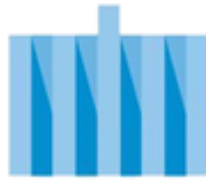




UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela



Inyección intradiscal de plasma rico en plaquetas
para el tratamiento del dolor discógeno.

REVISIÓN NARRATIVA

Ciclo de Metodología Científica II-2020
GRUPO 85

Belén Campos
Paola Carriqui
Gastón Castro
Lucía Cremona
Maximiliano Gómez
Rocío Iglesias

Tutores

Dr. Pablo Castromán*
Dr. Santiago Ayala**
Dra. Giannina Varaldi***

* Profesor Agregado , ** Profesor Adjunto , *** Asistente

Unidad de Terapia del Dolor, Departamento y Cátedra de Anestesiología, Hospital de Clínicas. Uruguay.

ÍNDICE

Resumen	Pag 3
Introducción	Pag 4
PRP y mecanismo de acción	Pag 8
PRP para el dolor discógeno	Pag 10
Conclusiones	Pag 16
Referencias	Pag 17

• RESUMEN

El dolor discógeno es una de las patologías de columna vertebral más frecuente, que afecta aproximadamente al 80% de adultos, siendo la principal causa de discapacidad entre los 45 y 65 años de edad. Clínicamente se presenta como un dolor profundo y sordo en el centro de la espalda baja con irradiación mínima, por lo general a uno o ambos glúteos. Los tratamientos actuales van desde estrategias conservadoras como la fisioterapia y los medicamentos antiinflamatorios, técnicas de intervención mínimamente invasivas como las inyecciones epidurales y técnicas de ablación, hasta opciones quirúrgicas. El objetivo de estos tratamientos es el alivio de los síntomas, pero no tienen buenos resultados a largo plazo ya que no actúan sobre la causa subyacente, que en el 40% de los casos es la degeneración del disco intervertebral. El plasma rico en plaquetas (PRP) ofrece una alternativa prometedora, ya que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios, reparadores, e incluso contribuye a la mejoría del dolor.

El objetivo de esta revisión es discutir y resumir la literatura publicada en los últimos 5 años donde se evalúa el uso de la inyección intradiscal de plasma rico en plaquetas como tratamiento para el dolor discógeno. Se incluyeron tanto ensayos clínicos aleatorizados en sus fases preclínicas y clínicas como revisiones narrativas, sistemáticas y metaanálisis, donde se evalúa el uso de la inyección intradiscal de PRP como tratamiento para el dolor discógeno, publicados entre los años 2015 y 2020. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos Pubmed, Scielo, Cochrane library y Portal Timbó. Se decidió excluir estudios realizados en población infantil y en embarazadas.

En base a la bibliografía analizada se concluyó que la inyección intradiscal de PRP es un tratamiento seguro y eficaz para el dolor discógeno, no obstante, es necesario realizar más estudios con mayor nivel de evidencia como ensayos clínicos aleatorizados.

Palabras clave: “plasma rico en plaquetas”, “dolor discógeno” “dolor crónico” “degeneración del disco intervertebral” “disco intervertebral” “inyección intradiscal”.

• ABSTRACT

Discogenic pain is one of the most common spinal pathologies, affecting approximately 80% of adults, being the main cause of disability between 45 and 65 years of age. Clinically it presents as a deep, dull ache in the center of the lower back with minimal radiation, usually to one or both buttocks. Current treatments range from conservative strategies such as physical therapy and

anti-inflammatory medications, minimally invasive interventional techniques such as epidural injections and ablation techniques, to surgical options.

The objective of these treatments is the relief of symptoms, but they do not have good long-term results since they do not act on the underlying cause, which in 40% of cases is the degeneration of the intervertebral disc. Platelet Rich Plasma (PRP) offers a promising alternative, as it has been shown to have anti-inflammatory and restorative effects, and even contributes to pain relief.

The objective of this review is to discuss and summarize the literature published in the last 5 years evaluating the use of intradiscal injection of platelet-rich plasma as a treatment for discogenic pain. Randomized clinical trials were included in their preclinical and clinical phases, as well as narrative and systematic reviews, and meta-analyzes, where the use of intradiscal PRP injection as a treatment for discogenic pain, published between 2015 and 2020, was included. carried out in the Pubmed, Scielo, Cochrane library and Portal Timbó databases. It was decided to exclude studies conducted in children and pregnant women.

Based on the bibliography analyzed, it was concluded that intradiscal injection of PRP is a safe and effective treatment for discogenic pain, however, more studies with a higher level of evidence such as randomized clinical trials are necessary.

keywords: "platelet rich plasma", "discogenic pain" "chronic pain" "degeneration of intervertebral disc" "intervertebral disc" "intradiscal injection".

• INTRODUCCIÓN

El dolor lumbar es un motivo de consulta frecuente en la práctica clínica, afectando a un 80% de la población. Es una de las principales causas de ausentismo laboral, provocando altos costos para los sistemas de salud, no solo por el daño físico directo sino también por el deterioro en la calidad de vida las personas que lo padecen.

El 40% de los dolores lumbares se originan a nivel del disco intervertebral, siendo la patología degenerativa del mismo la causa más frecuente. Esta patología usualmente se presenta en personas sanas entre la tercera y cuarta década de vida y está relacionada con factores genéticos, ambientales, mecánicos y metabólicos. (1)

El tabaquismo, la edad, la actividad física asociada a la práctica de algunos deportes y el trabajo pesado son factores predisponentes. (2)(3) Clínicamente el dolor discogénico lumbar se caracteriza

por ser un dolor profundo y sordo, localizado en el centro de la espalda baja, con irradiación mínima que puede afectar a uno o ambos glúteos, dificultad para elevación de los miembros inferiores, episodios de dolor luego de un día con esfuerzo físico, incapacidad de sostener una postura por un tiempo mayor a 30 minutos, intolerancia a estar sentado, dolor en piernas, dolor radicular con distribución de raíz nerviosa. Además, este tipo de dolor suele asociarse con patologías de la esfera psicoemocional como depresión mayor y ansiedad. (4)

La causa más frecuente de dolor lumbar crónico es la degeneración del disco intervertebral (5). Los discos intervertebrales están compuestos por un núcleo pulposo central, que posee fibras de colágeno tipo 2 y proteoglicanos el cual sirve para resistir la compresión axial y un anillo fibroso externo, compuesto por colágeno tipo 1 que le dan gran resistencia a la tracción. (6) (Figura 1)

Si bien el mecanismo exacto de la degeneración del disco intervertebral no se conoce, se sabe que en los discos afectados existe una disminución del contenido de proteoglicanos y colágeno tipo 2, con una deshidratación del núcleo pulposo y aumento del colágeno tipo 1, lo que produce una fibrosis tisular. La liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa, estimulan la producción de óxido nítrico y metaloproteasas de la matriz (MMPs), lo que altera significativamente la homeostasis de la matriz extracelular de los tejidos del núcleo pulposo y del anillo fibroso, provocando su destrucción. (7)

El disco intervertebral carece de irrigación sanguínea, su nutrición se da por capilares provenientes de los cuerpos vertebrales, los cuales finalizan en la zona más externa del anillo fibroso. (8)

Una disminución en el suministro de nutrientes y oxígeno al disco debido a la pérdida de permeabilidad de la placa terminal dificulta que el disco mantenga su matriz y la renovación celular (mínima), lo que conduce a la degeneración y la apoptosis celular. Con la maduración, los proteoglicanos y las moléculas de agregación se degradan, lo que da como resultado la pérdida de glucosaminoglicanos y una disminución de la presión osmótica. (9) (10) Esto afecta la función de soporte del disco, lo que resulta en una pérdida de altura del disco y un abultamiento del contenido nuclear posteriormente a través del anillo adelgazado o desgarrado y el ligamento longitudinal posterior relativamente débil. La pérdida de hidratación y desecación puede conducir a un aumento de las concentraciones de tensión en la placa terminal y el anillo, que se han asociado con dolor discógeno.

El manejo que se ha realizado en la patología degenerativa de disco hasta el presente es usualmente de tipo conservador, incluyendo la terapia física y los antiinflamatorios.

Dado que se cree ampliamente que los discos degenerados son la fuente del dolor discogénico, los tratamientos se centran principalmente en procedimientos quirúrgicos como la fusión y el reemplazo total del disco. La confiabilidad y efectividad de estos procedimientos quirúrgicos aún se debate, ya que se informa que solo ofrecen alivio del dolor (11).

Las técnicas quirúrgicas, como la disectomía, la colocación de prótesis discales o la fijación de los cuerpos vertebrales tienen como objetivo estabilizar la columna y/o descomprimir el canal medular o foraminal, buscando el alivio del dolor, llegando a convertirse en el tratamiento principal del dolor lumbar en los pacientes con discopatía, hernia discal o estenosis raquídea resistente a tratamiento conservador. Sin embargo, para nada corrigen la enfermedad de base asociada al desgaste de los discos intervertebrales, e incluso estas técnicas se han asociado con una aceleración del proceso de desgaste osteocondral (12).

En particular, estos tratamientos no mejoran la condición degenerativa subyacente, aunque resuelven sus síntomas (13). Esto indica claramente la necesidad de nuevas terapias y / o intervenciones que realmente traten las causas subyacentes del dolor discogénico. En consecuencia, se ha prestado mayor atención a técnicas emergentes como la terapia con factor de crecimiento y tratamientos biomoleculares y celulares. La inyección directa de factores de crecimiento en el anillo fibroso y el núcleo pulposo ha resultado en una mejoría clínicamente probada (14). Se ha propuesto que los tratamientos celulares y biomoleculares (que se encuentran en la etapa de ensayo clínico) combinados con la ingeniería de tejidos y la reparación anular (que aún se encuentran en las etapas preclínicas) tienen un gran potencial para el tratamiento de la enfermedad degenerativa del disco. Las terapias regenerativas para los discos degenerados deben centrarse en estimular la producción de la matriz extracelular o inhibir las citocinas que regulan al alza las enzimas que degradan la matriz, lo que a su vez puede prevenir la pérdida de altura del espacio discal.

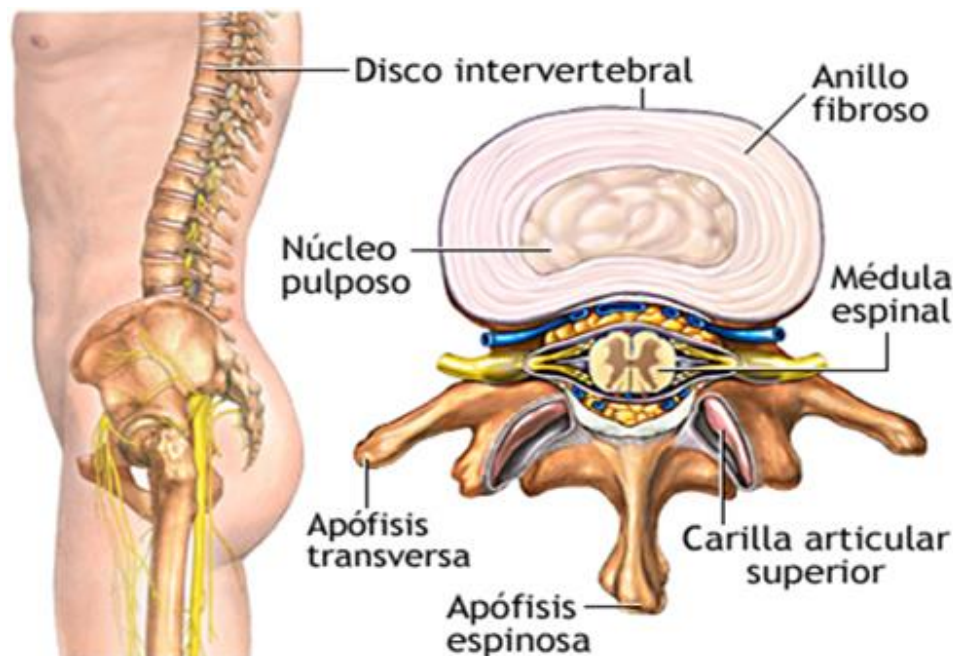


Figura 1: Anatomía del disco intervertebral

Disco intervertebral, C. Benjamin, 2019, Medline plus,
https://medlineplus.gov/spanish/ency/esp_imagepages/19469.htm

Terapia regenerativa

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 día. (16)

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)

En los últimos años, esta herramienta terapéutica, ha surgido con fuerza debido a la notoriedad de su empleo en deportistas de élite por su capacidad de incrementar la regeneración ósea al ser utilizado junto con injertos de hueso autólogo. (20,21,22). El PRP aparentemente, se trata de una opción de bajo costo e inocuidad, fácil manejo y con utilidad en procesos patológicos esquivos a los tratamientos convencionales. Sus indicaciones están en continua expansión, aplicándose a múltiples dolencias, entre ellas, el dolor discógeno. (23)

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Timbó, Scielo y Cochrane library, utilizando como palabras claves: “Platelet rich plasma”, “discogenic pain”, “intervertebral disc degeneration”, “low back pain” e “intradiscal injection”. Con el objetivo de analizar y resumir la literatura publicada en los últimos 5 años, acerca del uso de la inyección intradiscal de PRP como tratamiento para el dolor discógeno, con el fin de evaluar su efectividad, seguridad y comparar el costo-beneficio en relación a los tratamientos convencionales. Se consideraron como criterios de inclusión publicaciones realizadas en los últimos 5 años, cuyos textos completos fueran gratuitos, en inglés o español. Se decidió excluir estudios en población infantil y en embarazadas.

La estrategia de busca se realizó utilizando la pregunta PICO: *¿La inyección intradiscal del plasma rico en plaquetas es más efectiva en comparación con tratamientos convencionales para el aliviar el dolor en pacientes con patología degenerativa discal?*

La búsqueda abarcó revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, ensayos clínicos y metanálisis. Se incluyeron estudios in vivo, in vitro y clínicos tanto en población humana como en modelos experimentales.

- PRP Y MECANISMO DE ACCIÓN

El plasma rico en plaquetas (PRP), gracias a sus propiedades regenerativas, tiene múltiples aplicaciones terapéuticas en la actualidad. Su bajo costo y sobre todo, su inocuidad ofrecen una opción alternativa a utilizar en diferentes áreas de la medicina.

Sus indicaciones van desde tratamientos estéticos y odontológicos, hasta tratamientos con fines curativos y paliativos en las áreas de medicina del deporte y reumatología.

El PRP se define como un plasma con una concentración de plaquetas 5 veces superior al valor basal, obtenido por centrifugación de la sangre del propio paciente al que posteriormente se le aplicará (plasma autólogo) (24). Se considera que un plasma rico en plaquetas es de buena calidad si su concentración plaquetaria es mayor de 1,000,000/mm³. (25)

Las plaquetas contienen gránulos α , δ y λ . La activación plaquetaria produce la degranulación de los gránulos α que contienen en su interior más de 30 factores de crecimiento (FC).

Los FC son proteínas capaces de intervenir en la migración, proliferación, diferenciación y metabolismo celular. Sus acciones se manifiestan sobre células de origen mesenquimal.

Cuando los FC se unen a sus receptores celulares transmembrana, se activa una cascada de segundos mensajeros que culmina con la fosforilación de factores de transcripción génica. Según cuál sea la función de la célula diana, será el efecto que se produzca, por ejemplo, producción osteoide o síntesis de colágeno. (26)

Para obtener el PRP se debe extraer la sangre del propio paciente y se coloca en tubos estériles con citrato sódico como anticoagulante. Es necesario que la sangre se centrifugue inmediatamente ya que la vida media de las plaquetas es de 2 horas a temperatura ambiente.

La velocidad y tiempo de la centrifugación son parámetros establecidos por el fabricante.

Como resultado se obtiene aproximadamente 2-3 ml de plasma enriquecido en plaquetas, pero el volumen puede variar de un individuo a otro (27).

Al centrifugar la sangre anticoagulada, se logran separar sus componentes según su densidad. La sangre queda separada en 3 capas y así es posible diferenciar una capa inferior de densidad mayor, compuesta por glóbulos rojos; la capa media de densidad intermedia compuesta por glóbulos blancos, y la capa superior que es la que tiene menor densidad, compuesta por plasma. A su vez el plasma se subdivide en 3 según la concentración plaquetaria, plasma rico en plaquetas en el segmento inferior, plasma con concentración media de plaquetas en el segmento medio, y la fracción pobre en plaquetas es el segmento superior (26) (Figura 2).

Posteriormente, cada fracción obtenida del plasma se aspira con una pipeta y se coloca en un tubo estéril previamente identificado.

Previo a su aplicación, es necesaria la activación plaquetaria mediante el agregado de Cloruro de Calcio.

La aplicación del PRP debe ser en condiciones estériles. El paciente es colocado en posición decúbito prono, se desinfecta la zona con clorhexidina y luego de aplicar anestesia local (lidocaína) se procede a inyectar en el disco intervertebral aproximadamente 0.5 ml de PRP previamente preparado. (28) La estrategia terapéutica debe ser individualizada, las dosis y posología dependen del dolor que se pretenda tratar. (29)

Gracias al origen autólogo del PRP, los efectos adversos de esta terapia son mínimos, entre ellos se describen un pequeño hematoma o eritema en el sitio donde se realizó la punción o la presencia de febrícula durante las primeras 24 a 48 horas. (25)

Este tratamiento tiene como contraindicación absoluta pacientes con trastornos de la coagulación o trombocitopenia. Mientras que se consideran contraindicaciones relativas al embarazo, infecciones activas cercanas a la zona de aplicación o enfermedades infecciosas (VIH, VHB, VHC y Sífilis) (30)

El efecto de reparación del PRP, se puede explicar debido a su capacidad de promover procesos de curación endógenos; sin embargo, esto sigue sin estar del todo claro.

El PRP estimula la proliferación, reclutamiento y diferenciación de las células involucradas en la regeneración a través de factores de crecimiento y proteínas liberadas por las plaquetas. (31)

Estos factores de crecimiento incluyen factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento transformante (TGF) β - 1, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) -I, factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF), además se liberan citocinas, quimioquinas y receptores de quimocinas que contribuyen a regular la respuesta inflamatoria, que junto a los factores de crecimiento contribuyen a restaurar la matriz extracelular de los discos intervertebrales en degeneración. (29,30,31)

Debido a la vascularización de los discos, es complejo que las plaquetas lleguen al interior de los mismos, pero los factores de crecimiento liberados promueven la angiogénesis, aumentan el contenido de colágeno y promueven la regeneración endotelial, también pueden promover las células madre inactivas, mejorando la altura del disco y el estado de hidratación. (32,33,34)

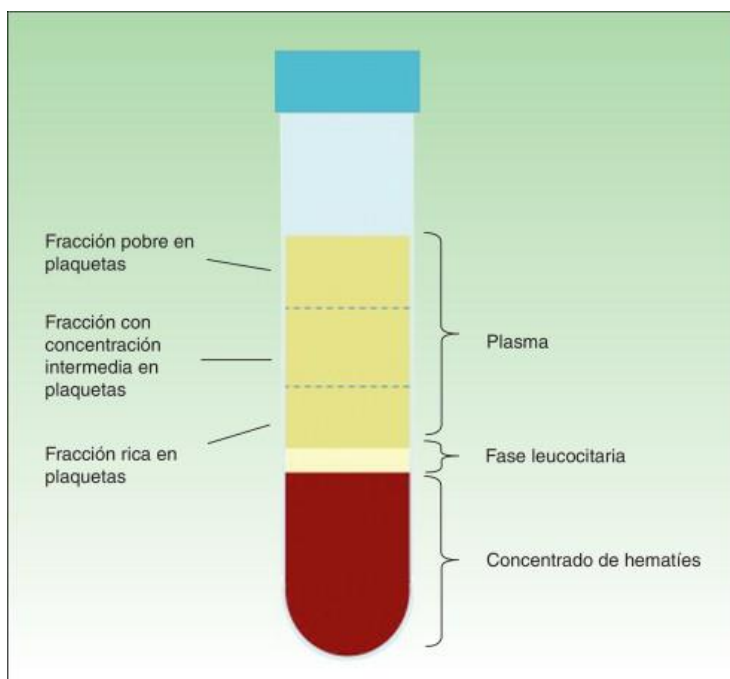


Figura 2: Composición de la sangre centrifugada

E. Conde Montero, M.E. Fernández Santos, R. Suárez Fernández. Platelet-Rich Plasma: Applications in Dermatology. Actas Dermo-Sifiligráficas. 106 (2), 2015.

- PRP PARA EL DOLOR DISCOGENO

De la búsqueda inicial se obtuvieron 24 artículos los cuales fueron analizados exhaustivamente donde solo 7 cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos. Posteriormente se incluyeron 8 artículos más que fueron encontrados en las citas de los artículos principales, quedando un total de 15 artículos para el análisis final. (Tabla 1). De estos 16 artículos, 8 son revisiones y 7 ensayos clínicos. En todos ellos se evaluó la efectividad del tratamiento con PRP para aliviar el dolor de origen discógeno mediante diferentes escalas clínicas, cuestionarios y/o estudios imagenológicos.

En el ensayo clínico realizado por Tuakli-Wosornu y cols en 2015 evaluaron el efecto de una dosis única de PRP autólogo en discos intervertebrales degenerativos sintomáticos. Para esto se realizó un Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, donde participaron 47 pacientes que fueron aleatoriamente distribuidos en dos grupos. Uno de los grupos fue tratado con una única dosis de PRP, mientras que el otro recibió un agente de contraste.

Los pacientes fueron seguidos durante 8 semanas y los resultados mostraron que hubo mejoras estadísticamente significativas en las puntuaciones de satisfacción del paciente, el índice de calificación funcional (FRI), la escala de calificación numérica (NRS) para el dolor y en el cuestionario de resultados de la North American Spine Society (NASS) en el grupo de pacientes que recibió PRP intradiscal en comparación con el grupo de control. No se informaron efectos adversos después de la inyección de PRP. (35)

También en 2015 Shan-zhengwang y cols., realizaron un ensayo clínico en 3 grupos de conejos con discos degenerados en etapa temprana, donde a uno de estos grupos, se le inyectó PRP en combinación con células mesenquimales derivadas de la médula ósea, al segundo grupo se le inyectó solución salina tamponada con fosfato, mientras que el tercer grupo, en el que no se hizo ninguna intervención sirvió de control. Se realizó una resonancia magnética en la semana 1, 3 y 8 después del tratamiento para evaluar los cambios histológicos de los discos inyectados, demostrando que en el grupo con PRP hubo una regeneración del disco, mientras que en el grupo inyectado con solución salina hubo un proceso degenerativo continuo. (36)

Levi y cols., en 2016, realizaron un ensayo prospectivo en 22 pacientes diagnosticados con lumbalgia discogénica, a quienes se los sometió a un único tratamiento de inyección intradiscal de PRP. Los resultados mostraron un éxito categórico (considerado como una mejora de al menos 50% en la escala visual analógica (EVA), y una disminución del 30% en el índice de discapacidad de Oswestry) del 14% al mes de tratamiento, 32% a los 2 meses y 47% a los 6 meses. (28)

También en 2016, Akeda y cols., realizaron un ensayo similar, donde se trató con una inyección de PRP liberado a nivel del centro del núcleo pulposo a 14 pacientes diagnosticados con dolor lumbar crónico. Se realizó un seguimiento de 10 meses en promedio, durante los cuales se valoraron los resultados mediante el uso de la escala analógica visual (EVA), el cuestionario de discapacidad de Roland-Morris (RDQ), rayos X y resonancia magnética. Durante este periodo de tiempo, ningún paciente experimentó efectos adversos y las puntuaciones de dolor disminuyeron significativamente al mes y esto se mantuvo durante todo el periodo de seguimiento. (17)

Comella y cols., en 2017 demostraron la eficacia del tratamiento con PRP, a través de un ensayo clínico realizado en 15 pacientes con enfermedad degenerativa discal, a quienes se les inyectó una fracción vascular estromal, la cual se obtuvo mediante un proceso de liposucción. Los resultados se evaluaron según el rango de movimiento, la escala analógica visual, la intensidad del dolor presente, índice de discapacidad de Oswestry (ODI), el cuestionario de depresión Beck (BDI) y el cuestionario del dolor de Dallas.

Se realizó un seguimiento durante 6 meses y 12 meses para la mejoría clínica y los efectos adversos respectivamente.

Los resultados demostraron que existieron mejoras estadísticamente significativas en varios parámetros que incluyen flexión, índices de dolor, EVA, PPI y cuestionarios de formato corto. Además, los datos de ODI y BDI tenían una tendencia positiva y la mayoría de los pacientes informaron mejoras en sus puntuaciones del Cuestionario de Dolor de Dallas.

No se reportaron efectos adversos con este tratamiento. (37)

En el 2019 Cheng y cols, realizaron un seguimiento de un ensayo controlado aleatorio previo. Para este estudio participaron 19 pacientes en quienes se estudió el dolor y la función 5-9 años después de la inyección intradiscal de PRP, encontrado una mejora estadísticamente en significativa en ambos parámetros. (38)

El último ensayo clínico publicado hasta el momento fue realizado por Benítez Núñez y cols, en el 2019. En el cual se demostró la eficacia de la aplicación del PRP intradiscal como tratamiento del dolor discogénico. Para esto los autores realizaron un ensayo clínico terapéutico doble ciego. Donde participaron 100 pacientes con dolor discogénico lumbar, que fueron asignados aleatoriamente en dos grupos. Al grupo A se le aplicó una inyección intradiscal de PRP mientras que al grupo B se le realizó una discolisis con ozono intradiscal. Los resultados clínicos se evaluaron con la escala analógica visual, y el test de Latinen. Para evaluar la mejoría radiológica se determinó si existía un aumento de la altura del disco intervertebral superior al 50% o si existió mejoría en la clasificación de Pfirman. A partir de los resultados obtenidos se concluyó que la administración intradiscal de plasma rico en plaquetas resultó un procedimiento más eficaz y seguro que la ozonoterapia intradiscal para aliviar el dolor discogénico lumbar. (39)

En la revisión narrativa realizada por Mehul J.Desai, et al en el 2019, de los 35 artículos analizados, 25 corresponden a los últimos 5 años, en estos se llegó a la conclusión de la escasez de estudios de alto nivel de evidencia, así como la necesidad de estandarizar los informes de preparación de PRP. Esto llevará a poder reproducir un protocolo y comparar de manera igualitaria la eficacia de los tratamientos. De igual manera, es necesario detallar y protocolizar la forma de administración de PRP, llegar a un acuerdo sobre la cantidad de inyecciones y número de tratamientos. (40)

En la revisión realizada por Suja Mohammed, et al en 2017 se analizaron ensayos clínicos publicados y no publicados con el objetivo de evaluar los efectos del tratamiento del dolor discogénico con PRP. Se remarcó la importancia de los ensayos clínicos aleatorizados, ya que en la búsqueda se encontró únicamente uno, en el cual no se evidenciaron efectos adversos graves o complicaciones de las inyecciones con PRP. Los efectos secundarios reportados fueron temporales como dolor en el sitio de inyección o entumecimiento de miembros inferiores. Todos los estudios analizados reportaron buenos resultados en general, los mismos se evaluaron mediante escalas de puntuación del dolor. En cuanto a las ventajas del tratamiento con PRP se informó que el mismo posee propiedades antimicrobianas y menos riesgo de infección quirúrgica ya que se extrae de sangre autóloga. De todos los artículos revisados se observó que el número de

inyecciones de PRP, los niveles vertebrales intervenidos y el volumen inyectado, así como también la cantidad de sangre total inicial que se tomó para la preparación y el tiempo de seguimiento fue variable en los diferentes estudios. Los procedimientos de aislamiento de PRP fueron similares; mediante centrifugación de sangre total de pacientes y uso de kit comercial o técnica interna. Se concluyó que la edad puede ser un factor determinante en la efectividad del tratamiento, ya que a edad más joven el disco degenerado no ha llegado a etapas avanzadas. Se planteó la posibilidad de usar PRP en conjunto con otras terapias celulares, como el uso de células del núcleo pulposo. Este tratamiento se considera rentable, ya que se realiza mediante sangre autóloga, y las técnicas de obtención y preparación son sencillas. En uno de los artículos de la revisión se comparó la inyección intradiscal de PRP con las inyecciones de esteroides llegando a la conclusión de que el PRP es potencialmente menos costoso en tratamiento a largo plazo. El PRP fue seguro, eficaz y factible. (41)

En la revisión realizada por Akeda, et al en 2019, los estudios en animales obtuvieron resultados significativos del PRP para estimular a las células del disco intervertebral para reparar tejidos. En los informes clínicos se encontraron diferencias en la preparación de PRP: rico o pobre en leucocitos, con activación previa o in situ. Los efectos fueron positivos. Se determinó que las diferencias en la preparación de PRP pueden influir en las actividades biológicas obtenidas de los estudios; pueden cambiar la liberación de moléculas bioactivas. Se destaca la importancia de estandarizar los procedimientos. Solo un estudio pertenecía a un ECA doble ciego en donde los efectos fueron positivos, con medidas de resultado limitadas. Se remarcó la importancia de conocer la farmacocinética de factores liberados por PRP, y el mecanismo de activación de plaquetas in situ. El procedimiento fue factible, debido a que la preparación de PRP es un procedimiento simple y de corto tiempo. En el análisis In Vitro el PRP mostros efectos anti apoptóticos y antitumorales. En los ensayos in vivo con modelos animales de degeneración de disco: los resultados fueron similares a estudios in vitro, con efectos restauradores de PRP en la degeneración articular y musculo esquelética. En esto se ha usado PRP combinado con otros tratamientos inhibidores para examinar las vías en las que el PRP retrasa la degeneración discal. Se observó que el tratamiento con PRP es potencialmente eficaz para restaurar altura del disco de ratones, conejos y ratas, y para reducir el grado de degeneración histológica y aumentar señales en T2 en la RNM, retrasando la degeneración del disco. Todos los estudios clínicos incluidos en esta revisión mostraron mejoras en dolor luego del tratamiento con PRP. (42)

En la revisión narrativa elaborada en el 2017 por Knezevic et al, los resultados fueron prometedores, concluyendo con una recomendación de ensayos adicionales de PRP intradiscal. (43)

Urits et al en el 2019 realizaron una revisión, donde no se encontraron efectos adversos, los resultados fueron positivos. En uno de los artículos se destacó que el pequeño tamaño de la muestra (22 pacientes), la falta de población de control y parámetros diagnósticos son parámetros a mejorar en próximos estudios. (44)

Monfett et al en 2016 realizaron una revisión de la literatura de estudios in vitro, in vivo y clínicos. En los estudios in vitro los resultados fueron consistentes, se evidenció una regulación positiva de marcadores condrogénicos, proteoglicanos, colágenos y una regulación negativa de mediadores inflamatorios y enzimas que degradan la matriz después del cultivo con PRP. En los estudios in vivo: los resultados fueron más variables.

Se mostró que los discos tratados con PRP tenían mayor conservación de morfología normal, menos células inflamatorias y mayor contenido de líquido. Los autores concluyeron que las metodologías utilizadas en los dos tipos de estudios fueron variables, por lo que los cambios histológicos y radiológicos no fueron homogéneos, lo que remarca la necesidad de más investigaciones preclínicas y clínicas.

En los ensayos clínicos analizados se vieron mejoras significativas en pacientes que recibieron PRP en comparación con los pacientes de un grupo control. En uno de ellos se estudió un caso clínico de una mujer de 54 años con dolor lumbar severo y crónico y dolor radicular que no mejoraban con tratamientos convencionales. Se le inyectó 1.5 ml de PRP autólogo, y los resultados se evaluaron al inicio y 4 semanas después del tratamiento, mostrando una mejoría del dolor casi completa la cual se mantuvo a los 18 meses. (45)

En el 2016 Llano Conrado, et al demostraron el efecto antinflamatorio, reparador y proliferador del PRP y mejoría en el dolor discogénico lumbar (46)

En 2018 Sanapati, J. et al realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, en la que determinaron que el PRP puede ser efectivo para controlar el dolor lumbar discogénico, así como también para el tratamiento del dolor radicular, de la articulación facetaria y sacroiliaca, con niveles variables de evidencia a favor de las distintas técnicas. (47)

Autores	Año de publicación	Título	Diseño del estudio	Conclusión
Tuakli-Wosornu et al	2015	Inyecciones de PRP intradiscal lumbar: un estudio prospectivo, doble ciego y controlado aleatorizado	ECA doble ciego	Los pacientes que recibieron PRP intradiscal mostraron mejoras significativas en las puntuaciones de satisfacción del paciente de FRI, NRS Best Pain y NASS durante 8 semanas en comparación con los controles.
Shan-Zhengwang, et al.	2015	Regeneración del disco intervertebral mediante mesenquimales derivados de la médula ósea que contienen plasma rico en plaquetas. Celulas madre. Una investigacion preliminar	ensayo clinico	La inyeccion con celulas mesenquimales derivadas de la médula ósea (BMSC) que contienen PRP fue eficaz para restaurar los discos intervertebrales degenerados
Levi, at al.	2016	Inyección intradiscal de PRP para el dolor lumbar discogénico crónico. Resultados preliminares de un ensayo prospectivo	Ensayo prospectivo	El ensayo demostró resultados alentadores preliminares para el PRP intradiscal como tratamiento para el dolor discógeno
Akeda et al.	2016	inyeccion intradiscal de plasma autologo rico en plaquetas liberado para tratar el dolor lumbar discogénico	Ensayo prospectivo	Demostró que la inyección intradiscal de PRP autólogo liberado es pacientes con dolor lumbar, es segura y no presentó efectos adversos durante el seguimiento.
Llano Conrado, et al.	2016	Efecto del plasma rico en plaquetas y/o factores de crecimiento sobre la regeneración y el dolor crónico asociado a discopatía intervertebral. Revisión sistemática	Revisión	Los resultados muestran el efecto antiinflamatorio, reparador y proliferador del PRP, que ademas produce una mejoría del dolor
Monfett et al.	2016	Inyecciones intadiscales de PRP para el dolor lumbar discogénico: una actualización	Revisión	El PRP es un tatamiento seguro y posiblemente eficaz para el dolor lumbar discogénico
Suja Mohammed, et al.	2017	Inyecciones de PRP: una terapia emergente para el dolor lumbar discogénico crónico	Revisión	El PRP es un tratamiento seguro y eficaz para el dolor discogeno
Nebojsa, et al.	2017	Tratamiento del dolor lumbar crónico: nuevos enfoques en el horizonte	Revisión	El PRP ha mostrado resultados prometedores cuando se inyecta en el disco intervertebral
Comella et al.	2017	Efectos de la implantación intadiscal de la fracción vascular estromal más plasma rico en plaquetas en pacientes con enfermedad degenerativa del disco	Ensayo prospectivo	Los pacientes mostraron diferencias significativas en parámetros como flexión, EVA, PPI y cuestionarios de formato corto luego del tratamiento
Sanapati, J. et al	2018	¿Las terapias de medicina regenerativa brindan alivio a largo plazo en el dolor lumbar crónico?: una revisión sistemática y un metaanálisis.	Revisión	El PRP puede ser efectivo para controlar el dolor lumbar discogénico
Akeda, et al.	2019	Plasma rico en plaquetas en el tratamiento del dolor lumbar crónico: una revision crítica	Revisión	Todos los estudios informaron que el PRP es seguro y eficaz para el reducir el dolor de espalda
Benítez Núñez y cols	2019	Eficacia de la aplicación intradiscal de plasma rico en plaquetas como tratamiento del dolor discogénico lumbar	ECA doble ciego	La administración de PRP intradiscal resultó mas eficaz que la ozonoterapia para aliviar el dolor discogénico lumbar
Cheng et al.	2019	Tratamiento de discos intervertebrales degenerativos sintomáticos con plasma rico en plaquetas autólogo: seguimiento a los 5-9años	Ensayo clínico. Seguimiento a los 5-9 años	Los pacientes demostraron mejoras significativas en el dolor y la función a los 5-9 de la inyección con PRP
Urits et al	2019	Plasma rico en plaquetas para el tratamiento del dolor lumbar: una revisión completa	Revisión	Existen estudios de nivel I para apoyar el uso de PRP y MSC para el dolor discogénico
Mehul J. Desai, et al.	2019	Medicina regenerativa para el dolor relacionado con la columna radial y axial: una revisión narrativa	Revisión	Estudios pequeños han demostrado que el PRP es beneficioso como tratamiento de la enfermedad degenerativa del disco, el dolor relacionado con la articulación sacroiliaca y la artropatía de la articulación facetaria.

Tabla 1: artículos incluidos en esta revisión.

PRP: plasma rico en plaquetas, FRI: índice de calificación funcional, NRS: Escala de calificación numérica para el dolor, NASS: cuestionario de resultados de la North American Spine Society modificado. EVA: escala visual analógica, PPI: intensidad del dolor presente, MSC: células de señalización mesenquimatosas

• CONCLUSIONES

Podemos concluir los efectos beneficiosos del PRP para el tratamiento del dolor discógeno, el cual no presenta efectos secundarios significativos.

Los estudios clínicos incluidos concluyen en el efecto proliferador del PRP, con mejora en el dolor discógeno, donde fue evaluado con diversas escalas clínicas, cuestionarios y estudios imagenológicos. Esta mejora se ha mantenido, a pesar de que los tiempos de seguimiento fueron diferentes en todos los estudios incluidos. Los pacientes tratados con PRP mostraron menor uso de AINES luego del tratamiento. En comparación con los tratamientos tradicionales se evidenció que el PRP es menos costoso, y a su vez no presenta efectos adversos graves ni permanentes.

La preparación de PRP, el número, volumen de las inyecciones y los segmentos discales intervenidos varían en los diferentes estudios, remarcado la necesidad de un protocolo estandarizado para lograr resultados homogéneos y comparables.

La terapia se mostró como un tratamiento prometedor y factible, por tratarse de una intervención autóloga, de bajo costo, que no conlleva complicaciones para la salud de los pacientes. No obstante, sigue existiendo la necesidad de realizar más ensayos clínicos aleatorizados, así como estudios a gran escala siguiendo un protocolo estandarizado, determinando de manera específica qué pacientes se beneficiarían de recibir este tratamiento.

El dolor discógeno tiene una gran repercusión en la calidad de vida de los pacientes, donde es sabido que los tratamientos convencionales solo generan una mejoría sintomática a corto plazo, no mejorando la condición degenerativa subyacente. La aplicación de PRP ofrece una alternativa eficaz y prometedora para la enfermedad degenerativa discal.

• REFERENCIAS

1. Simon J, Mcauliffe M, Shamim F, Vuong N, Tahaei A. Discogenic Low Back Pain. *Phys Med Rehabil Clin NA*. 2014;25(2):305-17.
2. Battie MC, Videman T, Gill K, Moneta GB, Nyman R, Kaprio J, et al. Smoking and lumbar intervertebral disc degeneration: an MRI study of identical twins. *Vol. 16, Spine*. 1991. p. 1015-21.
3. Peng B. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of discogenic low back pain. *World J Orthop*. 2013;4(2):42-52.
4. Ramos-Villegas, Y. Padilla-Zambrano, H., Amaya-Quintero J., Pájaro-Mojica R., Pereira-Cabeza J., Blanco-Teherán C., Corrales-Santander H., Moscote-Salazar LR. Dolor discogénico lumbar: revisión literaria *Rev. Chil. Neurocirugía* 44: 55-59, 2018.
5. Golob AL, Wipf JE. Lumbalgia. *Medicina. Clin. North Am*. 98 (3), 405–428 (2014).
6. García-Cosamalón J, del Valle ME, Calavia MG, et al. Disco intervertebral, nervios sensoriales y neurotrofinas: ¿quién es quién en el dolor discogénico? *J Anat*. 2010; 217 (1): 1–15.
7. VoNV, HartmanRA, Patil PR, et al. Mecanismos moleculares del envejecimiento biológico en discos intervertebrales. *J Orthop Res*. 2016; 34 (8): 1289–1306
8. Rúa JR De. *Physiopathology of Lumbar Spine Degeneration and Pain*. *Rev española cirugía ortopédica y Traumatol (English Ed)*. 2008;52(1):37-46.
9. Lee S, Kang HS. Percutaneous endoscopic laser annuloplasty for discogenic low back pain. *WNEU*. 2009;73(3):198-206
10. Scheer SJ, Radack KL, O'Brien DR. Randomized controlled trials in industrial low back pain relating to return to work. Part 2. Discogenic low back pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1996;77(11):1189-97.

11. Ito K, Creemers L. Mecanismos de degeneración / lesión del disco intervertebral y dolor: una revisión. *Global Spine J* 2013; 3: 145-52.
12. Karppinen J, Shen FH, Luk KD, Andersson GB, Che-ung KM, Samartzis D. Management of degenerative disk disease and chronic low back pain. *Orthop Clin North Am* 2011;15:513-28. DOI: 10.1016/j.ocl.2011.07.009.
13. Hsieh AH, Yoon ST. Actualización sobre la fisiopatología de la enfermedad degenerativa del disco y nuevos desarrollos en las estrategias de tratamiento. *Acceso abierto J Sports Med* 2010; 1: 191-9.
14. Masuda K, An HS. Prevention of disc degeneration with growth factors. *Eur Spine J* 2006;15 Suppl 3:S422-32.
15. Moriguchi Y, Alimi M, Khair T, et al. Biological Treatment Approaches for Degenerative Disk Disease: A Literature Review of In Vivo Animal and Clinical Data. *Global Spine J* 2016;6:497-518.
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. De La Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? *Reumatol Clínica*. mayo de 2013;9(3):166-71.
21. Engebretsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, et al. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma (PRP) in sports medicine. *Br J Sports Med* 2010, 44(15):1072-1081.
22. Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010; 62 (7-8):741-52.
23. Gumina S, Campagna V, Ferrazza G, Giannicola G, Fratalocchi F, Milani A, et al. Use of platelet-leukocyte membrane in arthroscopic repair of large rotator cuff tears: a prospective randomized study. *J Bone Joint Surge Am*. 1 de argots de 2012;94(15):1345-52.
24. González Maczy, Arteaga-Vizcaíno Melvis, Benito Marisol, Benito Mariluz. Aplicación del plasma rico en plaquetas (PRP) y sus derivados en implantología dental y cirugía plástica. *Invest. Clín[Internet]*.2012;53(4):408-418.
25. Jesús Alcaraz-Rubio¹ Antonio Oliver-Iguacel² Juana María Sánchez-López. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev Hematol Mex* 2015;16: 128-142
26. Rodríguez Flores Jordi, Palomar Gallego María Angustias, Torres García-Denche Jesús. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estéticafacial. *RevEspCirugOralyMaxilofac* .2012; 34(1):8-17.
27. Raquel Moreno, Marisa Gaspar Carreño, José Jiménez Torres, José María Alonso Herreros, Ana Villimar y Piedad López Sánchez. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp*. 2015; 39(3):130-136

28. David Levi, Scott Horn, SaraTyszko, Josh Levin Inyección intradiscal de plasma rico en plaquetas para el dolor lumbar discogénico crónico: resultados preliminares de un ensayo prospectivo. *Medicina del dolor* 2016; 17: 1010–1022
29. José De La Mata. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? 2013; 9(3):166-171
30. Alejandra María Ávila-Álvarez, Freya Álvarez-Pardo, Manuela Vélez-Gaviria, Claudia Patricia Palacios|| Plasma rico en plaquetas. Consideraciones para su uso en dermatología *Med Cutan Iber Lat Am* 2018; 46 (2): 87-924
31. DeChellis DM, Cortazzo MH. Medicina regenerativa en el campo de la medicina del dolor: Proloterapia, terapia con plasma de plaquetas y terapia con células madre-Teoría y evidencia. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2011; 15: 74-80. Zhu Y, Yuan M, Meng HY y col. Ciencia básica y aplicación clínica del plasma rico en plaquetas para defectos del cartilago y osteoartritis: una revisión. *Osteoarthr Cartil* 2013; 21: 1627-37. Sys J, Weyler J, Van Der Zijden T y col. Plasma rico en plaquetas en fusión intersomática lumbar posterior monosegmentaria. *Eur Spine J* 2011; 20: 1650-7.
32. Plasma rico en plaquetas en fusión intersomática lumbar posterior monosegmentaria. *Eur Spine J* 2011; 20: 1650-7.
33. Wang SZ, Rui YF, Tan Q y col. Mejora de la reparación y regeneración del disco intervertebral a través de la biología: plasma de plaquetas como estrategia alternativa. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 220.
34. Podd D. Terapia con plasma rico en plaquetas: orígenes y aplicaciones investigadas. *JAAPA* 2012; 25 (6): 44–9.
35. Tuakli-Wosornu YA, Terry A, Boachie-Adjei K, Harrison JR, Gribbin CK, LaSalle EE, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE. Inyecciones de plasma rico en plaquetas (PRP) intradiscal lumbar: un estudio prospectivo, doble ciego, controlado aleatorizado. *PM R.* 2016 Enero; 8 (1): 1-10; quiz 10. doi: 10.1016 / j.pmrj.2015.08.010. Publicación electrónica del 24 de agosto de 2015. PMID: 26314234.

36. Wang SZ, Jin JY, Guo YD, Ma LY, Chang Q, Peng XG, Guo FF, Zhang HX, Hu XF, Wang C. Intervertebral disc regeneration using platelet-rich plasma-containing bone marrow-derived mesenchymal stem cells: A preliminary investigation. *Mol Med Rep*. 2016 Apr;13(4):3475-81. doi: 10.3892/mmr.2016.4983. Epub 2016 Mar 7. PMID: 26956080; PMCID: PMC4805096.
37. Comella K, Silbert R, Parlo M. Efectos de la implantación intradiscal de la fracción vascular estromal más plasma rico en plaquetas en pacientes con enfermedad degenerativa del disco. *J Transl Med*. 13 de enero de 2017; 15 (1): 12. doi: 10.1186 / s12967-016-1109-0. Errata en: *J Transl Med*. 2017 22 de mayo; 15 (1): 108. PMID: 28086781; PMCID: PMC5237154.
38. Cheng J, Santiago KA, Nguyen JT, Solomon JL, Lutz GE. Tratamiento de discos intervertebrales degenerativos sintomáticos con plasma rico en plaquetas autólogo: seguimiento a los 5-9 años. *Regen Med*. Septiembre de 2019; 14 (9): 831-840. doi: 10.2217 / rme-2019-0040. Publicación electrónica 29 de agosto de 2019. PMID: 31464577; PMCID: PMC6770415.
39. Benítez Núñez PP, Gutiérrez Pérez M, Torriente O'Farril D, Mesa González M. Eficacia de la aplicación intradiscal de plasma rico en plaquetas como tratamiento del dolor discogénico lumbar. *Investigaciones Medicoquirúrgicas [revista en Internet]*. 2019 [citado 2020 Oct 28];11(1):[aprox. 0 p.].
40. Desai MJ, Mansfield JT, Robinson DM, Miller BC, Borg-Stein J. Regenerative Medicine for Axial and Radicular Spine-Related Pain: A Narrative Review. *Pain Pract*. 2020 Apr;20(4):437-453. doi: 10.1111/papr.12868. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31869517.
41. Mohammed S, Yu J. Inyecciones de plasma rico en plaquetas: una terapia emergente para el dolor lumbar crónico discogénico. *J Spine Surg*. 2018 marzo; 4 (1): 115-122. doi: 10.21037 / jss.2018.03.04. PMID: 29732431; PMCID: PMC5911760.

42. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Plasma rico en plaquetas en el tratamiento del dolor lumbar crónico: una revisión crítica. *J Pain Res.* 25 de febrero de 2019; 12: 753-767. doi: 10.2147 / JPR.S153085. PMID: 30881089; PMCID: PMC6394242.
43. Knezevic NN, Mandalia S, Raasch J, Knezevic I, Candido KD. Tratamiento del dolor lumbar crónico: nuevos enfoques en el horizonte. *J Pain Res.* 2017 10 de mayo; 10: 1111-1123. doi: 10.2147 / JPR.S132769. PMID: 28546769; PMCID: PMC5436786.
44. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, Sottosani ER, Mahan KM, Aiudi CM, Kaye AD, Orhurhu VJ. Plasma rico en plaquetas para el tratamiento del dolor lumbar: una revisión completa. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 3 de julio; 23 (7): 52. doi: 10.1007 / s11916-019-0797-6. PMID: 31270622..
45. Monfett M, Harrison J, Boachie-Adjei K, Lutz G. Intradiscal platelet-rich plasma (PRP) injections for discogenic low back pain: an update. *Int Orthop.* 2016 Jun;40(6):1321-8. doi: 10.1007/s00264-016-3178-3. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27073034
46. Llano Conrado H., Hernández Santos J.R., Tenopala Villegas S., Canseco Aguilar C.P., 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 [Internet].* 2016 Jun [citado 2020 Oct 28]; 23(3):145-153.
47. Sanapati J, Manchikanti L, Atluri S, Jordan S, Albers SL, Pappolla MA, Kaye AD, Candido KD, Pampati V, Hirsch JA. ¿Las terapias de medicina regenerativa brindan alivio a largo plazo en el dolor lumbar crónico: una revisión sistemática y un metaanálisis? *Médico del dolor.* 2018 noviembre; 21 (6): 515-540. PMID: 30508983.