

ORIGINAL

Tratamiento con la administración intradiscal de plasma rico en plaquetas para dolor crónico discogénico cervical y lumbar

Treatment with intradiscal administration of platelet-rich plasma for chronic cervical and lumbar discogenic pain

RESUMEN:

Introducción: La degeneración del disco intervertebral (DIV) se ha correlacionado con el dolor lumbar y cervical de origen discogénico. Es un grave problema de salud, así como una de las principales causas de discapacidad y representa un alarmante problema de salud y socioeconómico. El plasma rico en plaquetas (PRP) es un enfoque terapéutico seguro y eficaz para afecciones degenerativas musculoesqueléticas, y parece un método clínicamente prometedor en discos degenerados y lesionados.

Métodos: En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento del dolor discogénico y evaluamos los cambios en el dolor y la función en 24 pacientes con dolor cervical y lumbar de causa discogénica tras la administración epidural, paravertebral e intradiscal de PRP.

Resultados: Se han tratado 24 pacientes (14 hombres y 10 mujeres). El VAS inicial fue de $5,9 \pm 0,7$; a los 2 meses de $2,8 \pm 0,89$ ($p = 0,000$); a los 6 meses $1,4 \pm 0,90$ ($p = 0,000$) y a los 12 meses de $2,1 \pm 0,799$ ($p = 0,000$). El índice de ODI inicial fue de $43,20 \pm 11,56$; a los 2 meses de $25,05 \pm 7,783$, ($p = 0,100$) de $21 \pm 6,740$; a los 6 meses ($p = 0,016$) y de $19,1 \pm 7,498$ a los 12 meses ($p = 0,000$).

Conclusión: Nuestros resultados son alentadores a los 2, 6 y 12 meses, utilizando estrictos criterios categóricos de diagnóstico para el uso PRP epidural e intradiscal como tratamiento para el dolor cervical y lumbar discogénico, ya que disminuyó significativamente el dolor y la discapacidad física. Se necesitan ensayos aleatorizados controlados con placebo para evaluar aún más la eficacia de este tratamiento.

AUTORES:

Luis Miguel Torres Morera¹, María Victoria García-Palacios², Ramón Eizaga Rebollar¹, José Antonio López López³, Rogelio Sánchez de la Matas¹ y Enrique Calderón Seoane¹.

¹Servicio de Anestesia y Unidad del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

²Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

³Servicio de Neurocirugía y Unidad del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz, España.

CORRESPONDENCIA:

Luis Miguel Torres Morera
lm.torres@me.com

ABSTRACT:

Introduction: Intervertebral disc degeneration (DIV) has been correlated with discogenic lumbar and cervical pain, is a serious health problem, as well as one of the leading causes of disability and represents an alarming health and socioeconomic problem. Platelet Rich Plasma (PRP) is a safe and effective therapeutic approach to musculoskeletal degenerative conditions and seems a clinically promising method on degenerate and injured discs.

Methods: In this work we present our experience in the treatment of discogenic pain and evaluate changes in pain and function in 24 patients with discogenic cervical and lumbar pain following after epidural, paravertebral and intradiscal administration of PRP.

Results: 24 patients (14 men and 10 women) have been treated. The initial Vas was 5.9 ± 0.7 ; 2 months of 2.8 ± 0.89 ($p = 0.000$); 6 months 1.4 ± 0.90 ($p = 0.000$) and 12 months of 2.1 ± 0.799 ($p = 0.000$). The initial ODI index was 43.20 ± 11.56 ; 2 months of $25.05 \pm 7,783$, ($p = 0.100$) of $21 \pm 6,740$; 6 months ($p = 0.016$) and $19.1 \pm 7,498$ at 12 months ($p = 0.000$).

Conclusion: Our results are encouraging at 2, 6 and 12 months, using strict categorical diagnostic criteria, for the use of epidural and intradiscal PRP as a treatment for discogenic cervical and lumbar pain as it significantly decreased physical pain and disability. Randomized placebo-controlled trials are needed to further evaluate the effectiveness of this treatment.

Introducción

La degeneración del disco intervertebral (DIV) se ha correlacionado fuertemente con el dolor lumbar y cervical. Es un problema de salud creciente, así como una de las principales causas de discapacidad física que afecta a personas en todo el mundo y representa un alarmante problema de salud y socioeconómico (1). En los trastornos del disco intervertebral (DIV), el entorno tisular desregulado envía señales a las células del disco, lo que conduce a un proceso inflamatorio y a una degradación lenta de la matriz extracelular en un círculo vicioso perpetuo, generando una alteración en la funcionalidad de la articulación del disco intervertebral (2). Es necesario apostar por la investigación en productos que potencien la curación del disco y prevengan una mayor degeneración. Conocemos diferentes terapias administradas por vía epidural y/o intradiscal para mejorar el dolor y la funcionalidad discal, tales como el azul de metileno (3), el ozono medicinal (4), el alcohol gelificado (5) y las células madre mesenquimales (6), con buenos resultados; todos estos tratamientos tienen intención de frenar el dolor y el proceso degenerativo.

Los avances recientes en nuestra comprensión de la biología del disco intervertebral han llevado a un mayor interés en el desarrollo de nuevos tratamientos biológicos destinados a la regeneración del disco (7). Los factores de crecimiento (PRP), la terapia génica, el trasplante de células madre y la ingeniería de tejidos basada en biomateriales podrían apoyar la regeneración del disco intervertebral superando la limitación del mecanismo de autorregeneración. Entre las terapias biológicas actuales está surgiendo una estrategia mínimamente invasiva que consiste en la infiltración de plasma rico en factores de crecimiento, también llamado plasma en plaquetas (PRP), un enfoque terapéutico seguro y eficaz para otras afecciones degenerativas musculoesqueléticas (7). Se trata de un método clínicamente prometedor en discos degenerados y lesionados. El método se ha aplicado con éxito en estructuras donde el colágeno tiene un papel principal, tales como desgarros del manguito rotador, epicondilitis del codo, ligamento cruzado anterior, etc. (8).

En la DIV podemos diferenciar histológicamente tres regiones: las placas terminales vertebrales (*endplates*), el anillo fibroso (AF) y el núcleo pulposo (NP). El NP es la región gelatinosa central que consta de una población celular escasa dentro de una matriz

RECIBIDO: 21 / mayo / 2021

ACEPTADO: 8 / julio / 2021

DOI: 10.20986/mpj.2021.1001/2021

Palabras clave: Disco, discogénico, intradiscal, PRP, plasma rico en plaquetas.

Key words: Disc, discogenic, intradiscal, PRP, platelet-rich plasma.

extracelular hidratada compleja de fibras de colágeno y proteoglicanos hidrófilos. La degeneración del DIV se acompaña de cambios estructurales complejos que comprometen la biomecánica de la unidad funcional vertebral, involucrando en un segundo tiempo al complejo articular posterior vertebral, ligamentos, fascias, tendones, músculos y, posteriormente, a otras estructuras biomecánicas más lejanas (8).

Las terapias biológicas para la reparación del DIV y las tecnologías de ingeniería de tejidos han sido objeto de una intensa investigación y los resultados son prometedores (9-11). El PRP se postula como una técnica ventajosa, principalmente debido a la facilidad en su obtención y preparación autóloga en entornos clínicos, así como su bajo precio y su capacidad bactericida. El PRP contiene factores de crecimiento biológicos capaces de estimular el crecimiento y la proliferación celular. Los experimentos *in vitro* han demostrado que el PRP puede promover eficazmente la proliferación de las células del disco intervertebral animal y el metabolismo de la matriz extracelular (11). El PRP se ha estudiado en modelos animales con resultados satisfactorios que podrían extrapolar su uso en modelos humanos, como es el caso del tratamiento en discos degenerados en conejos (11). Hay resultados muy prometedores, pero quedan dudas sobre la evolución de la restauración a lo largo del tiempo, el papel de las citocinas del PRP, así como el modo de lesión y la sistemática de inyección en el disco.

Objetivo

El PRP se ha demostrado ser eficaz para una variedad de enfermedades musculoesqueléticas. En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el tratamiento del dolor discogénico y evaluamos los cambios en el dolor y la función en pacientes con dolor cervical y lumbar de causa discogénica tras la administración intradiscal de PRP.

Métodos

Ensayo abierto descriptivo retrospectivo. Los pacientes (24), 14 hombres y 10 mujeres entre 31 y 74 años, fueron diagnóstica-

dos de dolor discogénico en un solo nivel vertebral, en la región cervical (9) o lumbar (15) por medios clínicos y resonancia magnética (RM) y exclusión de otras causas. Todos los pacientes fueron tratados en el nivel en el que se presentaba una imagen de protrusión/hernia discal (no extruida) concordante con la exploración clínica (12). Previa explicación del procedimiento y obtención del consentimiento informado, los pacientes se sometieron a un protocolo de tratamiento de inyección epidural + paravertebral (2 sesiones) e intradiscal de PRP (1 sesión) en el nivel afectado (Figura 1). El dolor se midió con la escala VAS (0-10) y la funcionalidad con el índice de Oswestry (ODI) (0-100). Los seguimientos se hicieron de forma presencial en todos los pacientes.

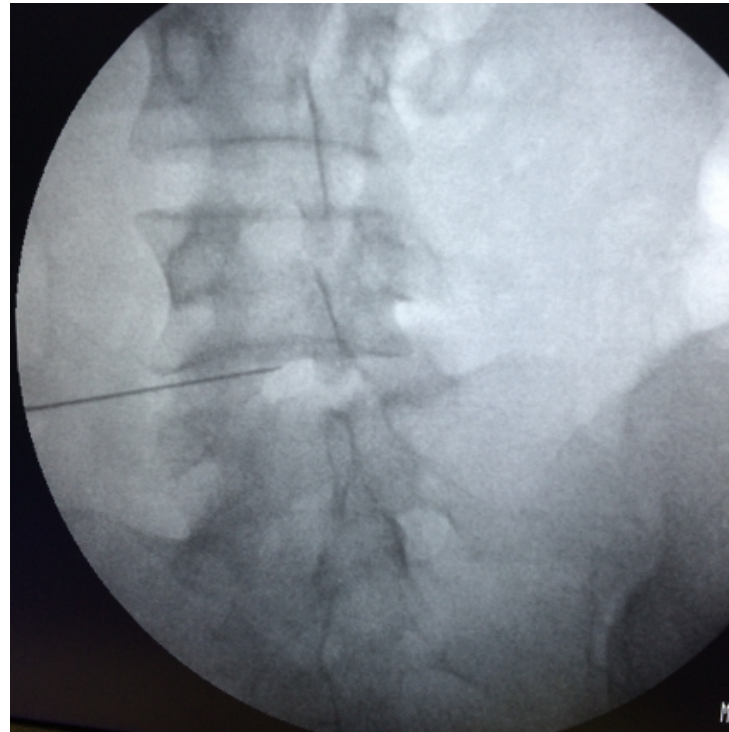


Figura 1. Aguja en el disco intervertebral.

Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows, Versión 19.0. El objetivo era comparar las variables cuantitativas de tendencia central (medias y desviación típica) de cada una de ellas en el tiempo y entre sí. Por consiguiente,

los test estadísticos utilizados fueron la t de student y la ANOVA, considerando significativo un valor de valor de $p < 0,05$.

Para la elaboración del PRP usamos el kit PRO PRP KIT 30 ml de GOODMORNING BIO S.L. (especificaciones del fabricante).

El método de elaboración del PRO es el siguiente:

1. Extraer 3 cc de anticoagulante (citrato sódico) en la jeringa de 30 ml, con aguja 19 G.
2. Con la aguja epicraneal (palomilla) extraiga sangre del paciente en la misma jeringa hasta completar los 30 ml.
3. Inyecte el contenido obtenido de la jeringa de 30 ml en el tubo PRP P30A, atravesando la goma verde del mismo, con la aguja 19 G, tocando la punta de la aguja con el borde interno del tubo para evitar hemólisis y la formación de burbujas.
4. Colocamos en la centrifugadora el tubo PRP P30A y un contrapeso en el vaso opuesto (podemos obtener un contrapeso rellenando de suero fisiológico otro PRP P30A) (Figura 2).
5. Centrifugue a 2800 RPM durante 5 minutos.
6. Una vez finalizado el centrifugado, abra la tapa y retire suavemente el tubo PRP P30A de la centrífuga, sosteniéndolo verticalmente, sin agitarlo (Figura 3).

Obtención de PPP y PRP:

7. Desenrosque la tapa inferior del tubo PRP P30A .
8. Adapte cuidadosamente el controlador o “pusher”.
9. Gire la parte inferior del “pusher” en sentido de las agujas del reloj hasta que el plasma llegue al borde superior del tubo (Figura 4).
10. Abra el tapón verde de la parte superior del tubo y conecte la jeringa de 20 ml (jeringa colectora de PPP) mediante presión.
11. Gire el “pusher” hasta que la capa de glóbulos blancos alcance la marca de 6 ml del tubo.
12. Retire la jeringa de 20 ml y conecte mediante presión la jeringa de 10 ml (jeringa colectora de PRP) en la parte superior y gire el controlador hasta que la capa de leucocitos alcance el borde superior del tubo (Figura 5).
13. Retire la jeringa con el PRP (6 ml) (Figura 6).



Figura 2. Sangre completa antes de la centrifugación.



Figura 3. Plasma completo tras la centrifugación.

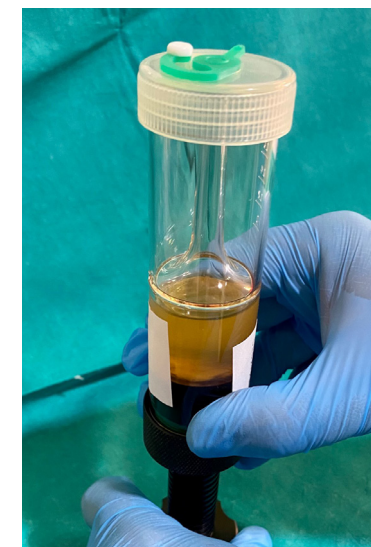


Figura 4. Separación de los diferentes componentes del plasma.



Figura 5. Obtención del plasma rico en plaquetas (PRP).



Figura 6. Fase final de la fracción rica del PRP.

Resultados

Se han tratado 24 pacientes (14 hombres y 10 mujeres).

El VAS inicial fue de $5,9 \pm 0,7$; a los 2 meses de $2,8, \pm 0,89$ ($p = 0,000$); a los 6 meses $1,4 \pm 0,90$ ($p = 0,000$) y a los 12 meses de $2,1 \pm 0,799$ ($p = 0,000$) (Tablas I y II).

El índice de ODI inicial fue de $43,20 \pm 11,56$; a los 2 meses de $25,05 \pm 7,783$, ($p = 0,100$) de $21 \pm 6,740$; a los 6 meses ($p = 0,016$) y de $19,1 \pm 7,498$ a los 12 meses ($p = 0,000$) (Tabla III y IV).

Los pacientes fueron considerados un éxito si lograron al menos un 50 % de mejora en la puntuación del dolor (VAS) y una disminución del 30 % en el Índice de Discapacidad de Oswestry, a los 2, 6 y 12 meses tras el tratamiento, lo cual se consiguió en todos los pacientes.

Discusión

Este trabajo tiene como objetivo mostrar los resultados retrospectivos de nuestra práctica clínica en el tratamiento de la hernia discal y lumbar con la inyección intradiscal de PRP, en 24 pacientes no seleccionados que acudieron de forma sucesiva a nuestra unidad. La mayoría de los estudios clínicos publicados han aplicado inyecciones de PRP para la osteoartritis de rodilla y epicondilitis, con pocos informes de su eficacia para el dolor cervical y lumbar. Curiosamente, los estudios clínicos demuestran claramente el creciente interés en las inyecciones de PRP para el tratamiento del dolor de espalda, con el número de estudios clínicos publicados, aumentando en los últimos años.

Los estudios clínicos que utilizaron inyecciones de PRP como terapia para el dolor de espalda discogénico han descrito buenos resultados en general. Una ventaja importante y notable de la terapia es la seguridad del PRP autólogo en sí, que no causa ninguna complicación importante. Aparte de algunos efectos secundarios temporales (dolor en el lugar de la inyección, entumecimiento en las extremidades), ninguno de los estudios informó de eventos adversos graves o complicaciones resultantes de las inyecciones, tampoco los tuvimos nosotros en nuestro estudio. Debido a que el PRP autólogo se obtiene de la propia sangre del paciente, la terapia PRP conlleva bajos riesgos de infección por enfermedad y reacción

Tabla I. Cambios en la medición de dolor con el VAS.

• VAS inicial: media 5,917 (DT 0,759)
• VAS 2 meses: media 2,833 (DT 0,898)
• VAS 6 meses: media 1,417 (DT 0,909)
• VAS 12 meses: media 2,167 (DT 0,799)
• $p = 0,000$

Tabla II. Significancia estadística en el cambio intrasujeto en el tiempo en el dolor medido por el VAS.

• VAS inic-2 m	$p = 0,000$
• VAS 2-6 m	$p = 0,000$
• VAS 6-12 m	$p = 0,005$
• VAS inic-12 ODI m	$p = 0,000$

Tabla III. Cambios en la medición de la capacidad funcional con el ODI.

• ODI inicial: media 43,208 (DT 11,569)
• ODI 2 meses: media 25,083 (DT 7,783)
• ODI 6 meses: media 21,000 (DT 6,740)
• ODI 12 meses: media 19,167 (DT 7,498)

Tabla IV. Significancia estadística en el cambio intrasujeto en el tiempo, en el cambio intrasujeto en ODI.

• ODI inic-2 m	$p = 0,000$
• ODI 2-6 m	$p = 0,010$
• ODI 6-12 m	$p = 0,016$
• ODI inic-12 m	$p = 0,000$

alérgica (13). Además, se sabe que el PRP tiene propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas (14,15), lo que a su vez podría reducir el riesgo de infección postquirúrgica.

Nuestros resultados con la terapia de PRP epidural e intradiscal demuestran mejoras notables y significativas en la intensidad del dolor media con el VAS y mejoras en la capacidad funcional medidas con el ODI. Los efectos clínicamente beneficiosos han permitido a los pacientes volver a la actividad física normal en el estudio de Lutz (16) y también en nuestros pacientes. El número de inyecciones (individuales, múltiples o en múltiples niveles), el volumen de PRP inyectado (1-5 ml), el volumen sanguíneo completo inicial (9-20 ml) y los periodos de seguimiento son diferentes en los estudios contemplados. Además en ninguno de ellos se aplicaba un tratamiento concomitante epidural y paravertebral. Los procedimientos de aislamiento PRP utilizados en los estudios son similares al nuestro. Implicaban la centrifugación de toda la sangre de los pacientes y el uso de un kit comercial.

A pesar de que la aplicación clínica de la inyección de PRP para discos degenerados está ganando popularidad, un aspecto importante que debe considerarse es la edad de la población objetivo; nuestros pacientes, con un rango de edad de 31 a 74 años, demuestran que el tratamiento puede ser útil prácticamente en cualquier edad. El impacto de la edad en la eficacia de las inyecciones de factores de crecimiento se discute ampliamente en este estudio (16). Un bajo número de células funcionales en los discos intervertebrales de pacientes mayores podría obstaculizar la eficacia de las inyecciones de PRP, aunque esto no lo hemos observado nosotros, aunque parece lógico que la terapia PRP será más eficiente si se aplica antes de que la degeneración del disco llegue a una etapa avanzada, por lo cual nuestra práctica es aplicarla lo antes posible. Otro posible enfoque será el uso de PRP en combinación con terapia celular, como el uso de células de núcleo pulposo.

La rentabilidad de la terapia PRP sigue siendo controvertida. En 2013, Hsu y cols. informaron que es más caro que las inyecciones de esteroides cuando se utiliza a corto plazo, pero potencialmente menos costoso cuando se utiliza para el tratamiento a largo plazo (17). Por otro lado, la terapia PRP es ampliamente descrita como rentable, ya que es de naturaleza autóloga, sencilla de preparar y fácilmente disponible (18). En nuestro caso el tratamiento completo es inferior a los 1000 € por paciente.

Evidentemente nuestro estudio tiene la debilidad de no haber incluido un grupo control, lo cual no era el objetivo del estudio, que era simplemente presentar nuestra experiencia con este procedimiento. Tampoco hemos incluido un grupo placebo por motivos éticos. Esto evidentemente es una debilidad del estudio, que requiere ser validado ante un grupo placebo.

En el futuro de la terapia PRP hay que incluir la realización de ensayos clínicos más aleatorizados, controlados e imparciales para proporcionar evidencia de mayor calidad (19). Hasta donde sabemos, solo se ha llevado a cabo un único ensayo clínico controlado aleatorizado sobre la eficacia de las inyecciones de PRP en el dolor de espalda baja discogénico (20). Se necesita más investigación para comprobar los efectos a largo plazo de las inyecciones de PRP, incluyendo posibles efectos adversos, durante periodos de seguimiento más largos. Una posible dirección clínica futura sería comparar regímenes de inyección únicos y múltiples dentro del mismo estudio. Otros aspectos, como el método de preparación de PRP incluyendo el inicio de volumen sanguíneo entero, concentración plaquetaria, composición PRP y cantidad de PRP inyectado, pueden ser investigados más a fondo. La investigación adicional sobre los aspectos anteriores será ventajosa para los médicos al proporcionar una mejor orientación e indicaciones para determinar los planes de tratamiento individuales basados en el paciente y, por lo tanto, mejores resultados clínicos (21).

Conclusiones

El PRP es una modalidad de tratamiento segura, eficaz y factible y está evolucionando como una terapia potente para el tratamiento del dolor discogénico. Teniendo en cuenta los notables progresos realizados, y los otros aspectos potenciales que quedan para una investigación posterior, la terapia PRP sin duda ofrece nuevas y emocionantes perspectivas para el tratamiento de la enfermedad degenerativa del disco y otros trastornos musculoesqueléticos. Nuestros resultados son alentadores a los 2, 6 y 12 meses, utilizando estrictos criterios categóricos de diagnóstico para el uso PRP epidural e intradiscal como tratamiento para el dolor cervical y lumbar discogénico. Se necesitan ensayos aleatorizados controlados con placebo para evaluar aún más la eficacia de este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang Y, Videman T, Battie MC. ISSLS prize winner: lumbar vertebral endplate lesions: associations with disc degeneration and back pain history. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(17):1490-6. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182608ac4.
2. Olmarker K. Back pain and disc degeneration: are they really linked? In: *The Intervertebral Disc*. Vienna, Austria: Springer; 2014. p. 261-75.
3. Peng B, Pang X, Wu Y, Zhao C, Song X. A randomized placebo-controlled trial of intradiscal methylene blue injection for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Pain* 2010;149(1):124-9. DOI: 10.1016/j.pain.2010.01.021.
4. Torres LM, Terrero MJ, Vidal M, Aragón A, Martínez J. Discólisis con O3 intradiscal en el tratamiento de la ciática por hernia discal. Seguimiento de 100 pacientes en 24 meses. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(3):147-52. DOI: 10.1016/S1134-8046(09)71006-7.
5. Bellini M, Romano D, Arrigucci U, Bracco S, Cerase A. Percutaneous treatment of lumbar and cervical intervertebral disc herniations with radiopaque gelified ethanol (RGE): clinical and morphostructural changes in our experience [Internet]. *JVIR*: Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2013.01.486> DOI: 10.1016/j.jvir.2013.01.486.
6. Migliorini F, Rath B, Tingart M, Baroncini A, Quack V, Eschweiler J. Autogenic mesenchymal stem cells for intervertebral disc regeneration. *Int Orthop*. 2019;43(4):1027-36. DOI: 10.1007/s00264-018-4218-y.
7. 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;40(6):1321-8. DOI: 10.1007/s00264-016-3178-3.
8. Padilla S, Sanchez M, Orive G, Anitua E. Human-based biological and biomimetic autologous therapies for musculoskeletal tissue regeneration. *Trends Biotechnol*. 2017;35(3):192-202. DOI: 10.1016/j.tibtech.2016.09.008.
9. Obata S, Akeda K, Imanishi T, Masuda K, Bae W, Morimoto R, et al. Effect of autologous platelet-rich plasma-releasate on intervertebral disc degeneration in the rabbit anular puncture model: a preclinical study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R241. DOI: 10.1186/ar4084.
10. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *J Pain Res*. 2019;12:753-67. DOI: 10.2147/JPR.S153085.
11. Gullung GB, Woodall JW, Tucci MA, James J, Black DA, McGuire RA. Platelet-rich plasma effects on degenerative disc disease: analysis of histology and imaging in an animal model. *Evid Based Spine Care J* 2011;2(4):13-18. DOI: 10.1055/s-0031-1274752.
12. Chou D, Samartzis D, Bellabarba C, Patel A, Luk KDK, Schenk Kissler JM, et al. Degenerative magnetic resonance imaging changes in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Spine*. 2011;36 (Suppl. 21):S43-S53. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31822ef700.
13. Urits I, Viswanath O, Galasso AC, Sottosani ER, Mahan KM, Aiudi CM, et al. Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Low Back Pain: a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2019;23(7):52. DOI: 10.1007/s11916-019-0797-6. DOI: 10.1007/s11916-019-0797-6.
14. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, Szczepanski T, Król W, Wielkoszynski T. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(3):417-20. DOI: 10.1302/0301-620X.89B3.18491.
15. Fabbro MD, Bortolin M, Taschieri S, Ceci C, Weinstein RL. Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets*. 2016;27(4):276-85. DOI: 10.3109/09537104.2015.1116686.
16. Lutz GE. Increased Nuclear T2 Signal Intensity and Improved Function and Pain in a Patient One Year After an Intradiscal Platelet-Rich Plasma Injection. *Pain Med*. 2017;18(6):1197-9. DOI: 10.1093/pm/pnw299.
17. Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR, Fu F, Terry MA, Randelli P, et al. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(12):739-48. DOI: 10.5435/00124635-201312000-00004.

18. Barile A, La Marra A, Arrigoni F, Mariani S, Zugaro L, Splendiani A, et al. Anaesthetics, steroids and platelet-rich plasma (PRP) in ultrasound- guided musculoskeletal procedures. *Br J Radiol.* 2016;89(1065):20150355. DOI: 10.1259/bjr.20150355.
19. Mohammed S, Yu J. Platelet-rich plasma injections: an emerging therapy for chronic discogenic low back pain. *J Spine Surg.* 2018;4(1):115-22. DOI: 10.21037/jss.2018.03.04.
20. Phan K, Mobbs RJ. Systematic reviews and meta-analyses in spine surgery, neurosurgery and orthopedics: guidelines for the surgeon scientist. *J Spine Surg* 2015;1(1):19-27.
21. Navani A, Manchikanti L, Albers SL, Latchaw RE, Sanapati J, Kaye AD, et al. Responsible, Safe, and Effective Use of Biologics in the Management of Low Back Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines. *Pain Physician.* 2019;22(1S): S1-S74. DOI: 10.36076/ppj/2019.22.s1.