales de los estudios incluidos, autor, fecha de publicación, intervención, tipo de factores de crecimiento y resultados. El desenlace de los estudios que se evaluaron al no ser variables cuanti-

tativas, se describieron de forma cualitativa, analizando si existió similitud o discordancia entre los resultados obtenidos en los diversos estudios preclínicos y clínicos. Finalmente, este proyecto no requirió carta de consentimiento informado, dado que es un estudio analítico no realizado en humanos.

RESULTADOS

En la búsqueda inicial se identificaron 11 artículos, de los cuales 3 cumplían los criterios de selección determinados para esta revisión. Como estrategia de búsqueda se revisaron las citas relacionadas de los tres artículos principales; la primera referencia correspondió al estudio publicado por Kim y cols. en el 2014. La búsqueda de citas relacionadas arrojó 122 artículos, de éstos 35 habían sido publicados entre 2013-2014, y sólo 4 cumplieron criterios de selección (Li y cols. 2014, Pirvuy cols. 2014, y Park y cols. 2013 y Abbott y cols. 2013). La segunda referencia fue el artículo publicado por Komoday cols. en 2013, el cual arrojó 129 citas relacionadas, de ellas 24 habían sido publicadas entre 2013-2014, de los cuales sólo dos artículos cumplieron los criterios de selección (Cinottiy cols. 2013 y Tarantino y cols. 2014). La última referencia de la búsqueda inicial fue el artículo publicado por Mietschy cols. en 2013. Éste arrojó 119 artículos, de los cuales sólo 28 fueron publicados entre 2013-2014; sin embargo ninguno de ellos cumplió criterios de selección. Se incluyeron dos artículos más que arrojó la búsqueda en Google académico, que fueron el estudio publicado por Schwartz y cols. en

2013 e Illien y cols. en 2014. En total, quedaron 10 estudios para el análisis final.

En esta revisión se incluyeron en la búsqueda, no sólo aquellos estudios realizados *in vitro*, sino también aquellos estudios en modelos murinos y estudios realizados en humanos. De estos estudios, la mayor parte de ellos fueron realizados *in vitro* (6), en modelos animales (2) y en humanos (2). Éstos se presentan en el diagrama de flujo (Figura 1).

En los hallazgos de esta revisión se encontró que Li y cols., en 2014, evaluaron el efecto de IL 10 y Factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β) sobre las células degeneradas del núcleo pulposo (NP) canino, comparando 4 grupos de células (células de NP degeneradas, células del NP degeneradas + IL-10, células del NP degeneradas + TGF- β y células de NP degeneradas + TGF- β + IL-10). Se midieron por método de ELISA los niveles de IL-1 β y TNF- α en cada grupo de tratamiento a las 12, 24 y 48 h, observando que estos niveles eran más bajos en el grupo TGF- β e IL-10 en comparación con los niveles expresados por las células NP degeneradas no tratadas ($p < 0,01$). Igualmente, hallazgos reportados en el estudio publicado por Pirvuy cols. en 2014, donde se analizó el efecto del PRP y lisado de Plaquetas (LP) a diferentes concentraciones (25 y 50 %) sobre el cultivo de células del anillo fibroso del disco intervertebral, demostraron que las células cultivadas con mayor concentración de PRP mostraron un aumento del contenido de DNA y síntesis de glicosaminoglicanos. La expresión de colágeno tipo I y II fue similar entre grupos; la expresión de agrecan y decorina fue más alta en el LP al 25 %. La inyección de PRP en el área del anillo

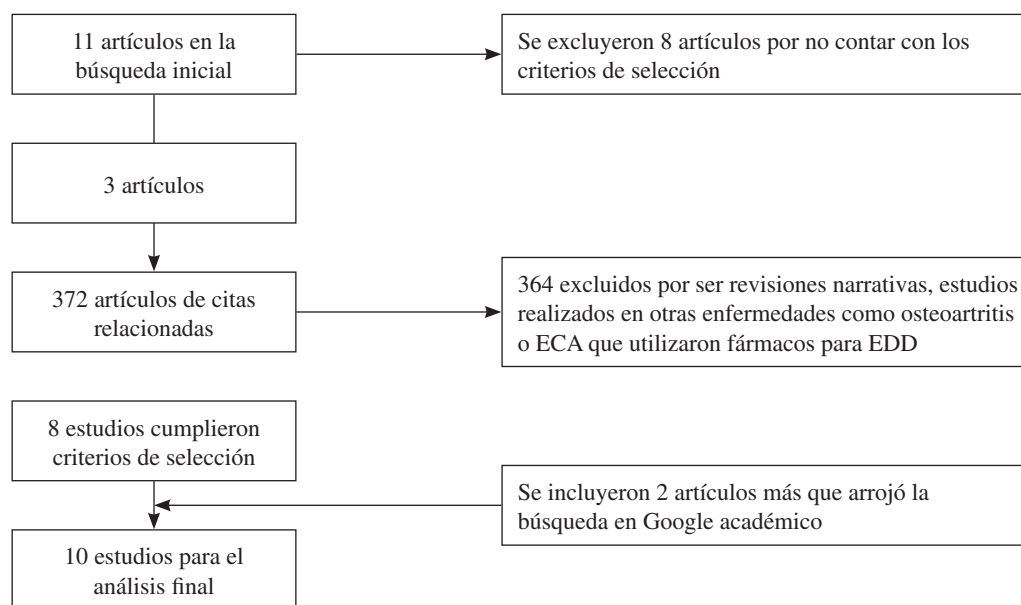


Fig. 1. Diagrama de flujo donde se desglosa la forma de selección de los estudios.

fibroso degenerado aumentó la síntesis de matriz y con ello la restauración del mismo. Este tratamiento, con todos los factores liberados de las plaquetas, conduce a la formación de gel que no redujo significativamente el crecimiento celular, aunque se observó una tendencia hacia un menor crecimiento de células en el grupo PRP al 50 % en comparación con la del LP. Las células tratadas con LP mostraron mayor expresión de ARNm para las moléculas de la matriz extracelular, en particular para los proteoglicanos decorina y versicano del anillo fibroso en comparación con las células cultivadas con PRP. Otro de los estudios incluidos en esta revisión fue el estudio realizado por Abbott en 2013, donde se evaluó si existía diferencia en la respuesta de las células humanas del disco intervertebral cultivadas *in vitro* con degeneración moderada y aquéllas degeneradas de forma severa, y observó que estas últimas presentan menor respuesta a la regeneración tisular y mayor tendencia a la proliferación. En otro hallazgo realizado por Komoda en 2013 se observó que el PRP parece promover la formación de hueso en ratas y tiene una tendencia a acortar el periodo de la unión ósea en este modelo de rata con la artrodesis lumbar posterolateral, pero no influye en la proporción de neuronas inmunorreactivas, un indicador probable de dolor inflamatorio procedente del disco intervertebral degenerado. Los volúmenes óseos observados en las ratas del grupo PRP fueron significativamente mayores que los del grupo control. A las 4 semanas, el 30 % de las ratas del grupo control, contra el 80 % de las ratas del grupo experimental, tuvieron fusión ósea. A las 8 semanas, el 70 % del grupo control alcanzó fusión ósea contra el 90 % de las ratas en el grupo de PRP ($p = 0,27$), aún sin significancia estadística. Algo similar se observó en el estudio realizado por Cinotti en 2013, en conejos, donde se evaluó el efecto del PRP sobre la fusión ósea observando una frecuencia de hasta el 86 %. En esta revisión se analizaron sólo dos estudios hechos en humanos: el primero publicado por Torantinoy cols. en 2014, con un diseño de cohorte prospectivo, donde evaluó el efecto del sustituto de hueso con o sin PRP. Se analizó a 20 sujetos sometidos a cirugía de columna; los resultados muestran un aumento de la densidad ósea utilizando PRP y el bloque esponjoso heterólogo que resulta en una tasa de fusión ósea adecuada durante los primeros 6 meses después de la cirugía. Un ensayo clínico no aleatorizado sin cegamiento en humanos realizado en España por Schwartz y cols., en 2014, analizó la eficacia de la discolisis más aplicación de PRP y ozono en la reducción del dolor lumbar óseo en sujetos con enfermedad discal degenerativa. La evaluación de los pacientes fue mediante la respuesta a los síntomas clínicos, EVA (escala visual análoga), y RM (resonancia magnética), observando resolución completa del dolor en un 90 % de los casos a los 4 y 6 meses, y en la RM se observó resolución de la hernia y rehidratación de los discos dañados. El 10 % restante mostró una resolución parcial (Tabla I).

DISCUSIÓN

El dolor lumbar bajo crónico representa hoy un verdadero problema de salud pública. Este problema médico afecta a una gran proporción de la población adulta. Aunque en la mayoría de los casos es autolimitado, hay un grupo de pacientes que se cronifican, generando discapacidad, pérdida de la productividad y mala calidad de vida. Todo esto representando una carga económica significativa por los cuidados de la atención de la salud y aspectos relacionados. Las estrategias de manejo actual incluyen medidas no regenerativa, tales como manejo conservador con analgésicos y fisioterapia, pasando por intervenciones percutáneas como las diversas terapias intradiscal con esteroides, ozono, hasta llegar a la cirugía, tal como la disectomía y la fusión intervertebral. Todas estas estrategias van encaminadas al manejo del dolor y no a la causa de la enfermedad, además los resultados muchas veces son desalentadores. En busca de opciones de tratamiento adicional, y el conocimiento creciente de los mecanismos biomoleculares de la degeneración discal, cada vez son mucho más atractivos los tratamientos biológicos como medidas terapéuticas regenerativas, tales como la terapia génica, la ingeniería tisular de las células madre y la aplicación de sustancias activas. Con respecto a la terapia génica y la ingeniería tisular, éstas aún no han mostrado eficacia y seguridad; además suelen tener procesamientos complejos, siendo todas estas limitaciones relevantes para su aplicación clínica actual. Por lo tanto, la aplicación de sustancias activas (factores de crecimientos, PRP) puede considerarse una solución ideal para prevenir o revertir la tendencia degenerativa del disco intervertebral en los estadios tempranos.

En esta revisión sistemática, todos los estudios analizados coinciden sobre el efecto antiinflamatorio, reparador, proliferador e incluso en la mejoría del dolor de la discopatía degenerativa vertebral, sin embargo en ninguno de ellos se menciona si este aumento de la síntesis de la matriz nos conllevaría a una mayor fibrosis del tejido y mayor deterioro, por lo que los estudios en animales deberían enfocarse a evaluar un seguimiento mayor para poder evaluar los efectos tardíos de la terapia, y poder hacerlos reproducibles en la población humana de pacientes.

Esta revisión tiene varias limitaciones: en primer lugar, los factores de crecimiento en el PRP, los cuales son sustancias activas de vida media corta que oscurecen la efectividad de la terapia. En segundo lugar, los estudios encontrados en el periodo de tiempo comprendido, además de ser pocos, la gran mayoría fueron estudios *in vitro* e *in vivo* en animales de experimentación, y poco en aplicación clínica. En tercer lugar, no se describen muy detalladamente las diversas técnicas de preparación del PRP, y en la mayoría nos muestran resultados de aplicación de factores de crecimiento aislado empleados en los cultivos. En cuarto lugar, hay estudios donde se evalúan los resultados de factores de crecimientos aso-

TABLA I
EFFECTO DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS IN VITRO

<i>Autor/revista/ año</i>	<i>Objetivo del estudio</i>	<i>Biomaterial utilizado</i>	<i>Células</i>	<i>Resultados</i>
Kim y cols. J Orthop Res; 2014	Efecto antiinflamatorio del PRP sobre el núcleo pulposo en respuesta a citosinas pro-inflamatorias (IL1-TNF alfa)	Plasma rico en plaquetas. III1, TNF alfa	Cultivo de células del núcleo pulposo humano sobre la matriz de colágena	La combinación de IL-1 β y TNF- α llevó a disminuir la expresión génica de la síntesis de matriz tal como colágeno de tipo II y agregan y el aumento de la expresión de genes de degradación de la COX-2 y MMP-3, en comparación con el control. La exposición consecutiva de PRP recuperó de manera significativa la expresión de genes de colágeno tipo II y agregan y redujo significativamente el aumento de la expresión del gen MMP-3 y la COX-2, en comparación con la de los grupos de control con las citoquinas pro-inflamatorias
Li y cols. Int J Mo Sci; 2014	El efecto antiinflamatorio de la IL-10 y TGF- β (20 g/ml) para inhibir la liberación de TNF- α e IL-1 β en células normales del NP y células degenerativas con y sin IL 10 y TGF-B	Factor de c crecimiento Transformante Beta e IL 10	Cultivo de células del núcleo pulposo de caninos	Las células tratadas con IL 10 y TGF-B tuvieron menor expresión de TNF alfa e IL 1B
Pirvu y cols. Eur Spine J; 2014	Efecto del PRP y LP al 25 y 50 % sobre los cultivos de células de anillo fibroso	PRP y lisado de plaquetas al 25 y 50 %	Cultivo de células del anillo fibroso del DIV bovino	Aumentó el contenido de ADN, síntesis de GAG elevada, con cantidades más altas en 50 % PL. La expresión de colágeno I y II fue similar entre grupos; la expresión de agregan y decorina fue más alta en el LP al 25 %. La inyección de PRP en el defecto AF aumentó de la síntesis de matriz
Abbott. J Spinal Disord Tech; 2013	Evaluar el efecto de factores de crecimiento sobre las células de anillo fibroso moderadamente y severamente degeneradas	Factor de crecimiento transformante Beta Dexametasona o proteínas de la matriz extracelular o Factor de crecimiento tisular y o proteína de Ligando de péptido terminal (Link-N)	Células del NP humano degeneradas	Las células moderadamente degeneradas respondieron a la estimulación con aumento de la proliferación, disminución de la IL-1 β , MMP9 y la expresión de COL1A1, y HAS1 en comparación con células gravemente degeneradas

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I
EFECTO DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS IN VITRO

<i>Autor/revista/ año</i>	<i>Objetivo del estudio</i>	<i>Biomaterial utilizado</i>	<i>Células</i>	<i>Resultados</i>
Mietsky cols. J tissue Eng Regen Med; 2013	Comparar la influencia del plasma rico en plaquetas y el factor de crecimiento transformante Beta en células mesenquimatosas y células del núcleo pulposo, bajo interacción de presión hidrostática	Factor de crecimiento transformante Beta plasma rico en plaquetas	Células del núcleo pulposo. Células mesenquimatosas	Expresión génica de los marcadores condrogénicos como agregan, colágeno de tipo 2 y colágeno tipo 1 y Sox9 fue considerablemente menor en las células cultivadas con PRP en comparación con TGF-β1
Park y cols. GenetiMol Res; 2013	Respuesta molecular de las células del núcleo pulposo cervical y lumbar humanos de discos degenerados después del tratamiento de citoquinas	Factores de crecimiento y citosinas (rhBMP-2 y TGF-β1)	Cultivo de células del núcleo pulposo de humanos con discopatía degenerativa	La expresión de colágeno de tipo I fue mayor en la región cervical en comparación con células de discos lumbares. La expresión de ARNm se incrementó significativamente después de rhBMP-2 y TGF-β1 tratamiento. Después de rhBMP-2 de tratamiento, la expresión de mRNA de tipo I y II colágenos aumentó significativamente. Después del tratamiento de TGF-β1, el aumento de expresión de mRNA no fue significativamente diferente entre las células del disco cervical y disco lumbar
<i>Autor/revista/ año</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Tipo de estudio y modelo e intervención</i>	<i>Grupo experimental/grupo control (n)</i>	<i>Resultados</i>
Kamoday cols. J Bone Joint Surg Am; 2013	Examinar el efecto del plasma rico en plaquetas (PRP) en la formación de hueso y los cambios en el péptido relacionado al gen de calcitonina (CGRP) en las neuronas ganglionares de la raíz dorsal que inervan los discos IV	Ensayo clínico experimental tipo de modelo: murino	Grupo experimental (PRP) = 20 Grupo control: n = 20	Los volúmenes óseos observados en el grupo PRP fueron significativamente mayores que los del grupo control. A las 4 semanas, en el 30 % de las ratas del grupo control contra el 80 % de las ratas del grupo experimental tuvieron fusión ósea a las 4 semanas. A las 8 semanas, el 70 % del grupo control alcanzaron fusión ósea contra el 90 % de las ratas en el grupo PRP (p = 0,27)
Cinotti cols. Spine (Phila Pa 1976); 2013	Evaluar los efectos del PRP solo o con Pro Osteon-500R, sobre el crecimiento óseo y la angiogénesis en conejos con fusión espinal posterolateral	Ensayo clínico experimental en conejos	Grupo experimental: Pro Osteon-500R + PRP Grupo control: Pro Osteon-500R	Se observó una tasa de fusión de 86 % en el grupo experimental y una tasa de fusión de 71 % en el grupo control

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I
EFFECTO DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO DERIVADOS DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS IN VITRO

<i>Autor/revista/ año</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Tipo de estudio y modelo e intervención</i>	<i>Grupo experimental/grupo control (n)</i>	<i>Resultados</i>
Torantino y cols. Global Spine J; 2014	Analizar la eficacia de la utilización de sustitutos de hueso esponjoso con plasma rico en plaquetas (PRP) en la artrodésis posterolateral en humanos	Cohorte prospectiva	20 sujetos sometidos a cirugía de columna por enfermedad discal degenerativa a los que se les aplicó PRF más sustitutos óseos	Los datos demuestran un aumento de la densidad ósea utilizando PRP y el bloque esponjoso heterólogo que resulta en una tasa de fusión mejorada durante los primeros 6 meses después de la cirugía
Schwartz. Revista Española de Ozonoterapia; 2013	Evaluar la eficacia de discolisis y ozono en la reducción del dolor en sujetos con enfermedad discal degenerativa	Ensayo clínico monocéntrico no aleatorizado y sin cegamiento ni grupo control	60 sujetos a los que se les realizó discolisis. Se administró P autólogo RP más ozono	La evaluación de los pacientes fue seguido mediante la respuesta a los síntomas clínicos, EVA (visual escala analógica) y RM (resonancia magnética). Se observó resolución completa con 90 % de EVA a los 4 y 6 meses, y la RM mostró resolución de la hernia y rehidratación de los discos dañados. El 10 % restante mostró una resolución parcial

ciados con otra sustancia activa. Finalmente, el periodo de revisión comprendió un 1 año, donde se encontraron pocos estudios de aplicación de PRP para la enfermedad discal, con significado importante. Esto podría motivar a seguir la extensión de la revisión. Los diversos estudios presentados en esta revisión, la mayoría realizados *in vivo* e *in vitro*, usando varios factores de crecimientos aislados o derivados del PRP, mostraron que tienen la capacidad de estimular la síntesis de matriz extracelular, proteoglicanos, la proliferación de células del disco intervertebral, el cual pueden enlentecer, o inclusive revertir, la degeneración discal. Por otra parte, la inyección clínica de estas sustancias activas, como el PRP en el disco intervertebral, parece ser prometedor si se hace bajo guía fluoroscópica; es un procedimiento menos invasivo, cómodo en comparación con otras opciones, como la cirugía de columna, en particular en casos con degeneración discal multisegmentario, disminuyendo al mínimo la lesión. Esto es lo recomendable a la hora de la aplicación clínica, sin embargo más estudios clínicos son necesarios en el futuro para confirmar estos hallazgos, por lo que para que el PRP o los factores de crecimientos aislado se conviertan en un estándar de manejo clínico de los pacientes con dolor de espalda bajo crónico, se necesitan más estudio de gran escala, pero sobre todo ensayos clínicos realizados en humanos de primera y segunda fase.

CONCLUSIÓN

A través de esta revisión sistemática vemos el potencial efecto antiinflamatorio, proliferador y reparador asociado a la mejoría del dolor de la terapia con plasma rico en plaquetas en la degeneración discal; sin embargo, no es claro si los efectos de regeneración terminan en fibrosis y desencadenan un deterioro posteriormente de la discopatía degenerativa. Gran parte de los estudios encontrados en la literatura en los últimos años de esta terapia los vemos mayoritariamente en animales, por lo tanto se debe enfocar la investigación inicialmente en la monitorización de los efectos de la terapia, conocer mejor el mecanismo de la degeneración discal para, posteriormente, definir la reproducibilidad en humanos y los verdaderos beneficios del tratamiento.

CORRESPONDENCIA:
Harold Llano Conrado
haroldllano2011@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Shvartzman L, Weingarten E, Sherry H, Levin S, Persaud A. Cost-effectiveness analysis of extended conservative therapy versus surgical intervention in the management of herniated lumbar. *Spine* 1992;17:176-82. DOI: 10.1097/00007632-199202000-00010
- Dagenais S, Caro J, Haldeman S. A systematic review of low back pain cost of illness studies in the United States and internationally. *The Spine Journal* 2008;8:8-20. DOI: 10.1016/j.spinee.2007.10.005
- Fishman SM, Ballantyne JC, Rathmell JP. *Bonica's management of pain*. Fourth Ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- Wang SZ, Yun-FengRui YF, Tan Q, Wang C. Enhancing intervertebral disc repair and regeneration through biology: Platelet-rich plasma as an alternative strategy. *Arthritis Research & Therapy* 2013;15:220. DOI: 10.1186/ar4353
- Smith L, Nerurkar N, Choi K, Harfe B, Elliott D. Degeneration and regeneration of the intervertebral disc: Lessons from development. *Disease Models & Mechanisms* 2011;4:31-41. DOI: 10.1242/dmm.006403
- An HS, Thonar EJ, Masuda K. Biological repair of intervertebral disc. *Spine* 2003;28:S86-S92. DOI: 10.1016/S1529-9430(03)00190-6
- Evans C. Potential biologic therapies for the intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:95-8. DOI: 10.2106/JBJS.E.01328
- Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. *J CraniofacSurg* 2005;16:1043-54. DOI: 10.1097/01.scs.0000186454.07097.bf
- Kepler CK, Anderson DG, Tannoury C, Ponnappan RK. Intervertebral disk degeneration and emerging biologic treatments. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19:543-53.
- Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henriquet F, Venere G, Spagnolo S, et al. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1987;10:47-50.
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral MaxillofacSurg* 1997;55(11):1294-9. DOI: 10.1016/S0278-2391(97)90187-7
- Rodríguez FJ, Palomar GMA, García DJT. Plasma rico en plaquetas: fundamentosbiológicos y aplicaciones en cirugía-maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2012;34(1):8-17. DOI: 10.1016/j.maxilo.2011.10.007
- Marques L, Stessuk T, Cheric I, Junior N, Santos L, Ribeiro-Paes J. Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications. *Platelets, Early Online* 2015;26(2):101-13. DOI: 10.3109/09537104.2014.881991
- Valacchi G, BocciCA V. Studies on the biological effects of ozone: 10. Release of factors from ozonated human platelets. *Mediators of Inflammation* 1999;8:205-9. DOI: 10.1080/09629359990360
- Re L, Martínez-Sánchez G, Pérez-Davison G, Sirito M. Role of Ozone/Oxygen in Fibroblast Growth Factor Activation. *Discovering the Facts. International Journal of Ozone Therapy* 2010;9:55-8.
- Dev R, Fabbro E, Bruera B. Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. *Potencialidades del uso del ozonocomoactivador. Revista española de ozonoterapia* 2011;1(1):54-73.
- Arnoczky SP, Delos Demetris, Rodeo S.A. What Is Platelet-Rich Plasma? *Oper Tech Sports Med* 201;19:142-8.
- DeLong JM, Russell RP, Mazzocca AD. Platelet-Rich Plasma: The PAW Classification System. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2012;28(7):998-1009. DOI: 10.1016/j.arthro.2012.04.148

19. Foster T, Puskas B, Mandelbaum B, Gerhardt M, Rodeo S. Platelet-rich plasma. from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009;37:2259. DOI: 10.1177/0363546509349921
20. Thompson J, Oegema T, Bradford D. Stimulation of mature canine intervertebral disc by growth factors. *Spine* 1991;6(3):253-60. DOI: 10.1097/00007632-199103000-00001
21. Li W, Liu T, Wu L, Chen C, Jia Z, Bai X, et al. Blocking the function of inflammatory cytokines and mediators by using IL-10 and TGF- β : A potential biological immunotherapy for intervertebral disc degeneration in a beagle model. *Int J MolSci* 2014;15:17270-83. DOI: 10.3390/ijms151017270
22. Cho H, Lee S, Park S, Huang J, Hasty K, Kim S. Synergistic Effect of combined growth factors in porcine intervertebral disc degeneration. *Connective tissue research* 2013;54(3):181-6. DOI: 10.3109/03008207.2013.775258
23. Illien-Junger S, Lu Y, Purmessur D, Mayer J, Walter B, Roughley P, et al. Detrimental effects of discectomy on intervertebral disc biology can be decelerated by growth factor treatment during surgery: A large animal organ culture model. *The Spine Journal* 2014;14(11):1-9. DOI: 10.1016/j.spinee.2014.04.017
24. Pirvu T, Chroeder J, Peroglio M, Verrier S, Kaplan L, Richards R, et al. Platelet-rich plasma induces annulus fibrosus cell proliferation and matrix production. *Eur Spine J* 2014;23:745-53. DOI: 10.1007/s00586-014-3198-x
25. Schwartz A, Meléndez C, Martínez M. Ozone and ozonated growth factors in the treatment of disc herniation and discartrosis lumbar spine. *Revista Española de Ozonoterapia* 2013;3(1):21-33.
26. Park JY, Yoon YS, Park HS, Kuh SU. Molecular response of human cervical and lumbar nucleus pulposus cells from degenerated discs following cytokine treatment. *Genetics and Molecular Research* 2013;12(1):838-51. DOI: 10.4238/2013.March.15.4
27. Kim HJ, Yeom JS, Koh YG, Yeo JE, Kang KT, Kang YM, et al. Anti-inflammatory effect of platelet-rich plasma on nucleus pulposus cells with response of TNF- α and IL-1. *Journal of Orthopaedic Research* 2014;32(4):552-6. DOI: 10.1002/jor.22532
28. Abbott RD, Purmessur D, Monsey RD, Brigstock DR, Laidier DM, Iatridis JC. Degenerative grade affects the responses of human nucleus pulposus cells to link-N, CTGF, and TGF β 3. *J Spinal Disord Tech* 2013;26(3):E86-94. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31826e0ca4
29. Komoda H, Ohtori S, Ishikawa T, Miyagi M, Arai G, Suzuki M, et al. The effect of platelet-rich plasma on posterolateral lumbar fusion in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1109-16. DOI: 10.2106/JBJS.L.00320
30. Cinotti G, Corsi A, Sacchetti B, Riminucci M, Bianco D, Giannicola G. Bone ingrowth and vascular supply in experimental spinal fusion with platelet-rich plasma. *Spine* 2013;38(5):385-91. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31826dc6d4
31. Tarantino R, Donnarumma P, Mancarella C, Rullo M, Ferrazza G, Barrella G, et al. Posterolateral arthrodesis in lumbar spine surgery using autologous platelet-rich plasma and cancellous bone substitute: An osteoinductive and osteoconductive effect. *Global Spine J* 2014;4(3):137-42. DOI: 10.1055/s-0034-1376157
32. Mietsch A, Neidlinger-Wilke C, Scherezmeier H, Mauer UM, Friemert B, Wilke HJ, et al. Evaluation of platelet-rich plasma and hydrostatic pressure regarding cell differentiation in nucleus pulposus tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med* 2013;7:244-52. DOI: 10.1002/term.524