

Invest. Medicoquir 2019 (marzo-abril); 11 (Supl. 1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

ARTÍCULO ORIGINAL

*Eficacia de la aplicación intradiscal de plasma rico en plaquetas como
tratamiento del dolor discogénico lumbar
Efficacy of intradiscal application of platelet-rich plasma as a treatment for
lumbar discogenic pain*

Pedro Pablo Benítez Núñez^I, Marian Gutiérrez Pérez^{II}, Delfina Torriente O'Farril^{III},
Marlén Mesa González^{IV}.

I Especialista de II Grado en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Profesor Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de I Grado en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Especialista de II Grado en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Profesora Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de II Grado en Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Profesora Auxiliar. Máster en Urgencias Médicas. Centro de Investigaciones Médico
Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. Con el propósito de evaluar la eficacia de la aplicación del plasma rico en plaquetas intradiscal como tratamiento del dolor discogénico lumbar, se realizó un ensayo clínico terapéutico a doble ciego. **Métodos.** Los enfermos fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos de estudio. Al grupo A se le aplicó plasma rico en plaquetas intradiscal y al B ozono intradiscal. Ambos procedimientos fueron realizados con anestesia local, bajo control fluoroscópico.

Para evaluar la mejoría clínica se tuvo en cuenta la escala análoga visual y el test de Latinen; para identificar a la mejoría radiológica se determinó si se había producido un aumento de la altura del disco intervertebral superior al 50 % o si existió mejoría en la clasificación de Pfirman. Además se determinaron los eventos adversos ocurridos en ambos grupos. **Resultados.** El grupo de plasma rico en plaquetas intradiscal obtuvo un número mayor de pacientes con mejoría clínica y radiológica, existiendo significación estadística, además se produjeron menos eventos adversos ($p < 0,001$). **Conclusiones.** La administración de plasma rico en plaquetas intradiscal resultó un procedimiento más eficaz que la ozonoterapia intradiscal para aliviar el dolor discogénico lumbar.

Palabras clave: dolor discogénico lumbar, plasma rico en plaquetas intradiscal, ozonoterapia intradiscal.

ABSTRACT

Introduction. In order to evaluate the efficacy of intradiscal platelet rich plasma application as a treatment for discogenic lumbar pain, a double-blind therapeutic clinical trial was conducted. **Methods.** The patients were randomly assigned to two study groups. Group A was given intradiscal platelet rich plasma and B intradiscal ozone. Both procedures were performed under local anesthesia, under fluoroscopic control. To assess clinical improvement, the visual analogue scale and the Latinen test were taken into account. To identify the radiological improvement, it was determined if there had been an increase in the intervertebral disc height greater than 50% or if there was improvement in the classification of Pfirman. In addition, the adverse events that occurred in both groups were determined. **Results.** The intradiscal platelet rich plasma group obtained a greater number of patients with clinical and radiological improvement, with statistical significance, and fewer adverse events ($p < 0.001$). **Conclusions.** Intradiscal platelet rich plasma administration was a more effective procedure than intradiscal ozone therapy to relieve discogenic lumbar pain.

Keywords: lumbar discogenic pain, intradiscal platelet rich plasma, intradiscal ozone therapy.

INTRODUCCIÓN

El dolor de espalda es considerada la principal causa de discapacidad y la tercera causa de consulta médica a nivel mundial. Los gastos por esta entidad se sitúan en Estados Unidos alrededor de 80 billones de dólares¹. El dolor de origen discal es considerado como la principal causa del dolor de espalda y algunos autores señalan que puede justificar el 42 % de los pacientes que asisten a consulta por esta queja^{1,2}. Aparece con mayor frecuencia en individuos más jóvenes que los que padecen de síndrome facetario o enfermedad de la articulación sacroiliaca².

El dolor discogénico se encuentra ligado al proceso de degeneración discal, el cual es considerado como una cascada de cambios moleculares, estructurales y biomecánicos¹. La incidencia de degeneración discal también se encuentra relacionada con el envejecimiento, factores genéticos, traumas, estilo de vida y la presencia de comorbilidades².

Los cambios más destacados que se producen durante la incidencia de degeneración discal (IDD), son: la disminución del número de células activas, la disminución de la matriz extracelular con alteración del fenotipo del disco y la aparición de citoquinas y mediadores pro inflamatorios³. El proceso degenerativo del disco intervertebral está muy relacionado con la pérdida de proteoglicano, el cual reduce la presión osmótica del medio interno y hace que el disco degenerado, sea incapaz de mantener la hidratación bajo carga^{3,4}.

Igualmente, el contenido total de colágeno disminuye con la progresión de la IDD y el cambio en el equilibrio de colágeno (de tipo II a tipo I) contribuye a la fibrosis del núcleo pulposo⁴. Con la fusión del núcleo pulposo y del anillo fibroso, la diferencia entre los dos se hace menos evidente y, con el tiempo, la degeneración empeora y finalmente se convierte en irreversible^{4,5}. En la última etapa de la IDD, las placas terminales de cartílago calcificado, tienen limitado potencial para la vascularización y la entrega de nutrientes. Estos cambios celulares y moleculares influyen, en gran medida, en la progresión de la IDD y terminan disminuyendo la función biológica y mecánica del disco intervertebral⁵.

Desde el punto de vista bioquímico la IDD se caracteriza por una disminución de la matriz extracelular, debido a un aumento de la actividad de la matriz proteasa⁶.

La lesión interna del disco produce la liberación de mediadores inflamatorios responsables al final, de la génesis del dolor; entre ellos se identifican el factor de necrosis tumoral y numerosas interleucinas como la 1, 4, 6 y 8⁷. Estas sustancias producen una mayor regulación de la transmisión dolorosa, disminuyendo el umbral de excitación de las fibras del nervio sinuvertebral^{7,8}. Clínicamente el dolor discogénico lumbar tiene una localización axial (lumbalgia), y aparece cuando aumenta la presión dentro del disco (sedestación). La maniobra de *Lassegue* es negativa^{9,10}.

En las imágenes de la resonancia magnética nuclear (RMN), hay ausencia de hernia discal y presencia de discos negros con pérdida de su altura. También puede apreciarse una imagen hiperintensa en el tercio posterior del anillo fibroso (HIZ)^{11,12,13}. La discografía es la prueba principal para realizar el diagnóstico^{4,15}. Tradicionalmente los tratamientos utilizados han pretendido aliviar el dolor y pocos se han enfocado en devolver al disco su estado previo a la enfermedad.

Recientemente con el desarrollo de la terapia regenerativa, la filosofía de tratamiento ha cambiado y se pretende recuperar la estructura y función del disco, contrario al tratamiento sintomático practicado hoy en día¹⁶. Entre los métodos más empleados se incluyen la administración intradiscal de células mesenquimales derivadas de la sangre, de la medula ósea, del tejido adiposo y la aplicación de plasma rico en plaquetas^{16,17}. La utilización de este último método, se justifica por la capacidad de los gránulos alfa de las plaquetas de liberar numerosos factores de crecimiento capaces de restaurar la estructura y la función del disco^{18,19}.

La técnica percutánea más utilizada en este cuadro álgico, fue la ozonoterapia intradiscal, debido a su capacidad de controlar el estrés oxidativo dentro del disco intervertebral²⁰; por esa razón se decidió realizar esta investigación, donde se comparó su eficacia con la que alcanzaría la administración de PRP intradiscal.

MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico terapéutico a doble ciego, en la clínica del dolor del hospital Cimeq en la Habana Cuba, en el periodo de enero del 2016 a enero del 2018. El universo estuvo constituido por los pacientes con dolor discogénico lumbar en un

solo nivel, que asistieron a nuestra consulta en el periodo señalado y que cumplieran los siguientes criterios.

Criterios de Inclusión

- 1) Pacientes con edades entre 18 y 65 años que asistieron con dolor axial (lumbalgia) provocado por disrupción discal interna en un solo nivel, con sexo y raza variable y ASA I–II.
- 2) Dolor con una EVA superior a 5, de más de seis semanas de evolución.
- 3) Test de Lattinen superior a 14.
- 4) Correspondencia clínica e imagenológica (disco negro, presencia de HIZ en la RMN, Pfirrmann grado III).
- 5) Dolor que aumenta durante la sedestación y al incorporarse.
- 6) Discografía positiva.
- 7) Bloqueo del ramo medial del ramo posterior negativo.
- 8) Bloqueo de la articulación sacroiliaca negativo.

Criterios de exclusión

- 1) Dolor radicular (Maniobra de Lassegue positiva).
- 2) Presencia de hernia discal o estenosis del canal.
- 3) Contraindicaciones de la anestesia regional (infección en el sitio de punción, trastornos de la coagulación, utilización de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios).
- 4) Enfermedad sistémica descompensada.
- 5) Contraindicaciones de la ozonoterapia.
- 6) Espondilolistesis.
 -) Déficit neurológico.
- 8) Artritis inflamatoria.
- 9) Antecedentes de enfermedad psiquiátrica o fibromialgia.
- 10) Antecedente de cirugía de columna lumbar (laminectomía, artrodesis, discectomía, dispositivo interespinoso).
- 13) Disminución de la altura del disco intervertebral superior al 50 %.
- 14) Conteo de plaquetas inferior a 150 000.

Criterios de salida:

1) Voluntariedad del enfermo de abandonar el estudio en el momento que lo desee.

Muestra

El tamaño de la muestra se calculó bajo el supuesto de que con el tratamiento tradicional el número de curados sería del 60 %, con un error tipo I del 5 % y un error tipo II del 20 %, y una mínima diferencia aceptable entre tratamientos de un 20 %. Esto arrojó un tamaño de muestra de 41 pacientes por grupos, que se aumentó en un 10 %, para contrarrestar un posible abandono del tratamiento, por lo que se tomaron 50 pacientes por cada grupo.

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos de estudio:

Grupo A: Aplicación plasma rico en plaquetas intradiscal.

Grupo B: Discolisis con ozono intradiscal.

Todos los pacientes que cumplieron los criterios señalados se le realizó un bloqueo de la rama medial del ramo posterior y/o de la articulación sacroiliaca según la localización del dolor; de resultar negativos se practicó la discografía provocativa según los criterios de la Asociación Internacional para el estudio y tratamiento del dolor (IASP) y la Sociedad Internacional de Intervencionismo Espinal (ISIS). Los enfermos en los cuales la discografía resultó positiva, recibieron una sesión de tratamiento según el grupo.

Los pacientes en los cuales coincidió un valor de EVA inferior a dos y un test de *Lattinen* igual o inferior a cuatro en la cuarta semana post tratamiento, fueron considerados curados y se mantienen en la investigación hasta los 12 meses. Los pacientes en los cuales no coincidió un valor de EVA inferior a dos y un test de *Lattinen* igual o inferior a cuatro en la cuarta semana, salen del estudio y se les propone otra modalidad terapéutica en dependencia de su clínica. Además, se identificaron los eventos adversos ocurridos en cada grupo de estudio.

Se consideró más eficaz el grupo que obtuvo un número mayor de pacientes en los cuales coincidía un valor de EVA inferior a dos y un test de *Lattinen* igual o inferior a cuatro en la cuarta semana. Se consideró paciente mejorado radiológicamente, si se producía un aumento de la altura del disco intervertebral superior al 50 % o una mejoría

de la clasificación de *Pfirmam* a los 12 meses. El Plasma Rico en Plaquetas fue obtenido mediante centrifugación a 1 200 rpm con dos ciclos de ocho minutos.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el diagrama de flujo de los participantes en el estudio: de los 100 pacientes aleatorizados, 50 fueron asignados al grupo (A) PRP intradiscal y 50 al (B) ozono intradiscal, los cuales se mantuvieron en el estudio hasta la cuarta semana; a partir de aquí salen del estudio 5 pacientes en el grupo A y 28 en el grupo B por no alcanzar la categoría de mejorado clínicamente. Se mantienen en la investigación entre la cuarta semana y los 12 meses 45 pacientes, en el grupo A y 22, en el B.

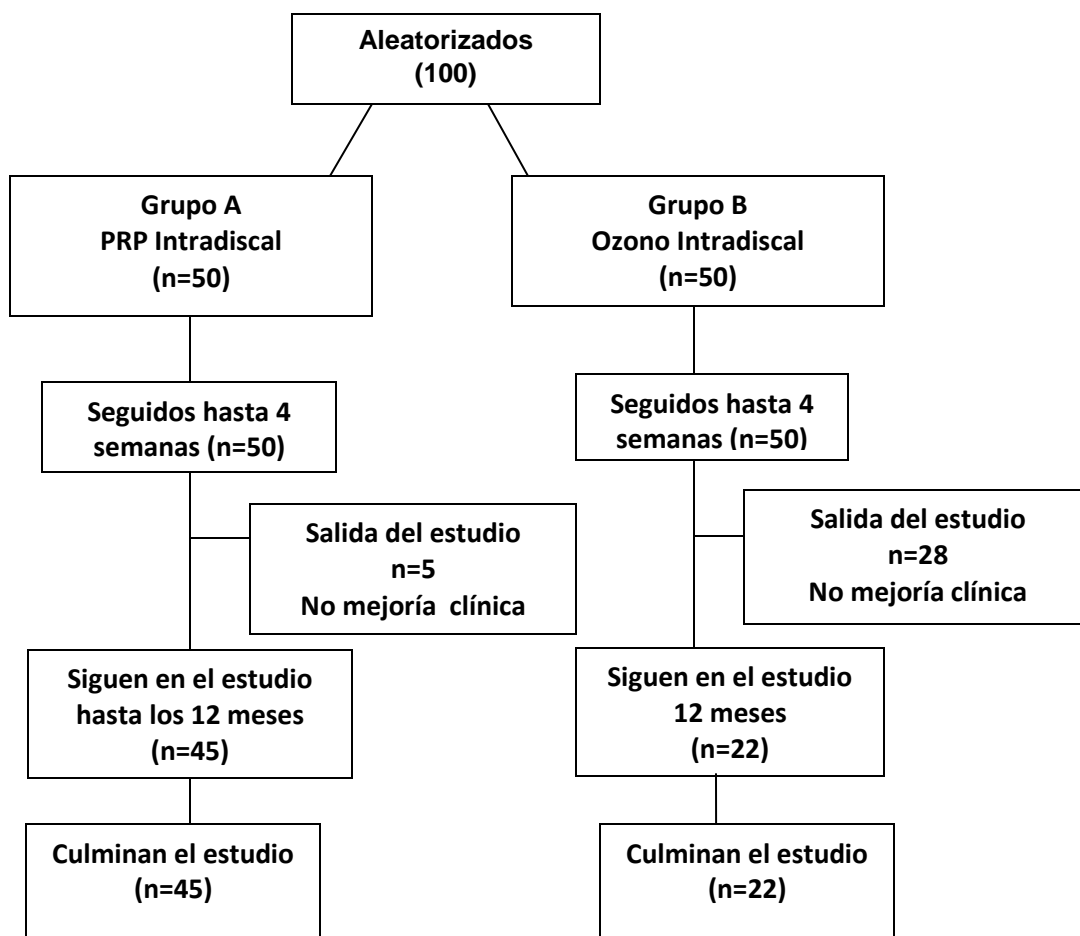


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes que participaron en el estudio.

Tabla 1. Distribución de pacientes por edad y sexo según grupos de estudio.

Variables	Categoría	Grupos de estudio		Valor de p
		Grupo A	Grupo B	
		Ozono Retrodiscal.	Ozono Intradiscal.	
		n(%)	n(%)	
Sexo	Femenino	37(37)	41(41)	0,562
	Masculino	63(63)	59(59)	
Edad	<50	65(65)	68(68)	0,653
	≥50	35(35)	32(32)	

La tabla 1 muestra la distribución por edad y sexo según grupo de estudio. Existió en ambos grupos un predominio de los individuos con edades inferiores a 50 años y sexo masculino.

Tabla 2. Distribución de pacientes mejorados clínicamente según grupo de estudio.

Momento de la evaluación	EVA<2				Test Latinen ≤ 4				Valor de p
	Grupo A		Grupo B		Grupo A		Grupo B		
	M	%	M	%	M	%	M	%	
24 horas	45	90	28	56.0	45	90	10	20.0	p<0.001
15 días	50	100	28	56.0	45	90	22	44.0	p<0.001
4 semanas	45	90	28	56.0	45	90.0	22	44.0	p<0.001
45 días	45	90	22	44.0	50	100.0	22	44.0	p<0.001
1 año	45	90	10	20.0	45	90	22	44.0	p<0.001

La tabla 2 muestra los pacientes mejorados clínicamente por grupo de estudio. En la misma se puede apreciar que el grupo del PRP intradiscal obtuvo un número mayor de pacientes, en los cuales coincidió un valor promedio de la EVA inferior a 2 y un test de Latinen inferior a 4 en la cuarta semana. Estos valores fueron mejores en el grupo de

PRP intradiscal hasta los 12 meses que culminó la investigación, existiendo significación estadística.

Tabla 3. Distribución de pacientes mejorados radiológicamente por grupo de estudio.

Variable	Categorías	Grupos de estudio		Valor de p
		Grupo A PRP Intradiscal	Grupo B O3 Intradiscal	
		n(%)	n(%)	
Mejoría radiológica	Recuperación de más del 50%de altura del disco.	0(0)	0(0)	
	Mejoría de la clasificación de Pfirmam	28(56)	0(0)	<0,001

La tabla 3 muestra la mejoría radiológica por grupo de estudio, en la misma se puede apreciar que en ninguno de los dos grupos se produjo un aumento de más del 50 % de la altura del disco intervertebral; sin embargo, en el grupo de PRP intradiscal el 56 % de los pacientes obtuvo mejoría en la clasificación de *Pfirmam*.

Tabla 4. Distribución de los eventos adversos ocurridos por grupo de estudio.

Eventos adversos	Grupos de estudio		Valor de p
	Grupo A PRP Intradiscal	Grupo B Ozono Intradiscal	
	n	n	
Crisis Vagal	2	4	p< 0.85
Cefalea	0	2	p<0.001
Hipertensión Arterial	0	4	p<0.001
Dolor en el sitio de punción	0	4	p<0.001
Total	2	14	p< 0.001

El número de eventos adversos ocurridos por grupos de estudio fue inferior en el grupo de PRP intradiscal, existiendo diferencia significativa.

DISCUSIÓN

Un artículo publicado por De Palma en el año 2011, señala que el dolor discogénico lumbar ocurre con mayor frecuencia, en individuos con edades inferiores a los que padecen síndrome facetario lumbar o enfermedad sacroiliaca, que habitualmente aparecen en la sexta década de la vida³. Benítez en el año 2019 trata sobre la eficacia del azul de metileno intradiscal, como tratamiento del dolor discogénico lumbar, e identifica la mayor frecuencia de aparición de este cuadro en los hombres menores de 50 años²¹. Según Huilin Yang en el año 2016 describe el papel del factor transformante beta 1 (TGF- β 1) derivado de las plaquetas, como modulador de la matriz extracelular del núcleo pulposo *in vitro*. Este autor demostró que la administración de PRP, producía un aumento TGF- β 1, del colágeno tipo II y del agregan; molécula necesaria para mantener la presión hidrostática normal dentro del núcleo pulposo. Además, pudo comprobar un aumento de la intensidad del núcleo pulposo en las imágenes de RMN de los conejos, a los cuales se les había administrado PRP intradiscal, lo cual traducía rehidratación discal²².

Una revisión sistemática en la revista de la sociedad española del dolor, por Llano Conrado en el año 2016, incluyó 10 ensayos clínicos que evaluaban la eficacia del PRP Intradiscal para el alivio del dolor discogénico. En la misma se identificó el efecto antiinflamatorio, reparador, proliferador de la matriz extracelular y analgésico del PRP intradiscal *in vivo* y *in vitro*²³. Schwartz en otro artículo publicado en 2014 evalúa el efecto del PRP activado con ozono en la enfermedad discal y facetaria, comprobando su efecto analgésico y antiinflamatorio²⁴.

Zhang señala que el TGF- β 1 y el IGF-1, aislados o en combinación, podrían estimular eficazmente la síntesis de glicosaminoglicanos y de colágeno I y II manteniéndose el fenotipo fibrocartilaginoso de las células del anillo²⁵. Kim, en el año 2014, relaciona la regeneración de la matriz extracelular con el papel antiinflamatorio del PRP, al inhibir el factor de necrosis tumoral, la interleukina-1 y las metaloproteasas que promueven el catabolismo de la matriz²⁶.

El número mayor de pacientes mejorados clínicamente, en el grupo que se le aplicó PRP intradiscal, se debió al efecto de los diferentes factores de crecimiento liberados por los gránulos alfa de las plaquetas. Numerosos estudios ponen de manifiesto su función proliferativa, antiinflamatoria y analgésica, cuando se aplican en vivo, *in vitro*, solos o en combinación. En relación con la mejoría radiológica *Schwartz* en su publicación, encontró una hidratación del disco intervertebral, en las imágenes de la RMN²⁴.

Nagae y colaboradores en un estudio donde se aplicó PRP autólogo en el disco intervertebral de conejos, apreció en las imágenes de RMN un aumento del contenido de agua del disco intervertebral. Lo cual se corresponde con un aumento de los proteoglicanos²⁷. *Gullung* en una investigación en la cual se aplicó PRP al disco intervertebral de ratas también encontró un aumento del contenido del agua en las imágenes de la RMN, a las cuatro semanas post inyección²⁸. En esta investigación se produjo una mejoría en la clasificación de *Pfirman* en el 56,0 de los pacientes. La mayoría de las investigaciones clínicas solo evalúan la mejoría en términos de la intensidad del dolor y la calidad de vida, a pesar que un grupo de estudios *in vitro* describen la mejoría radiológica. La mejoría en la clasificación de *Pfirman*, en el presente estudio, se debió en primer lugar, a que en entre los criterios de inclusión, se seleccionaron pacientes con una degeneración moderada, a diferencia de otros estudios, que incluyen enfermos con degeneración severa. El mecanismo que explica esta mejoría, se relaciona con la capacidad del PRP, de restaurar la síntesis de agregan y con ello la retención de agua del núcleo pulposo^{27,28}. Los eventos adversos ocurridos fueron transitorios y de escasa significación clínica, coincidiendo con lo publicado^{19,23}.

CONCLUSIONES

La administración intradiscal de PRP constituyó un procedimiento eficaz y seguro para aliviar el dolor discogénico lumbar. Además, se apreció una rehidratación del disco intervertebral en el 56 % de los pacientes estudiados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pennicooke B, Moriguchi Y, Hussain I, et al. (November 22, 2016) Biological Treatment Approaches for Degenerative Disc Disease: A Review of Clinical Trials and Future Directions. *Cureus* 8(11): e892. DOI 10.7759/cureus.892.
2. Vadalà G, Russo F., Martino A. D., Vincenzo D. Intervertebral disc regeneration: from the degenerative cascade to molecular therapy and tissue engineering *Tissue Eng. Regen Med* 2015; 9: 679–690.
- 3 Michael J., DE Palma, Ketchum J. M, and Saullo P. What Is the Source of Chronic Low Back Pain and Does Age Play a Role? *pme_ Pain Medicine* 2011; 12: 224–233.
- 4 Fuji K., et al. Discogenic back pain: literature review of definition, diagnosis, and treatment. *Journal of Bone and Mineral Research* Initial Date Submitted April 19, 2018; Date Revision Submitted January 9, 2019; Date Final Disposition Set January 30, 2019 doi: [10.1002/jbm4.10180]
- 5 Ohtori S, Inoue G, Miyagi M, Takahashi K. Pathomechanisms of discogenic low back pain in humans and animal models. *Spine J.* 2015;15(6):1347–55.
6. Ito K, Creemers L. Mechanisms of Intervertebral Disk Degeneration/Injury and Pain: A Review. *Global Spine J.* 2013;3(3):145–51.
7. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(1):44-56.
8. on ZI, Doolittle AC, Snuggs JW, Shapiro IM, Le Maitre CL, Risbud MV. TNF- α promotes nuclear enrichment of the transcription factor Ton EBP/NFAT5 to selectively control inflammatory but not osmoregulatory responses in nucleus pulposus cells. *J Biol Chem.* 2017;292(42):17561-17575.
9. Malik KM, Cohen SP, Walega DR, Benzon HT. Diagnostic criteria and treatment of discogenic pain: a systematic review of recent clinical literature. *Spine J.* 2013;13(11):1675–89.
- 10.Nijs J, Clark J, Malfliet A, Ickmans K, Voogt L, Don S, et al. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain. *Clin Exp Rheumatol.*2017;35 Suppl 107(5):108–15.

11. Raastad J, Reiman M, Coeytaux R, Ledbetter L, Goode AP. The association between lumbar spine radiographic features and low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):571–85.
12. Teraguchi M, Samartzis D, Hashizume H, Yamada H, Muraki S, Oka H, et al. Classification of High Intensity Zones of the Lumbar Spine and Their Association with Other Spinal MRI Phenotypes: The Wakayama Spine Study. *PLoS ONE.* 2016;11(9): e0160111–6.
13. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018;391(10137):2356-2367.
14. Guyer RD, Ohnmeiss DD, NASS. Lumbar discography. *The Spine Journal.* 2003;3(3 Suppl):11S–27S.
15. Carragee EJ, Don AS, Hurwitz EL, Cuellar JM, Carrino JA, Carrino J, et al. ISSLS Prize Winner: Does discography cause accelerated progression of degeneration changes in the lumbar disc: a ten-year matched cohort study. *Spine.* 2009;34(21):2338–45.
16. Rizvi M.R. Novel treatment strategies for intervertebral disc degeneration. *Saudi Journal for Health Sciences - Vol 4, Issue 1, Jan-Apr 2015* 345-352.
17. Akeda K, Ohishi K, Masuda K, Bae WC, Takegami N, Yamada J, Nakamura T, Sakakibara T, Kasai Y, Sudo A (2017) Intradiscal injection of autologous platelet-rich plasma Release to treat Discogenic low back pain: a preliminary clinical trial. *Asian Spine journal* 11(3):380–389. doi:10.4184/asj. 2017.11.3.380
18. Anitua E, Sanchez M, Aguirre JJ, Prado R, Padilla S, Orive G (2014) Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery: official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 30 (8):1006–1017. doi: 10.1016/j.arthro.2014.05.021
19. Bhatia R, Chopra G (2016) Efficacy of Platelet Rich Plasma via Lumbar Epidural Route in Chronic Prolapsed Intervertebral Disc Patients-A Pilot Study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 10 (9): Uc05-uc07. doi:10.7860/jcdr/ 2016/21863.8482.

20. Benítez Núñez P.P., González Guerra Y., Álvarez Monteagudo C. Valor diagnóstico de la discografía con ozono, en el dolor radicular provocado por hernias discales lumbares. Invest Medicoquir. 2014(enero-junio);6(1):36-46. ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162
21. Benítez Núñez P.P y colaboradores. Eficacia del Azul de Metileno Intradiscal como tratamiento del dolor discogénico lumbar. Invest Medicoquir.2019 ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162
22. Yang The H. Et al. Role of TGF- β 1/Smad2/3 pathway in platelet-rich plasma in retarding intervertebral disc degeneration J. Cell. Mol. Med. Vol. 20, No 8, 2016 pp. 1542-1549.
23. Llano Conrado H., Hernández Santos J. R, Tenopala Villegas Canseco Aguilar, C. P. y Torres Huerta J. C. 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
24. Schwartz, A. Martínez- Sánchez, G. Re, L. (2011). Factores de crecimiento derivados de plaquetas y sus aplicaciones en medicina regenerativa. Potencialidades del uso del ozono como activador. Revista Española de Ozonoterapia. Vol.1, nº 1, pp. 54-73.
25. Zhang R, Ruan D, Zhang C. Effects of TGF- β 1 and IGF-1 on proliferation of human nucleus pulposus cells in medium with different serum concentrations. J Orthop Surg 2006; 1:9.
- 26 Kim et al. Anti-Inflammatory Effect of Platelet-Rich Plasma on Nucleus Pulposus Cells with Response of TNF- α and IL-1. Journal of Orthopedic Research April 2014 DOI 10.1002/jor.22532
27. Nagae M, Ikeda T, Mikami Y. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma and biodegradable gelatin hydrogel microspheres. Tissue Eng; 2007; 13:147–158.
28. Gullung GB, Woodall JW, Tucci MA, et al (2011) Platelet-rich plasma effects on degenerative disc disease: analysis of histology and imaging in an animal model. Evid Based Spine Care J 2:13 –18.

Pedro Pablo Benítez Núñez

Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. Calle 216 esquina a 11b. Siboney.
Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: investigaciones@cimeq.sld.cu

Teléfono: 7 858 1493