

**Universidad CEU Cardenal Herrera**  
**CEINDO – CEU Escuela Internacional**  
**de**  
**Doctorado**

**PROGRAMA en *MEDICINA TRASLACIONAL***



**CEU**

*Escuela Internacional  
de Doctorado*

**Estudio de la eficacia del plasma rico en  
plaquetas como coadyuvante en la  
liberación quirúrgica del túnel carpiano: un  
ensayo controlado aleatorizado**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Carmen Trull Ahuir

Dirigida por: Juan Francisco Lisón Párraga y Maria Amparo Vila Caballer

VALENCIA  
2021



✦ ✦  
**Universidad CEU Cardenal Herrera**  
**CEINDO – CEU Escuela Internacional**  
**de**  
**Doctorado**

PROGRAMA en *MEDICINA TRASLACIONAL*



**CEU**

*Escuela Internacional  
de Doctorado*

**Estudio de la eficacia del plasma rico en  
plaquetas como coadyuvante en la  
liberación quirúrgica del túnel carpiano: un  
ensayo controlado aleatorizado**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Carmen Trull Ahuir

Dirigida por: Juan Francisco Lisón Párraga y Maria Amparo Vila Caballer

VALENCIA  
2021





CEU

*Facultad de Ciencias de la Salud*

*Universidad Cardenal Herrera*

D. **Juan Francisco Lisón Párraga**, Catedrático del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad CEU Cardenal Herrera

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado “**Estudio de la eficacia del plasma rico en plaquetas como coadyuvante en la liberación quirúrgica del túnel carpiano: un ensayo controlado aleatorizado**”, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia por Dña. Carmen Trull Ahuir.

Dicho trabajo está concluido y reúne, a mi juicio, las condiciones para ser leído y defendido públicamente ante el tribunal correspondiente, para optar al título de Doctor por dicha Universidad.

Y para que conste a los efectos oportunos se firma el presente certificado en Valencia, a 1 de junio de 2021.

Fdo.

Juan Francisco Lisón Párraga





CEU

*Facultad de Ciencias de la Salud*

*Universidad Cardenal Herrera*

Dña. **María Amparo Vila Caballer**, Profesora Adjunta del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad CEU Cardenal Herrera

**CERTIFICA:**

Que el trabajo titulado “**Estudio de la eficacia del plasma rico en plaquetas como coadyuvante en la liberación quirúrgica del túnel carpiano: un ensayo controlado aleatorizado**”, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Enfermería y Fisioterapia de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia por Dña. Carmen Trull Ahuir.

Dicho trabajo está concluido y reúne, a mi juicio, las condiciones para ser leído y defendido públicamente ante el tribunal correspondiente, para optar al título de Doctor por dicha Universidad.

Y para que conste a los efectos oportunos se firma el presente certificado en Valencia, a 1 de junio de 2021.

Fdo.

María Amparo Vila Caballer





*En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, Juanfran y Marian, por su gran apoyo y colaboración, sin ellos este trabajo no habría finalizado. El gran resultado de este trabajo de investigación ha sido, sin lugar a duda, la demostración de lo que significa la amistad: el apoyo incondicional.*

*A mis padres, por dejarme el legado de la Fe, de la laboriosidad y trasmitirme que la felicidad sólo se consigue dándose a los demás sin esperar nada a cambio.*

*A mis hijos, Tete, Carmencita, Ale, Dolo y Mar, por su paciencia y por ayudarme, con su ejemplo, a aprender a amar.*

*A mis hermanos, Juan y Jose, por el gran apoyo en los momentos difíciles.*

*Al equipo de Enfermería del área quirúrgica del Hospital Intermutual de Valencia, a los doctores Joaquín Chismol-Abad, Aleksey Yatseta y Maribel Barbastre, por su contribución, así como también al Dr. Diego Sala por su ayuda y colaboración en la gestación e inicios de este trabajo.*

*A mis amigos y buenos compañeros del Departamento de Enfermería de la Universidad CEU Cardenal Herrera, a Raquel Carcelén, Inma Almansa y Elisa Lledó, que siempre están dispuestos a ayudar cuando se les necesita y hacen que en el trabajo seamos una gran familia.*

*A mi gran amiga Inmaculada Celda Espert, por su ejemplo de trabajo bien hecho.*

*Gracias a Dios por bendecirme rodeándome de personas tan valiosas.*



## RESUMEN

El síndrome del túnel del carpo (STC) es la neuropatía por atrapamiento más común cuya resolución, en aquellos pacientes donde el tratamiento conservador ha fracasado, es la liberación quirúrgica del ligamento trasverso del carpo. En este trabajo de tesis doctoral se ha evaluado la eficiencia de la inyección local de plasma rico en plaquetas y leucocitos (L-PRP) como tratamiento adyuvante inmediatamente posterior a la intervención quirúrgica. Para ello se ha realizado un estudio prospectivo, aleatorizado, triple ciego, ensayo controlado en 50 pacientes con síndrome del túnel carpiano de leve a extremo: 25 fueron asignados al azar al grupo de PRP y 25 al grupo control irrigado con plasma pobre en plaquetas. La variable principal fue la fuerza de agarre manual, y las variables secundarias fueron: el tiempo de baja tras la cirugía, el dolor (evaluado mediante la escala Wong-Baker), la sintomatología y funcionalidad del miembro superior (evaluadas mediante el cuestionario del túnel carpiano de Boston) y la cicatrización de la herida (evaluada mediante el cuestionario Southampton). Todos los pacientes fueron evaluados antes del tratamiento y a las 6 semanas tras el tratamiento. Los resultados mostraron, tal y como era de esperar, que los niveles de dolor, la gravedad de los síntomas y el estado funcional mejoraron en todos los pacientes tras la cirugía. Sin embargo, el análisis intra-grupo reveló que únicamente los participantes en el grupo PRP habían recuperado su fuerza de agarre preoperatoria a las 6 semanas tras el tratamiento. Estos hallazgos indican que el L-PRP es un tratamiento adyuvante eficaz en pacientes con STC que requieran cirugía.



# *Índice*



## ÍNDICE

Índice de figuras .....	I
Índice de tablas .....	III
Índice de anexos .....	IV
Abreviaturas .....	V
<b>1. Introducción .....</b>	<b>1</b>
1.1 Síndrome del túnel del carpo .....	1
1.2 Anatomía del túnel del carpo .....	5
1.2.1 El túnel del carpo.....	5
1.2.2 El nervio mediano.....	8
1.2.3 Músculos inervados por el nervio mediano .....	10
1.2.4 Tendones .....	13
1.3 Biología de las plaquetas .....	14
1.4 Plasma Rico en Plaquetas .....	18
1.4.1 Breve introducción histórica al tratamiento con PRP y otros derivados plaquetarios .....	18
1.4.2 Definición, tipos y clasificación del PRP .....	21
1.4.2.1 Clasificaciones propuestas para el PRP .....	25
1.4.3 Aplicaciones clínicas del PRP en el sistema musculo-esquelético ..	32
1.4.3.1 Eficacia del PRP en el tratamiento conservador del STC.....	35
<b>2. Hipótesis principal .....</b>	<b>43</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>45</b>
3.1 Objetivo principal.....	45
3.2 Objetivos secundarios.....	45
<b>4. Material y Métodos .....</b>	<b>49</b>
4.1 Diseño del estudio.....	49
4.2 Sujetos objeto de estudio.....	49
4.2.1 Criterios de inclusión .....	50
4.2.2 Criterios de exclusión .....	50
4.3 Obtención del plasma y procedimiento quirúrgico .....	51
4.3.1 Obtención del plasma.....	51

4.3.2 Procedimiento quirúrgico.....	54
4.4 Variables de estudio e instrumentos de medida .....	59
4.4.1 Variable principal.....	59
4.4.2 Variables secundarias .....	59
4.4.2.1 Formulario de funcionalidad “Quick-DASH”.....	59
4.4.2.2 Cuestionario del túnel carpiano de Boston.....	60
4.4.2.3 Cuestionario clínico de dolor.....	61
4.4.2.4 Valoración de la cicatriz .....	62
4.4.2.5 Tiempo de baja laboral.....	62
4.4.3 Otras variables .....	62
4.5 Análisis estadístico.....	63
4.6 Aspectos éticos.....	65
<b>5. Resultados.....</b>	<b>69</b>
5.1 Descripción de la cohorte.....	69
5.2 Análisis del plaquetocrito .....	71
5.3 Análisis de las variables de interés .....	73
5.3.1 Análisis de las variables de interés dentro de cada uno de los grupos tras el tratamiento (comparación intra-grupo).....	75
5.3.2 Análisis de las variables de interés entre el grupo control (PPP) y experimental (L-PRP) antes y después del tratamiento (comparación inter-grupo).....	76
5.4 Estudio de correlación entre el plaquetocrito y los resultados obtenidos para cada una de las variables estudiadas.....	78
<b>6. Discusión.....</b>	<b>83</b>
6.1 Evidencias previas sobre el uso de PRP en el tratamiento del STC .....	84
6.2 Aspectos metodológicos del concentrado plaquetario: tipo, obtención y administración .....	89
6.3 Análisis hematológico de las muestras .....	94
6.4 Metodología y seguridad del procedimiento quirúrgico.....	96
6.5 Resultados obtenidos en las variables de estudio .....	97
6.6 Limitaciones del estudio y futuras líneas de investigación.....	110
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>117</b>



<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>121</b>
<b>9. Anexos .....</b>	<b>145</b>
9.1 Anexo 1. Producción científica fruto de esta tesis doctoral .....	146
9.2 Anexo 2. Relación de actividades realizadas dentro del programa de doctorado en Medicina Traslacional de CEINDO.....	155
9.3 Anexo 3. Informe del comité de bioética.....	163
9.4 Anexo 4. Registro del ensayo clínico en <i>clinicaltrials.gov</i> .....	164
9.5 Anexo 5. Cuestionario Quick-DASH.....	168
9.6 Anexo 6. Formulario del túnel carpiano de Boston.....	170
9.7 Anexo 7. Formulario de evaluación de la herida (escala Southampton) .....	173
9.8 Anexo 8. Historial clínico-laboral .....	174
9.9 Anexo 9. Consentimiento informado para la obtención de plasma rico en plaquetas.....	176
9.10 Anexo 10. Consentimiento informado para la liberación quirúrgica del túnel carpiano .....	178

**Índice de figuras**

Figura 1:	Corte transversal del túnel del carpo.....	5
Figura 2:	Huesos del carpo y de la mano.....	6
Figura 3:	Retináculo de los músculos flexores.....	7
Figura 4:	Origen del nervio mediano .....	8
Figura 5:	Inervación sensitiva del nervio mediano .....	9
Figura 6:	Visión anterior superficial y profunda de los músculos extrínsecos de la mano .....	10
Figura 7:	Visión anterior superficial de los músculos intrínsecos de la mano .....	13
Figura 8:	Microfotografías de plaquetas.....	14
Figura 9:	Componentes Kit GPS III Mini de Biomet Biologics .....	52
Figura 10:	Cilindro de separación de los componentes sanguíneos del kit GPSIII y centrifugadora Biomet.....	53
Figura 11:	Fracciones resultantes tras la centrifugación de la sangre.....	54
Figura 12:	Incisión quirúrgica .....	57
Figura 13:	Sutura quirúrgica y colocación del apósito adhesivo .....	58
Figura 14:	Escala de valoración del dolor de Wong-Baker .....	61
Figura 15:	Diagrama de flujo de los participantes en el estudio .....	70
Figura 16:	Cuantificación del plaquetocrito en las muestras sanguíneas de los pacientes .....	72
Figura 17:	Valores de fuerza prensil, interacción Grupo x Tiempo .....	74
Figura 18:	Puntuaciones en la escala de dolor de Wong-Baker, interacción Grupo x Tiempo .....	74
Figura 19:	Puntuaciones en el cuestionario Quick-DASH, interacción Grupo x Tiempo.....	74
Figura 20:	Puntuaciones en la subescala de severidad de síntomas del BCTQ, interacción Grupo x Tiempo .....	75
Figura 21:	Puntuaciones en la subescala de funcionalidad del BCTQ, interacción Grupo x Tiempo .....	75

Figura 22: Días de baja laboral de los pacientes tras la intervención quirúrgica.....	78
Figura 23: Gráficas de correlación entre la cantidad de plaquetas inyectadas (plaquetas/ $\mu$ L) y las variables post-tratamiento.....	79

**Índice de tablas**

Tabla 1:	Diseño experimental y metodología de los artículos publicados sobre el uso de PRP en el tratamiento del STC.....	38
Tabla 2:	Variables de estudio y resultados obtenidos en los artículos publicados sobre el uso de PRP en el tratamiento del STC.....	40
Tabla 3:	Características clínicas basales de los pacientes.....	71
Tabla 4:	Resultados de la comparación intra-grupo (PRE minus POST-6 semanas).....	76
Tabla 5:	Resultados de la comparación entre grupos (L-PRP minus Control) a las 6 semanas del tratamiento.....	77

**Índice de anexos**

Anexo 1: Producción científica fruto de esta tesis doctoral.....	145
Anexo 2: Relación de actividades realizadas dentro del programa de doctorado en Medicina Traslacional de CEINDO.....	154
Anexo 3: Registro del ensayo clínico en <i>clinicaltrials.gov</i> .....	162
Anexo 4: Informe del comité de bioética.....	163
Anexo 5: Cuestionario Quick-DASH.....	167
Anexo 6: Formulario del túnel carpiano de Boston.....	169
Anexo 7: Formulario de evaluación de la herida (escala Southampton).....	172
Anexo 8: Historial clínico-laboral.....	173
Anexo 9: Consentimiento informado para la obtención del plasma rico en plaquetas.....	175
Anexo 10: Consentimiento informado para la liberación quirúrgica del túnel carpiano.....	177

## **Abreviaturas**

**AAOS:** Asociación Americana de Cirugía Ortopédica, por sus siglas en inglés: *American Academy of Orthopaedic Surgeons*

**AC:** anticoagulante

**ACD-A:** ácido citrato dextrosa solución A

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**BCTQ:** cuestionario de túnel carpiano de Boston, por sus siglas en inglés: *Boston Questionnaire Carpal Tunnel Syndrome*

**BCTSQf:** subcuestionario de funcionalidad del miembro superior del BCTQ

**BCTSQs:** subcuestionario de la severidad de los síntomas de BCTQ

**bFGF:** factor de crecimiento fibroblástico básico, por sus siglas en inglés: *basic fibroblast growth factor*

**CMAP:** potencial de acción muscular compuesto, por sus siglas en inglés: *compound muscle action potential*

**CS:** citrato de sodio

**CSA:** área de sección transversal del nervio, por sus siglas en inglés: *cross-sectional area*

**DASH:** cuestionario de incapacidades del brazo, hombro y manos, por sus siglas en inglés: *disabilities of the arm shoulder and hand*

**DML:** latencia motora distal, por sus siglas en inglés: *distal motor latency*

**DSL:** latencia sensitiva distal, por sus siglas en inglés: *distal sensory latency*

**ECA:** ensayo controlado aleatorizado

**EGF:** factor de crecimiento epidérmico, por sus siglas en inglés: *epithelial growth factor*

**EMG:** electromiografía

**EVA:** escala visual analógica

**GPS:** Gravitational Platelet Separation System

**HGF:** factor de crecimiento hepático, por sus siglas en inglés: *hepatocyte growth factor*

**IC:** intervalo de confianza

**IGF:** factor de crecimiento parecido a la insulina, por sus siglas en inglés: *insulin-like growth factor*

**L-PRF:** plasma rico en plaquetas y leucocitos, con alta densidad de la red de fibrina

**L-PRP:** plasma rico en plaquetas y leucocitos, con baja densidad de la red de fibrina

**MNCV:** velocidad de conducción nerviosa motora, por sus siglas en inglés: *motor nerve conduction velocity*

**PA:** activador plaquetario, por sus siglas en inglés: *platelet activation*

**PDGF:** factor de crecimiento derivado de plaquetas, por sus siglas en inglés: *platelet derived growth factor*

**PDWHF:** factores de cicatrización de heridas derivados de las plaquetas, por sus siglas en inglés: *platelet-derived wound healing factor*

**p-f-t:** plaquetas-fibrinógeno-trombina

**PPP:** plasma pobre en plaquetas, por sus siglas en inglés: *platelet poor plasma*

**P-PRF:** plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos, con alta densidad de la red de fibrina

**P-PRP:** plasma rico en plaquetas y pobre en leucocitos, con baja densidad de la red de fibrina (también denominado plasma rico en plaquetas puro)

**PROM:** resultados reportados por el paciente, por sus siglas en inglés: *patient reported outcome measure*

**PRP:** plasma rico en plaquetas, por sus siglas en inglés: *platelet rich plasma*

**Quick-DASH:** versión abreviada del cuestionario DASH

**Red-PRP:** plasma rico en plaquetas y eritrocitos, y pobre en fibrina

**Red-L-PRP:** plasma rico en plaquetas, leucocitos y eritrocitos, y pobre en fibrina

**Red-PRF:** plasma rico en plaquetas y eritrocitos, y rico en fibrina

**Red-L-PRF:** plasma rico en plaquetas, leucocitos y eritrocitos, y rico en fibrina

**SNAP:** potencial de acción nervioso sensitivo, por sus siglas en inglés: *sensory nerve action potential*

**SNCV:** velocidad de conducción nerviosa sensitiva, por sus siglas en inglés: *sensory nerve conduction velocity*

**SPL:** latencia sensitiva al pico, por sus siglas en inglés: *sensory peak latency*

**STC:** síndrome del túnel del carpo

**TC:** túnel carpiano o del carpo

**TGFβ:** factor de crecimiento transformador, por sus siglas en inglés: *transforming growth factor-beta*

**VEGF:** factor de crecimiento vascular endotelial, por sus siglas en inglés: *vascular endothelial growth factor*





# *Introducción*



## **1. Introducción**

### **1.1 Síndrome del túnel del carpo**

El síndrome del túnel carpiano (STC) fue descrito inicialmente por Paget en 1854 (Paget, 1860). Desde entonces es una patología reconocida y estudiada extensamente en la literatura médica, siendo una de las patologías incapacitantes más frecuentes. De hecho, el STC es la forma más conocida de neuropatía del nervio mediano y representa el 90% de todas las neuropatías, afectando al 4 – 5 % de la población, especialmente en las edades desde 40 a 60 años. Un estudio realizado en Estados Unidos mostró una prevalencia entre el 3,1% y el 6,7% en un grupo de 27.157 trabajadores (Luckhaupt et al., 2013), siendo además mayor entre mujeres (9,2%) que entre hombres (6%) (Aboonq, 2015).

El STC es el resultado de una compresión, usualmente crónica, del nervio mediano dentro del túnel carpiano (TC), lo que compromete la microcirculación neural y causa hipoxia, alterando la función sensitiva y motora del nervio. En el estadio inicial, el paciente sólo tiene dolor y disestesias nocturnas, posiblemente debidas a una estasis vascular originada por el reposo muscular, que origina un aumento de presión en el túnel, y a la tendencia natural a la postura de flexión de las muñecas durante el sueño; basta con movilizar el miembro superior para aliviar los síntomas. Posteriormente, en una fase intermedia, los síntomas son casi constantes debido a un aumento de presión continuada en el túnel, produciéndose un engrosamiento del tejido perineural y un daño en la mielina objetivable en los estudios electrofisiológicos. En la fase avanzada no sólo existen síntomas por irritación nerviosa (disestesias, hiperalgesia, dolor continuo) sino también deficitarios, primero sensitivos y luego motores. La capacidad de recuperación del nervio es inversamente proporcional al tiempo y severidad del daño. Incluso meses después de realizar una liberación quirúrgica, los síntomas persisten y en los casos más severos, se hacen permanentes (Padua et al., 2016).

A pesar de que en la mayoría de los casos se dice que el STC es idiopático, se reconoce una serie de factores asociados o predisponentes. Así, un estudio epidemiológico sugiere la asociación de obesidad, diabetes, uso de instrumentos vibratorios, mala salud mental y estrés psicosocial laboral, con la presencia de STC confirmada por electromiografía (Coggon et al., 2013). Por otra parte, en el estudio de Luckhaupt *et al.*, el 67,1% de los casos detectados fueron atribuidos por los médicos al trabajo que realizaban los pacientes (Luckhaupt et al., 2013). Se ha descrito también un STC dinámico relacionado con actividades repetitivas de flexión y extensión de muñeca. De hecho, se ha visto una tendencia a una prevalencia mayor cuando se trabaja con ordenador más de 20 horas a la semana (Aboonq, 2015). La Academia Americana de Cirugía Ortopédica (AAOS por sus siglas en inglés) establece que un aumento del índice de masa corporal, así como actividades repetitivas de mano y muñeca, se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar STC (Ono et al., 2011).

Otras patologías que se asocian al STC incluyen: enfermedades reumáticas, polineuropatías, artrosis de la muñeca, hipotiroidismo, tumoraciones localizadas en el interior del túnel carpiano (como lipomas o gangliones), así como causas traumáticas definidas como fracturas de muñeca, quemaduras, inyecciones accidentales a alta presión o hemorragias (Chammas et al., 2014).

El diagnóstico de STC se sospecha cuando el paciente comienza a presentar disestesias, dolor e incomodidad en los tres dedos radiales de la mano. Debido a que el comienzo suele ser progresivo, el paciente relata síntomas nocturnos persistentes y progresivos. Las maniobras exploratorias que producen compresión en el túnel carpiano son positivas. De hecho, la prueba de Tinel (percusión en el túnel carpiano) produce parestesia en la mano. El estudio electrofisiológico suele revelar una alteración de la conducción del nervio mediano con grado variable de severidad (Barcenilla et al., 2012).

El tratamiento inicial del STC consiste en medidas conservadoras encaminadas a reducir la presión en el túnel carpiano y desinflamar el nervio mediano. Han demostrado su eficacia la infiltración local con corticoides, su uso

oral, y el uso a tiempo completo de las férulas de inmovilización, así como la aplicación de ultrasonido sobre la zona inflamada. Indiscutiblemente juega un papel fundamental el modificar las actividades y el exceso de trabajo manual, así como mejorar la ergonomía con la que se desarrolla (Piazzini et al., 2007).

El tratamiento quirúrgico queda reservado para casos clínicamente persistentes a pesar del tratamiento conservador o para aquellos pacientes que optan inicialmente por la cirugía (Ono et al., 2010).

El tratamiento quirúrgico consiste en seccionar el ligamento transversal del carpo (retináculo flexor) para disminuir la presión dentro del túnel. Existen tres tipos de intervención para conseguir el mismo fin: la técnica endoscópica, la abierta y la “mini”. La técnica abierta implica una incisión y exposición de unos cinco centímetros para permitir una amplia visión de los elementos del túnel cuando es necesaria una sinovectomía o la resección de una tumoración. Las técnicas “mini” y endoscópica se diferencian en la magnitud de la herida y en el tipo de visión: la técnica “mini” ofrece una visión directa mediante una incisión de tres centímetros que no sobrepasa el pliegue de flexión de la muñeca (Sayegh & Strauch, 2015), mientras que en la endoscópica se realiza una o dos pequeñas incisiones distales o proximales al túnel del carpo por donde se introduce una cámara, accediendo así a la superficie inferior del ligamento trasverso del carpo, preservando la piel y tejido celular subcutáneo (Vasiliadis et al., 2014).

No existe ningún estudio comparativo que demuestre la superioridad de una técnica sobre otra. Las complicaciones más habituales, que pueden retrasar la evolución postoperatoria, son: la inflamación de la herida quirúrgica, el dolor profundo de la mano (*pillar pain*) acompañado de falta de fuerza, y la persistencia de alteración en la función del nervio mediano (Macfarlane et al., 2014).

Los defensores de la técnica endoscópica argumentan que conlleva una menor agresión quirúrgica y mayor rapidez en la incorporación del paciente a sus actividades cotidianas. Sin embargo, en un meta-análisis realizado por Zuo y colaboradores se encontró que la técnica endoscópica aumentó el riesgo de

lesión nerviosa reversible en comparación con la técnica “mini”, mientras que no se encontraron diferencias entre las dos técnicas con respecto al tiempo quirúrgico, las complicaciones globales de la cirugía y la funcionalidad de la mano a los tres meses de la intervención (Zuo et al., 2015). Otro estudio sugiere que el alivio de los síntomas y el resultado clínico medido por el cuestionario del túnel carpiano de Boston (BCTQ por sus siglas en inglés) y los índices de estado funcional no fueron distintos comparando la técnica endoscópica y la “mini”, si bien la técnica endoscópica mejoró la fuerza de presión y pinza de la mano en fases precoces (Sayegh & Strauch, 2015). Un estudio prospectivo aleatorizado, realizado por Kang et al. en el que comparaban la técnica endoscópica y la “mini” en pacientes intervenidos por STC bilateral, no mostró diferencias funcionales entre las dos técnicas. Sin embargo, según este estudio había más pacientes que preferían la técnica endoscópica a la “mini”, siendo la causa principal de esta elección la cicatriz dolorosa y el dolor profundo de la mano (*pillar pain*) (Kang et al., 2013).

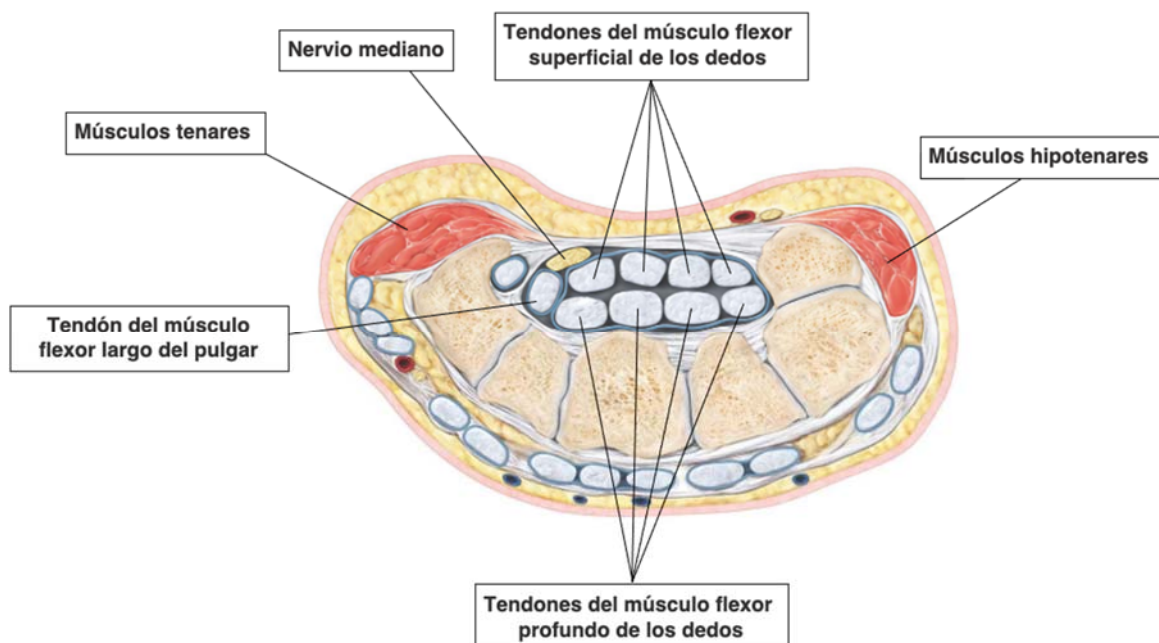
Respecto al postoperatorio, los dedos se pueden mover en el postoperatorio inmediato y se retiran los puntos a partir de los quince días postquirúrgicos. Aquellos pacientes que tienen que realizar actividades que requieren fuerza, las introducen a partir de la tercera semana, realizándolas completamente a partir de la sexta u octava semana (Chammas et al., 2014). Algunos autores opinan que para mejorar el dolor profundo y la cicatrización del retináculo flexor, es beneficioso mantener la inmovilización de la mano mediante un vendaje hasta la segunda o tercera semana postoperatoria (Seradge & Seradge, 1989).

En resumen, el STC es una patología frecuente en población adulta y trabajadora. Su curso progresivo conlleva una alteración sensitiva, motora y trófica de la mano. Si bien existen diversas modalidades de tratamiento médico conservador, el tratamiento quirúrgico es el más recomendado por sus beneficios a largo plazo, siendo las molestias de la herida quirúrgica, el dolor profundo y la falta de fuerza, los factores que influyen en la recuperación (Ono et al., 2011).

## **1.2 Anatomía del túnel del carpo**

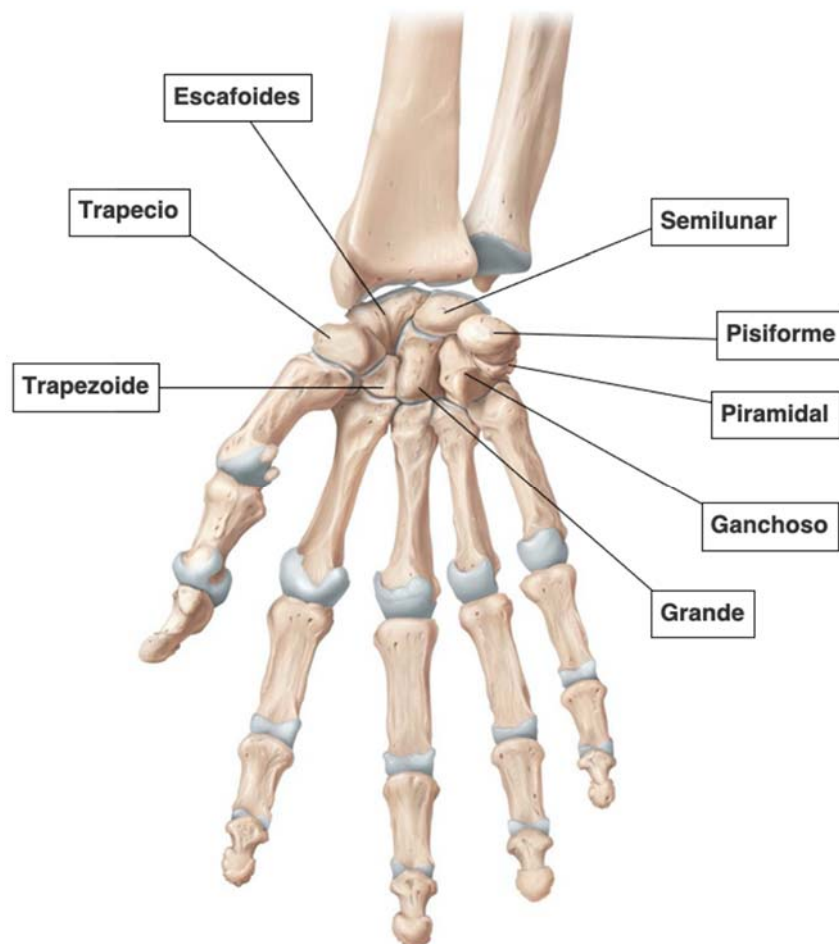
### **1.2.1 El túnel del carpo**

El TC es un desfiladero compuesto por los huesos del carpo en su base y sus lados, y el ligamento transverso del carpo en su zona más superficial o techo. Por el túnel carpiano pasan los tendones flexores de los dedos rodeados de su membrana sinovial, y el nervio mediano (Figura 1). El nervio proporciona ramas sensitivas cutáneas a la eminencia tenar, la palma de la mano y las zonas palmares de los dedos pulgar, segundo, tercero y cara radial del cuarto. La rama recurrente motora inerva la musculatura intrínseca tenar (Aboonq, 2015) (Chammas, Boretto, Burmann, Ramos, dos Santos Neto, et al., 2014). Este desfiladero anatómico es inextensible, por lo que constituye un punto muy susceptible de compresión de los elementos que lo atraviesan: el nervio mediano y los ocho tendones flexores de los dedos.



**Figura 1: Corte transversal del túnel del carpo.** Adaptada de Tortora y Derrickson, 2018 (Tortora & Derrickson, 2018).

El carpo está formado por ocho huesos que se ordenan en dos filas: una fila proximal y una fila distal. Los huesos de la fila proximal del carpo están compuestos por el hueso escafoides, semilunar, piramidal y pisiforme, siendo el semilunar, piramidal y pisiforme los que se articulan con el extremo distal del radio. El hueso escafoides es, debido a su posición en la profundidad de la tabaquera anatómica, el hueso más susceptible a fracturarse. Los huesos de la fila distal del carpo se articulan con los huesos de la fila proximal y con los huesos metacarpianos. Los huesos que forman parte de la fila distal son el trapecio, trapezoide, grande y ganchoso (Hansen, 2020) (Figura 2).



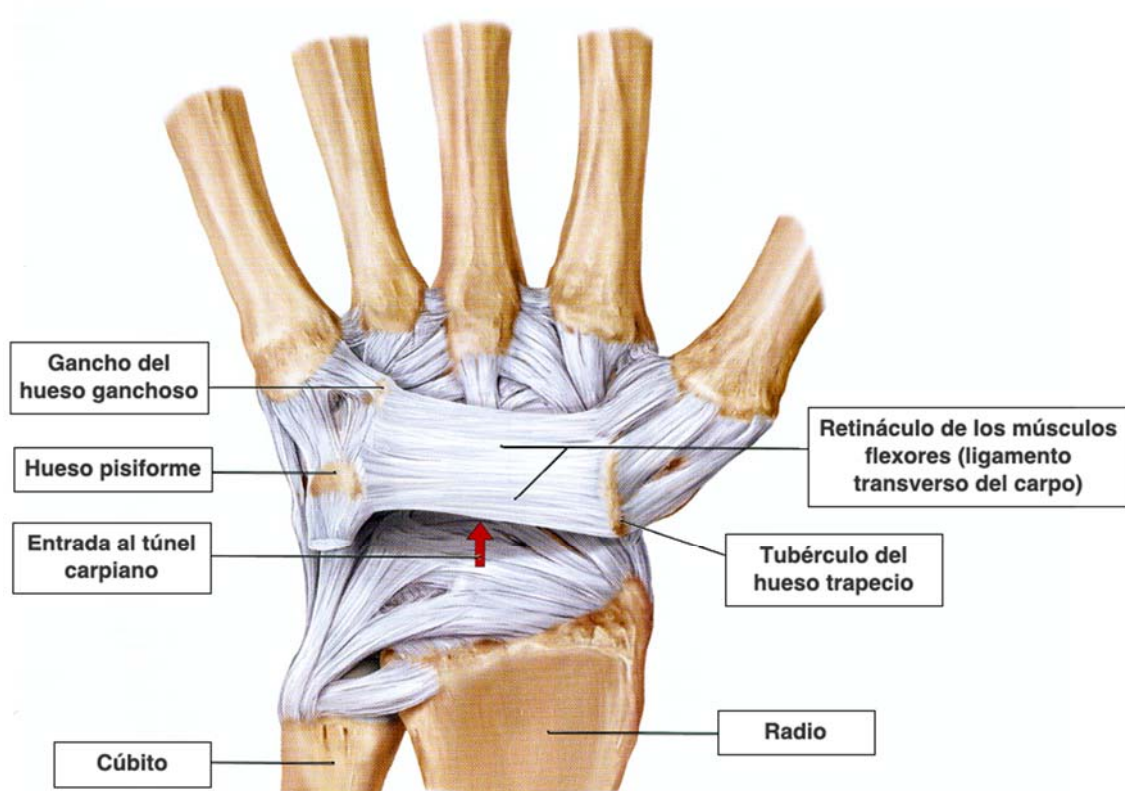
**Figura 2: Huesos del carpo y de la mano.** Adaptada de Tortora y Derrickson, 2018 (Tortora & Derrickson, 2018).

En términos clínicos y biomecánicos, los huesos del carpo están estructurados en tres columnas longitudinales: una columna escafoidea radial



compuesta por el hueso escafoides, trapecio y trapezoide; una columna semilunar central que la forman parte el hueso semilunar y grande, y una columna piramidal cubital que incluye el hueso piramidal y ganchoso. El hueso pisiforme, al estar incrustado en el tendón del músculo flexor cubital del carpo, se considera funcionalmente un sesamoideo (Schünke et al., 2015).

Las articulaciones entre los huesos del carpo tienen poca movilidad. Estas articulaciones unen los huesos formando un arco de forma que la parte convexa se sitúa en la cara dorsal mientras que la cóncava en la cara palmar, formando la base del TC. Debajo de la piel, en la cara palmar de la mano, se puede palpar dos eminencias: en el lado radial la formada por la protuberancia ósea del trapecio y escafoides; por el lado cubital el gancho del ganchoso y hueso pisiforme. Entre ambas eminencias se extiende el retináculo flexor (ligamento transverso del carpo), delimitando el techo del TC (Schünke et al., 2015) (Figura 3).



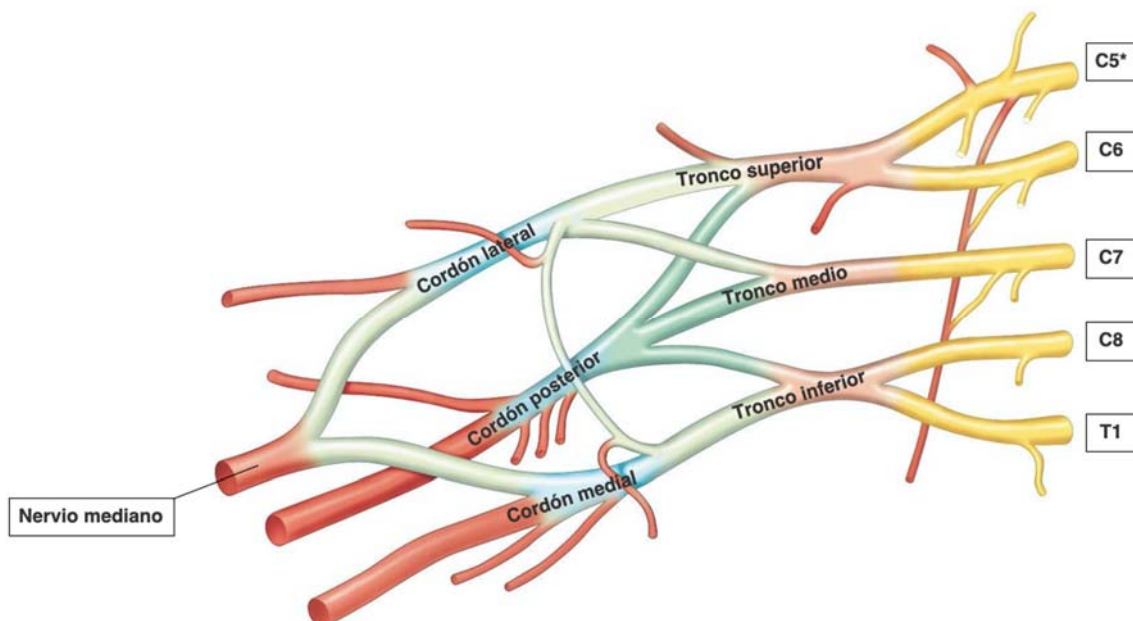
**Figura 3: Retináculo de los músculos flexores.** Adaptada de Tortora y Derrickson, 2018 (Tortora & Derrickson, 2018).

El diámetro del TC no es uniforme en todo su recorrido, siendo más estrecho en la parte distal que en la proximal. En un corte transversal medial del TC, la superficie total es de aproximadamente 1,6-1,7 cm<sup>2</sup> (Schünke et al., 2015).

Por el TC discurren varias estructuras: cuatro tendones del flexor superficial de los dedos, cuatro tendones del flexor profundo de los dedos, el tendón del flexor largo del pulgar y el nervio mediano (Hansen, 2020). Debido a las pequeñas dimensiones del túnel y a la cantidad de estructuras que lo atraviesan, cualquier pequeño estrechamiento afecta a dichas estructuras produciendo lo que se conoce como STC.

### 1.2.2 El nervio mediano

El nervio mediano se origina en el plexo braquial, formando parte de los nervios de la porción infra clavicular denominados ramos largos dado que se extiende a lo largo del brazo desde el fascículo lateral y medial (C5-T1), innervando la mayoría de los músculos del antebrazo y algunos de la mano (Schünke et al., 2015) (Figura 4).

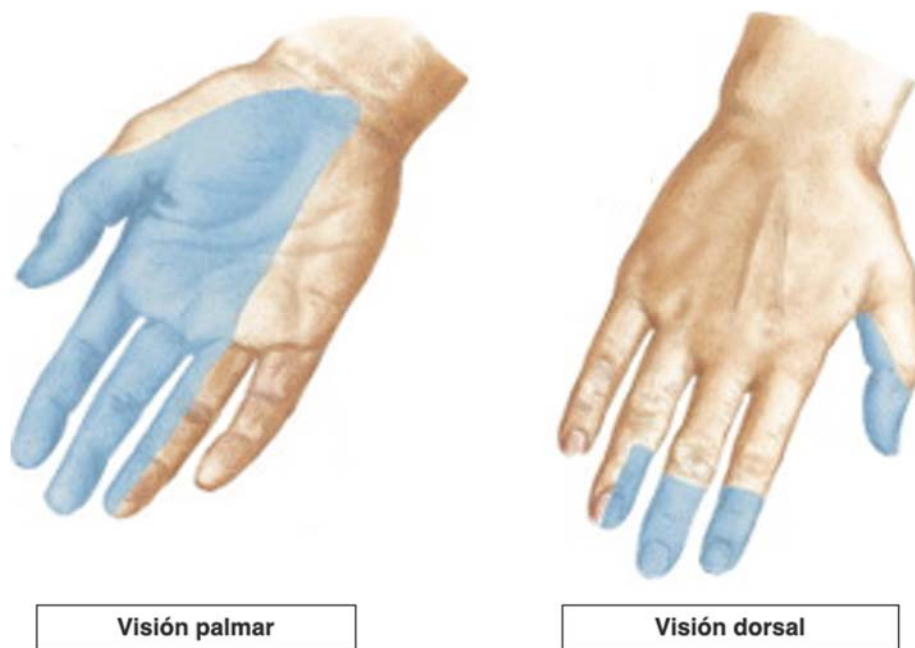


**Figura 4: Origen del nervio mediano.** \*Contribución inconstante. Adaptada de Tortora y Derrickson, 2018 (Tortora & Derrickson, 2018).

## **Introducción**

Tras unirse la raíz medial del nervio mediano procedente del fascículo medial con su raíz lateral que se origina en el fascículo lateral, el nervio mediano junto con la arteria braquial se extiende desde la cavidad axilar hasta el pliegue del codo. A partir del pliegue del codo, los ramos motores del nervio mediano inervan todos los músculos del compartimento anterior del antebrazo, excepto el flexor cubital del carpo y la porción medial del flexor profundo de los dedos que son inervados por el nervio cubital. También inerva los músculos tenares (abductor corto del pulgar, oponente del pulgar, fascículo superficial del flexor corto del pulgar) y los músculos lumbricales I y II (Hansen, 2020).

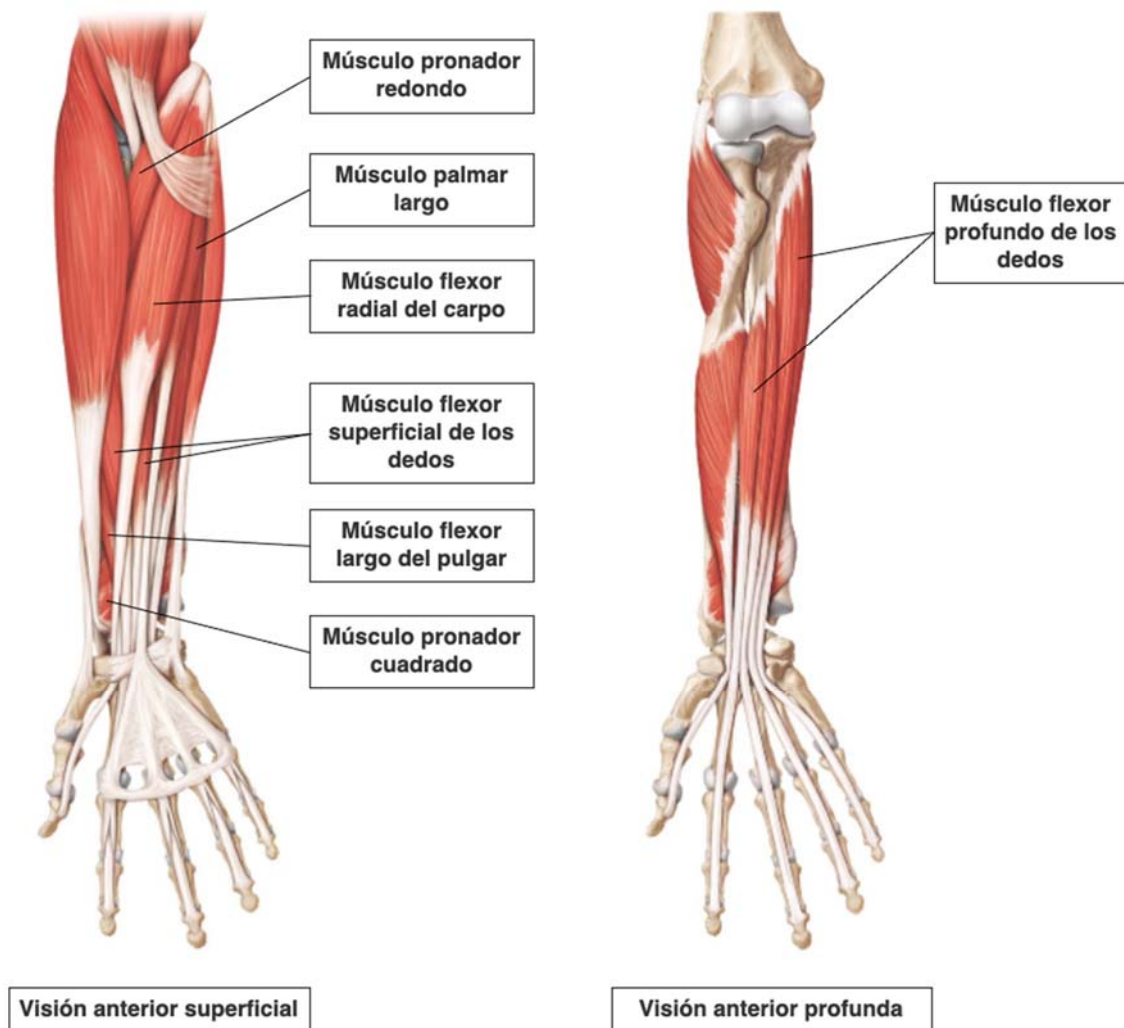
La inervación sensitiva pura del nervio mediano se extiende por la cara palmar de los dedos I-III, por la cara dorsal de la región de las falanges distal y media de los dedos II y III, y la mitad posteroradial del dedo IV (Llusá et al., 2004) (Figura 5).



**Figura 5: Inervación sensitiva del nervio mediano.** Adaptada de Hansen, 2020 (Hansen, 2020).

### **1.2.3 Músculos inervados por el nervio mediano**

El nervio mediano inerva diversos músculos del compartimento anterior del antebrazo (músculos extrínsecos de la mano), cuyos tendones pasan por el túnel del carpo, proporcionando los movimientos más significativos de fuerza y sujeción de objetos (agarrar, pinzar y señalar). Por el contrario, los músculos intrínsecos de la mano inervados por el nervio mediano son los que desarrollan los movimientos de precisión fina como escribir a mano, a máquina o tocar un instrumento (Hansen, 2020).



**Figura 6: Visión anterior superficial y profunda de los músculos extrínsecos de la mano inervados por el nervio mediano.** Adaptada de Tortora y Derrickson, 2018 (Tortora & Derrickson, 2018).

Los músculos extrínsecos de la mano inervados por el nervio mediano que forman parte de los músculos del compartimento anterior del antebrazo son (Llusá et al., 2004; Schünke et al., 2015) (Figura 6):

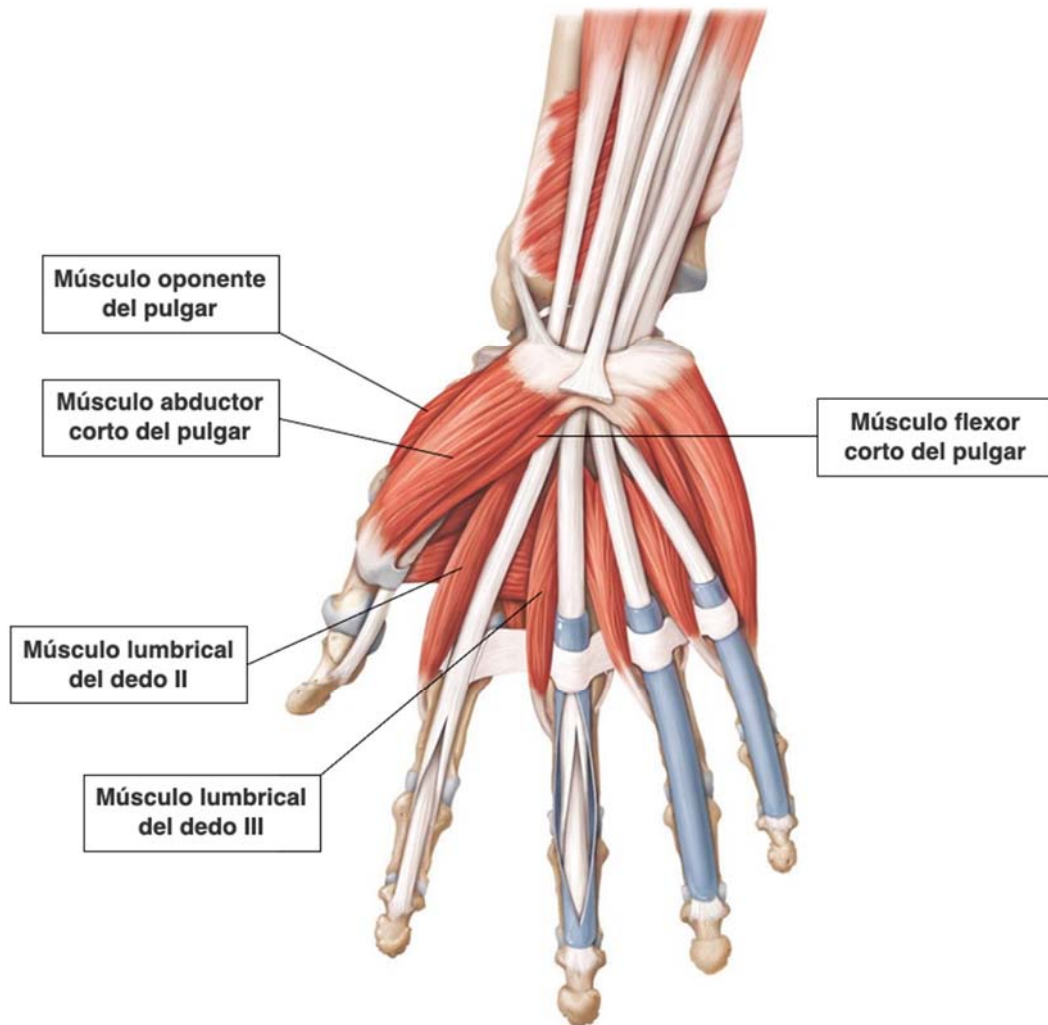
- Músculo pronador redondo, se inserta en la cara lateral del radio, originándose en el epicóndilo medial del húmero y la apófisis coronoides del cúbito. El pronador redondo tiene dos funciones, de pronación del antebrazo y de flexión del codo.
- Músculo flexor superficial de los dedos, se inserta a los lados de las falanges medias de los dedos II-V y se origina en el epicóndilo medial del húmero, apófisis coronoides del cúbito y cabeza radial. Su función es de flexión de la falange media sobre la proximal de los dedos II-V, de la articulación metacarpo falángica y de la muñeca. La función de flexión que ejerce sobre el codo es muy débil.
- Músculo flexor profundo de los dedos, se inserta en la cara palmar de las falanges distales de los dedos II-V, originándose en la cara y borde anterior del cúbito y membrana interósea del antebrazo. El nervio mediano inerva parcialmente este músculo, inerva la porción radial y los dedos II y III, el resto es inervado por el nervio cubital. Unido a que realiza la misma función que el flexor superficial de los dedos, debido a su inserción, tiene la capacidad de flexionar la falange distal sobre la falange media.
- Músculo flexor radial del carpo, tiene su inserción en la base volar del metacarpiano II y se origina en el epicóndilo medial del húmero. Realiza funciones de flexión y abducción radial del carpo, y sobre el codo pronación y ligera flexión.
- Músculo palmar largo, en su parte más distal adquiere una forma de abanico para insertarse en el retináculo flexor y vértice de la aponeurosis palmar. Se origina en el epicóndilo medial del húmero. Su función principal consiste en la flexión palmar y tensar la aponeurosis palmar.
- Músculo flexor largo del pulgar, se inserta en la cara palmar de la falange distal del pulgar. Se origina en la cara anterior del radio y parte externa de la membrana interósea. Su función consiste fundamentalmente en

flexionar las falanges del pulgar, aunque también participa en la flexión de la muñeca.

- Músculo pronador cuadrado, se inserta en la cara y borde anterior del radio. Su origen se encuentra en la cara anterior del cubito. Su función es la pronación del antebrazo.

Los músculos intrínsecos de la mano inervados por el nervio mediano son (Llusá et al., 2004; Schünke et al., 2015) (Figura 7):

- Músculo abductor corto del pulgar: se origina en el hueso escafoides y retináculo flexor, insertándose en la base de la falange proximal del pulgar. Se encarga de abducir el pulgar.
- Músculo flexor corto del pulgar: tiene dos fascículos, la cabeza superficial que se origina en el retináculo flexor y la cabeza profunda que procede de los huesos grande y trapecio. El fascículo inervado por el nervio mediano es la cabeza superficial, la cabeza profunda está inervada por el nervio cubital. Este músculo se inserta en la base de la falange proximal del pulgar. Flexiona la articulación metacarpo falángica y extiende la interfalángica del pulgar. Colabora en la oposición.
- Músculo oponente del pulgar: se origina en el retináculo flexor y en la cresta del hueso trapecio y se inserta en el I metacarpiano. Produce la oposición del pulgar.
- Músculos lumbricales de los dedos II y III: se originan en la cara radial de los tendones del músculo flexor profundo de los dedos, insertándose estos dos músculos en la aponeurosis dorsal de los dedos II y III, respectivamente. Su función consiste en flexionar las articulaciones metacarpo falángicas y extender las articulaciones interfalángicas proximales y distales.



**Figura 7: Visión anterior superficial de los músculos intrínsecos de la mano inervados por el nervio mediano.** Adaptada de Tortora y Derrickson, 2018 (Tortora & Derrickson, 2018).

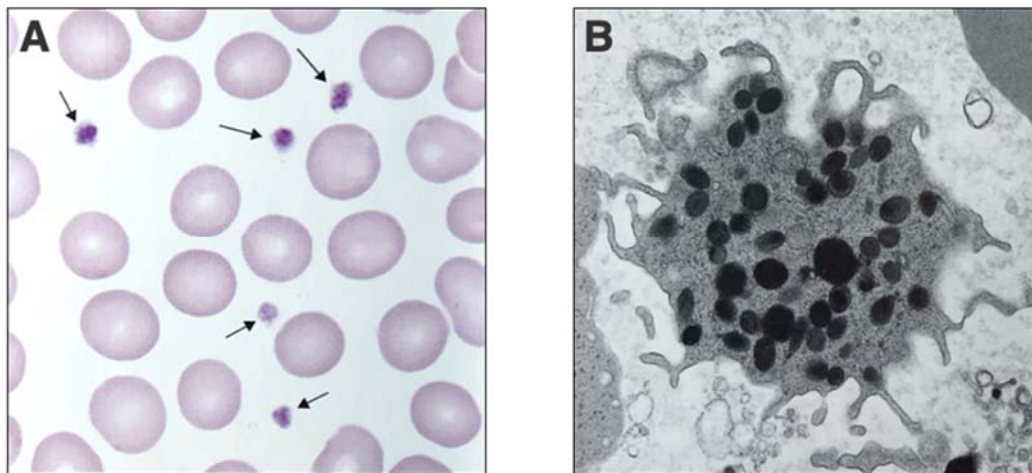
#### **1.2.4 Tendones**

Por el conducto carpiano pasan los tendones de parte de los músculos del compartimento anterior del antebrazo: flexor largo del pulgar, flexor radial del carpo y del flexor superficial y profundo de los dedos. Los tendones de los músculos flexor superficial y profundo de los dedos, se dividen en cuatro tendones a su paso por el TC, correspondiendo cada tendón a los dedos II-V. Cada tendón está protegido por su respectiva vaina tendinosa, permitiendo que los tendones se deslicen cuando los músculos se contraen y relajan (Hansen, 2020).

El tendón del músculo flexor radial del carpo no se encuentra dentro del TC sino que tiene un canal propio que se sitúa en la parte lateral del retináculo flexor. Este músculo posee una vaina tendinosa que lo recubre y protege de las fricciones (Hansen, 2020).

### **1.3 Biología de las plaquetas**

La fragmentación del citoplasma de los megacariocitos da como resultado a los elementos formes de la sangre llamados plaquetas o trombocitos. Cada megacariocito produce entre 2.000 y 3.000 plaquetas. El número de plaquetas en sangre oscila entre 200.000 a 400.000 plaquetas/ $\mu$ L (no existiendo diferencias entre sexos) y su vida media se sitúa entre los 8-12 días (Córdova, 2003) (Figura 8).



**Figura 8: Microfotografías de plaquetas.** (A) Imagen de frotis sanguíneo donde se señalan las plaquetas. (B) Microfotografía electrónica de una plaqueta (x28.750). Adaptada de Rodak y Carr, 2009 (Rodak & Carr, 2017).

Las plaquetas son células anucleadas que circulan libremente por el plasma, cuyos componentes más importantes a vista de microscopía electrónica son: (1) glicocáliz o cubierta plaquetaria (es la parte más superficial compuesta por las glicoproteínas plaquetarias), (2) proteínas absorbidas del plasma



(albúmina y fibrinógeno) y (3) diferentes mucopolisacáridos. El glicocáliz contiene una carga negativa electrostática proporcionada por la presencia de ácido siálico. Esta carga negativa evita que las plaquetas tengan una relación no deseada con su entorno (Alfaro et al., 2010).

Las funciones principales de las glicoproteínas presentes en la cubierta plaquetaria a nivel de la superficie celular son de adhesión y activación de las plaquetas. Algunas de estas glicoproteínas plaquetarias realizan funciones a nivel intracelular debido a su localización. Entre las glicoproteínas plaquetarias más significativas se encuentran (Bermejo, 2017):

- El complejo Ib-IX-V, el cual gracias a su interacción con el factor von Willebrand y la trombina tiene un papel muy importante en la etapa de la adhesión plaquetaria, facilitando la unión de la superficie plaquetaria al subendotelio.
- La glicoproteína VI es el receptor más significativo de colágeno, por lo que tiene un cometido significativo en la activación y agregación plaquetaria estimulada por el colágeno.
- El complejo IIb-IIIa cuya función principal es unir el fibrinógeno al factor von Willebrand. Este complejo se encuentra presente en los gránulos  $\alpha$ , facilitando la incorporación y almacenaje de fibrinógeno plasmático en estos gránulos.
- La glicoproteína IV participa en la adhesión y agregación plaquetaria, al ligarse al colágeno tipo II y trombospondina.

Otros componentes de las plaquetas son la membrana plasmática, el citoesqueleto y los organelos. La membrana plasmática de las plaquetas está formada por una bicapa de fosfolípidos que contiene además colesterol, glucolípidos y glicoproteínas plaquetarias. El sistema de membranas de las plaquetas está originado por las invaginaciones de la propia membrana plaquetaria. Este sistema está a su vez formado por dos sistemas: el sistema canicular abierto y el sistema tubular denso. El sistema canicular abierto, dada su localización cerca de los organelos, es el que facilita la emisión de su

contenido al exterior. El sistema tubular denso está formado por canales cerrados que contienen calcio ionizado que se libera como consecuencia de la activación de las plaquetas. Por su parte, el citoesqueleto proporciona la forma discoide característica de la plaqueta, forma que modifica tras la activación de la plaqueta (Alfaro et al., 2010).

Respecto a los organelos, se diferencian morfológicamente en: gránulos  $\alpha$ , gránulos densos (o gránulos  $\delta$ ) y gránulos lisosomales (o gránulos  $\lambda$ ) (Coppinger & Maguire, 2007).

Respecto a los gránulos  $\alpha$ , son los más abundantes dentro de las plaquetas y poseen gran cantidad de proteínas y factores de crecimiento. Entre las proteínas destacan las proteínas específicas de las plaquetas, las proteínas endocitadas, glicoproteínas, moléculas de adhesión etc.; que poseen propiedades como potenciar la agregación plaquetaria, participar en la activación de neutrófilos y regular la actividad hemostática (Coppinger & Maguire, 2007). Otras moléculas contenidas en los gránulos  $\alpha$  y liberadas por las plaquetas son los factores de crecimiento. Entre los factores de crecimiento se incluyen: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento parecido a la insulina o *insulin-like* (IGF-1), el factor de crecimiento transformador (TGF $\beta$ -I), el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento hepático (HGF), el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), la osteocalcina, la osteonectina, el fibrinógeno, la fibronectina y la trombospondina-1, entre otros. Estos factores de crecimiento son capaces de modular la reparación de muchos tejidos a través de interacciones con grupos celulares específicos, ya que intervienen en procesos celulares como la angiogénesis, el aumento del anabolismo, el control de la inflamación, la coagulación, la diferenciación y la proliferación celular (Salamanna et al., 2015).

A continuación, se detallan algunas de las funciones de los factores de crecimiento más relevantes (Beca et al., 2007; Rodríguez Flores et al., 2012):

- El factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF) promueve indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos mediante un mecanismo de quimiotaxis. También es activador de macrófagos de células mesenquimales, facilita la formación de colágeno tipo I, y promueve la proliferación de las células adiposas y de los fibroblastos dérmicos.
- El factor de crecimiento de transformación-beta (TGF- $\beta$ ) favorece la quimiotaxis, participa en la proliferación y diferenciación de las células mesenquimales, potencia la proliferación de adipocitos y fibroblastos dérmicos humanos, fomenta la angiogénesis, e inhibe la formación de osteoclastos y la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores.
- El factor de crecimiento fibroblástico (FGF) estimula y coordina la mitogénesis de células mesenquimales como fibroblastos, osteoblastos, células musculares lisas y mioblastos esqueléticos; inhibe la formación de osteoclastos; favorece la proliferación de los fibroblastos y propicia la secreción de fibronectina por estos; y fomenta la angiogénesis por acción quimiotáctica sobre las células endoteliales.
- El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) estimula la proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento; favorece la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo I por los osteoblastos; y ejerce como agente quimiotáctico sobre células endoteliales.
- El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) propicia la quimiotaxis y proliferación de las células endoteliales y genera una hiperpermeabilidad de los vasos sanguíneos. También es mitógeno, proapoptótico, y promotor de la quimiotaxis y la diferenciación de las células epiteliales, renales, gliales y fibroblastos.
- El factor de crecimiento epidérmico (EGF) posee efectos mitogénicos y quimiotácticos en fibroblastos y células epiteliales, y provoca la migración celular. Los fibroblastos, los protoblastos y precondrocitos expresan un alto número de receptores para EGF. Además, también favorece la formación de tejido de granulación.

Respecto a los gránulos densos (gránulos  $\delta$ ), parece que su presencia en las plaquetas es menor que la de los gránulos  $\alpha$ . Además, son orgánulos que no contienen proteínas, sino que contienen calcio y compuestos de bajo peso molecular que juegan un papel importante en la vasoconstricción y agregación plaquetaria. Los gránulos lisosomales (gránulos  $\lambda$ ) poseen enzimas lisosomales como glucosidasas, hidrolasas ácidas y proteínas catiónicas, y se cree que alguna de ellas puede tener un papel en el sistema inmune ([Coppinger & Maguire, 2007](#)).

## **1.4 Plasma Rico en Plaquetas**

### **1.4.1 Breve introducción histórica al tratamiento con PRP y otros derivados plaquetarios**

El plasma rico en plaquetas (PRP) es una muestra de sangre autóloga con una concentración de plaquetas mayor que la normal, se trata pues de un concentrado plaquetario. El PRP ha sido ampliamente utilizado de forma hospitalaria para acelerar los procesos reparativos en virtud de la función plaquetaria a través de la formación de coágulos y liberación de factores de crecimiento que estimulan dichos procesos a nivel celular. La finalidad de obtener PRP es disponer de una alta concentración de los factores señalizadores y de crecimiento que contienen las plaquetas y son liberados por su activación. Al menos en teoría, los factores plaquetarios tendrían un efecto estimulante de la reparación tisular, incluso se ha llegado a sugerir un efecto antiinflamatorio y antibacteriano. Por tanto, con el uso del PRP se pretende regenerar el tejido de tal forma que mantenga sus propiedades originales sin riesgo de rechazo al tratarse de un producto autólogo ([Jain & Gulati, 2016](#)).

Siguiendo la línea cronológica descrita por Agrawal ([Agrawal, 2017](#)) en referencia a la evolución del término y a los cambios en la composición del PRP, se observa que por primera vez el término fue utilizado en 1954 por Kingsley ([Kingsley, 1954](#)), al denominar así a los concentrados plaquetarios destinados a

los experimentos de coagulación de la sangre, usándose todavía en la actualidad en el estudio de trasfusiones de la sangre.

En un estudio realizado por Matras ([Matras, 1970](#)) con modelo de ratas, se introdujo el pegamento de fibrina (elaborado polimerizando fibrinógeno con trombina y calcio) para mejorar la cicatrización de las heridas cutáneas. Sin embargo y debido a la baja concentración de fibrinógeno en el plasma del donante, se pudo observar que las propiedades adhesivas del pegamento de fibrina no eran excelentes.

En los años posteriores se realizaron abundantes investigaciones que propusieron reforzar el pegamento de fibrina para intensificar su efecto hemostático y adhesivo, apareciendo un nuevo concepto: “plaquetas-fibrinógeno-trombina” (p-f-t). La finalidad de p-f-t, también denominado mezcla de plaquetas fibrinógeno de trombina, plaquetas de gelatina o espuma de gel, no se limitaba únicamente a intensificar el efecto del pegamento de fibrina, sino también a potenciar sus propiedades curativas gracias a la aportación extra de plaquetas.

En 1978, Rosenthal y colaboradores evidenciaron las propiedades adhesivas de la mezcla autóloga p-f-t en queratoplastias penetrantes realizada a conejos albinos de Nueva Zelanda, comprobando que la mezcla p-f-t era lo suficientemente competente para fijar el 100% de los injertos en las primeras 48 horas ([Rosenthal et al., 1978](#)). Desde entonces, el uso de plaquetas en gel de fibrina se ha demostrado útil en variedad de aplicaciones clínicas, destacando los magníficos resultados en el campo de la oftalmología, cirugía general y neurología.

Knighton y colaboradores demostraron, en un estudio *in vivo* realizado con córneas de conejos, que las plaquetas activadas con trombina estimulaban la angiogénesis y aumentaban la síntesis de colágeno gracias a la liberación de factores de crecimiento ([Knighton et al., 1982](#)).

Más adelante, en 1986, este mismo autor junto a nuevos colaboradores publicaron el primer estudio clínico que demostraba que la aplicación tópica de factores de cicatrización de heridas derivados de las plaquetas o *Platelet-derived Wound Healing Factors* (PDWHF por sus siglas en inglés), favorecía la cicatrización de úlceras cutáneas crónicas. Además, demostraron que el tratamiento con PDWHF era “seguro, eficaz y rentable” para este tipo de heridas (Knighton et al., 1986).

Whitman y colaboradores, en 1997, divulgaron un estudio en el que describían las ventajas del uso del gel plaquetario ante los selladores biológicos, descritos por Matras (Matras, 1970), en cirugía oral y maxilofacial (Whitman et al., 1997). Estos autores expusieron los beneficios fisiológicos que se obtenían de la aplicación del gel plaquetario, no únicamente debido al aporte del elevado número de plaquetas y factores de crecimiento, sino también a los beneficios que este tipo de técnicas aporta en cuanto a comodidad del paciente y eliminación de errores administrativos, gracias a que la extracción y centrifugación de la sangre se realiza en el propio quirófano.

Más adelante empezaron a aparecer estudios en los que se demostraban los efectos beneficiosos del PRP en la regeneración ósea. Así, Marx y colaboradores, en una investigación realizada en pacientes que presentaban tumor maligno en la mandíbula y que eran sometidos a cirugía extirpando el tumor y posterior reconstrucción de la mandíbula con injerto óseo procedente del íleon, demostraron que, aquellos pacientes a los que se les aplicaba PRP sobre el injerto óseo mejoraban la regeneración ósea en cuanto a proporción y cantidad del hueso con respecto a aquellos pacientes que no se les había aplicado PRP. En este estudio evidenciaron además el mecanismo de acción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TFG- $\beta$ ) (Marx et al., 1998).

A partir de ese momento, todos los concentrados plaquetarios se denominaron PRP y se focalizó la atención de estos sobre los factores de crecimiento, quedando relegados el resto de los componentes del concentrado

como el gel de fibrina o la presencia de leucocitos.

#### **1.4.2 Definición, tipos y clasificación del PRP**

Como se ha comentado anteriormente, el PRP es una muestra de sangre autóloga con una concentración de plaquetas mayor que la normal. Sin embargo, no existe una definición exacta en cuanto a la composición del PRP respecto a la cantidad mínima o máxima de plaquetas, la presencia o no de otros componentes, o el contenido en fibrina. De hecho, se calcula en más de diez los diferentes bioproductos que se engloban bajo el término genérico de PRP (Ehrenfest & Rasmusson, 2009) y en una reciente revisión sistemática realizada, se han llegado a cuantificar hasta 33 sistemas de extracción de PRP comerciales con dispares resultados en cuanto a la composición del PRP obtenido (Fadadu et al., 2019). Además de la composición propia del PRP, hay otros factores como el tipo de activación plaquetaria o el modo de administración que deben tomarse en consideración para su utilización terapéutica.

Respecto a la cantidad de plaquetas que debe de contener una muestra de PRP, no existe un consenso claro en la literatura. La definición clásica establece que el PRP debe de contener 1.000.000 plaquetas /  $\mu\text{L}$  en un volumen de plasma de 5ml, debido a que esta cantidad mejora la cicatrización de los huesos y tejidos blandos (Marx, 2001). Sin embargo, la mayoría de los autores se refieren al PRP como una muestra de sangre autóloga con una concentración de plaquetas mayor que el nivel basal, sin especificar un valor o rango determinado (Alves & Grimalt, 2018). Algunos autores abogan por utilizar preparados con concentraciones de plaquetas de entre 2,5-3 veces el nivel basal (Mautner et al., 2015) mientras que otros defienden la utilización de muestras cuyo contenido en plaquetas sea de hasta 5 veces el nivel basal (Moreno Díaz et al., 2015). Otros autores en cambio llegan a considerar concentraciones de hasta 9 o más veces (Arora & Arora, 2021; Fadadu et al., 2019), si bien los efectos de este tipo de muestras no suelen acompañarse de mejores resultados (Harmon et al., 2011) o incluso se acompañan de una actividad inhibitoria del PRP (Graziani et al., 2006; Weibrich et al., 2004).

Además de la cantidad de plaquetas, un factor fundamental a tener en cuenta en la clasificación y utilización del PRP es la cantidad de otros tipos celulares (principalmente leucocitos) presentes en la preparación. Cabe destacar que, en general, la presencia de leucocitos por encima de los valores normales en sangre se considera beneficiosa dada su función en el proceso de cicatrización y por el hecho de que este tipo de muestras (en comparación con las muestras sin leucocitos), ayudan a prevenir infecciones, promueven la angiogénesis, aumentan la producción de matriz extracelular y la hiper celularidad, y presentan mayores concentraciones de factores de crecimiento (Arora & Arora, 2021; Fadadu et al., 2019; Kolber et al., 2018). Por el contrario, otros autores consideran que un aporte excesivo de leucocitos, especialmente de neutrófilos, puede producir daño tisular (Tidball, 2005), y apuntan a que una escasa presencia de glóbulos blancos en el PRP mejoraría la cicatrización debido a que, ante una lesión, los neutrófilos (que son las primeras células en acudir a la zona afectada), envuelven con sus radicales libres todas las células que están a su alrededor, eliminando tanto células sanas como agente infecciosos (Martin & Leibovich, 2005).

Respecto a la presencia de otro tipo de elementos formes en los concentrados plaquetarios, otros autores también advierten sobre el contenido en glóbulos rojos o incluso en células madre circulantes. Respecto a los eritrocitos, hay poca literatura al respecto y son escasos los artículos que reportan el contenido eritrocitario en sus preparados plaquetarios. En general, se considera que los eritrocitos podrían tener un efecto deletéreo, particularmente cuando el PRP se aplica sobre tejidos blandos o articulaciones (Mautner et al., 2015). Estos mismos autores apuntan a que los sistemas con mayor capacidad concentradora de plaquetas presentan un mayor contenido de hematocrito residual (entorno al 5-15%). Respecto al contenido en células madre circulantes, aunque Dohan Ehrenfest y colaboradores advierten de su posible presencia en los concentrados plaquetarios (Dohan Ehrenfest et al., 2014), no existe en nuestro conocimiento ningún artículo que haya caracterizado este tipo celular en PRP.



Otro factor a tener en cuenta para realizar una clasificación del PRP es el modo de activación plaquetaria. El proceso de activación plaquetaria incluye dos eventos claves: (1) la degranulación de las plaquetas para liberar factores de crecimiento de los gránulos  $\alpha$  y (2) la ruptura del fibrinógeno para iniciar la formación de matriz, lo que permite el anclaje de las plaquetas a la fibrina y limita la secreción de moléculas al sitio elegido ([Wasterlain et al., 2012](#)). Esta activación puede producirse de forma exógena o endógena:

- La activación endógena se produce de forma natural cuando las plaquetas entran en contacto con el colágeno de los tejidos, permitiendo su inyección en forma líquida. También se pueden activar de forma endógena con la propia centrifugación, a su paso por la aguja de inyección o al contacto con la sangre del paciente. En esta estrategia, las plaquetas se activan al tomar contacto sobre el lecho en el que se administra y tanto la agregación y activación de las plaquetas, como la emisión de los factores de crecimiento, es más lenta que cuando la activación plaquetaria es exógena ya que el concentrado plaquetario tiene que tomar contacto con el colágeno del tejido que es el que actúa como activador natural ([Delong et al., 2012](#)).
- La activación exógena se produce cuando al PRP se le añade un activador que induce la formación del coágulo de forma rápida. Este tipo de activación es la forma preferida cuando se aplica manualmente a una superficie debido a su facilidad de manejo y concentración de factores en un área controlada ([Lacci & Dardik, 2010](#)). En la activación exógena el coágulo se forma previamente a la administración del concentrado plaquetario, consiguiendo una gelificación del concentrado plaquetario (lo que evita una pérdida significativa), disminuyendo pues su extensión y filtrado por los tejidos adyacentes, y facilitando que la colocación del coágulo sea más exacta en la zona que interesa. De esta forma y contrariamente a lo que ocurre cuando se administra el concentrado de forma líquida, se consigue que el efecto de los factores de crecimiento sea más localizado ([Delong et al., 2012](#)).

Se pueden utilizar diferentes activadores de plaquetas, activadores que se caracterizan por tener diferente velocidad de activación, lo que hace que los efectos que producen al administrar el concentrado plaquetario sean diferentes (Delong et al., 2012). Entre los activadores más comunes encontramos:

- Trombina: es un activador plaquetario rápido. Como consecuencia de la rapidez de su mecanismo de acción, el uso de la trombina puede presentar algunas complicaciones graves como coagulopatías y retracción significativa de los coágulos (Foster et al., 2009).
- Cloruro de calcio: es un activador plaquetario más lento que la trombina, por lo que los factores de crecimiento se liberan más lentamente, tardando aproximadamente unos 7 días (Foster et al., 2009).
- Cloruro de calcio más trombina: cuando ambos activadores se combinan con el PRP, se genera una matriz de gel, lo que produce un retraso en la degranulación de las plaquetas (Delong et al., 2012).
- Colágeno tipo I: es tan efectivo y potente como la trombina para la coagulación del PRP, para la activación de las plaquetas y para la liberación de factores de crecimiento. Su ventaja ante la trombina es que produce un efecto menos contráctil en el coágulo, facilitando una liberación más prolongada del TGF- $\beta$  (Fufa et al., 2008).

En resumen: tanto la trombina, como el cloruro de calcio, como la mezcla de ambos o el colágeno tipo I son activadores plaquetarios. La trombina y el colágeno tipo I bovinos son potentes activadores que producen un coágulo retráctil poco adecuado para la migración celular y que condiciona una rápida liberación de los factores contenidos en las plaquetas. El cloruro de calcio provoca la activación plaquetaria con una matriz de fibrina más laxa, que favorece la inclusión celular en ella y una liberación más lenta de los factores plaquetarios (Delong et al., 2012).

Finalmente, también existen diferencias en la forma de aplicar el PRP. Este modo de aplicación variará según el lecho receptor (Dohan Ehrenfest et al., 2014):

- Inyección de PRP líquido: se realiza para introducir el PRP en una cavidad o en un tejido profundo (tendón, músculo, hueso). En este tipo de inyección puede realizarse tanto una activación endógena (activación producida de forma natural cuando el PRP penetra en el tejido), o puede favorecerse mediante el uso de, usualmente, cloruro cálcico.
- PRP en aerosol: se realiza para aplicar una película de PRP en un área extensa, de forma superficial. Se puede aplicar sin activar, produciéndose la activación al entrar en contacto las plaquetas y el tejido; o se puede activar de forma exógena con trombina, con cloruro de calcio o con la combinación de ambos.
- PRP en forma de gel: este tipo de aplicación permite cubrir un área determinada, superficial o profunda, para que los factores plaquetarios no se dispersen. Para ello es necesaria una forma de activación exógena de forma que el coágulo de fibrina se produzca rápidamente después de la aplicación.
- PRP en forma de coágulo: se realiza cuando, además de la aplicación de los factores plaquetarios, se coloca una matriz de fibrina con una forma tridimensional concreta. Este tipo de aplicación se emplea para cubrir úlceras cutáneas o defectos cartilagosos articulares, y requiere de una activación exógena rápida.

#### **1.4.2.1 Clasificaciones propuestas para el PRP**

En un esfuerzo por generar una terminología clara, han sido diversos los intentos por clasificar los diferentes tipos de concentrados plaquetarios.

En 2009, Dohan Ehrenfest y colaboradores plantearon la primera clasificación y nomenclatura del PRP analizando tres conjuntos de parámetros (Ehrenfest & Rasmusson, 2009):

- El primer conjunto de parámetros analiza las características de los kits de

preparación basándose en el tamaño de la centrifuga, la duración del procedimiento, el costo del dispositivo, la ergonomía del kit, así como la complejidad del procedimiento (factor importante a considerar dado el peligro de utilizarlo mal o no utilizarlo, impidiendo reproducir los resultados obtenidos).

- El segundo conjunto de parámetros hace referencia al contenido del concentrado, analizando la extracción de sangre inicial, así como la acumulación de plaquetas y leucocitos y su preservación durante todo el procedimiento; características todas ellas que determinan su efecto farmacológico y sus posibles aplicaciones.
- El tercer conjunto de parámetros enlaza la densidad de la red de fibrina que sostiene las plaquetas y leucocitos durante su aplicación, densidad determinada por la concentración de fibrinógeno durante el proceso de preparación. A mayor densidad del concentrado plaquetario, mayor efecto potencial de curación. Sin embargo, a menor densidad de la red de fibrina, la aplicación es más cómoda.

Estudiados todos los parámetros, estos autores proponen clasificar el PRP en cuatro clases principales teniendo en cuenta, tanto el efecto farmacológico, como la densidad de la red de fibrina del concentrado tras la activación de las plaquetas ([Dohan Ehrenfest et al., 2009](#)):

- P-PRP o PRP puro: plasma rico en plaquetas que no contiene leucocitos y tiene baja densidad de la red de fibrina.
- L-PRP: plasma rico en plaquetas y leucocitos, con baja densidad de la red de fibrina.
- P-PRF o PPR puro rico en fibrina: plasma rico en plaquetas que no contiene leucocitos y tiene alta densidad de la red de fibrina.
- L-PRF: plasma rico en plaquetas y leucocitos, con alta densidad de la red de fibrina.

Otra clasificación existente en la literatura es la denominada clasificación PAW (*Platelet-Activation-White Blood Cells*) propuesta por DeLong y

colaboradores en 2012. En esta clasificación se tiene en cuenta el número absoluto de plaquetas, la activación plaquetaria y la presencia o ausencia de glóbulos blancos.

El concentrado del PRP se puede preparar de dos formas, preparados de base de plasma o de capa leucocitaria. En los preparados de plasma el tiempo de centrifugación es menor obteniendo poca cantidad de plaquetas, menos de 750.000 plaquetas, y ausencia de leucocitos en el concentrado plaquetario. Por el contrario, en los preparados de capa leucocitaria se obtienen con alta velocidad y mas tiempo de centrifugación consiguiendo más de 750.000 plaquetas y presencia de leucocitos en la concentración plaquetaria (Delong et al., 2012).

De acuerdo a esta clasificación y según el número de plaquetas existente en el concentrado (tomando como valor normal de plaquetocrito 300.000 plaquetas /  $\mu$ L de sangre), el PRP se clasifica en los siguientes 4 grupos (Delong et al., 2012):

- PRP bajo: menos que el plaquetocrito, se suele emplear como control en estudios comparativos.
- PRP moderado: más que el plaquetocrito y menos de cuatro veces su valor. El número de plaquetas obtenido es generalmente igual o menor a 750.000 plaquetas /  $\mu$ L. Diferentes estudios han demostrado que este margen de concentración plaquetaria ha sido beneficioso en su uso en traumatología. Sánchez *et al.* demostraron la efectividad del uso del PRP, activado de forma exógena, en la reparación quirúrgica del tendón de Aquiles en deportistas (Sánchez et al., 2007). Además, un estudio *in vitro* demostró que la aplicación del concentrado moderado facilitaba la proliferación de los osteoblastos y los fibroblastos (Graziani et al., 2006).
- PRP alto: concentrado de base leucocitaria que presenta entre cuatro y seis veces el valor del plaquetocrito. El número de plaquetas en esta concentración oscila entre 750.000 y 1.800.000 plaquetas /  $\mu$ L. Tras realizar diferentes investigaciones, se evidenció que este nivel de plaquetas era beneficioso en la regeneración ósea (Weibrich et al., 2004),

así como, en otro estudio realizado *in vitro*, se observó que promovía la angiogénesis (Giusti et al., 2009).

- PRP super alto: más de seis veces el plaquetocrito. En este caso la concentración de plaquetas supera 1.800.000 plaquetas /  $\mu$ L. Estas concentraciones de plaquetas, como indica Weibrich en su estudio (Weibrich et al., 2004), puede tener un efecto inhibitorio en la formación de hueso en comparación con concentraciones más bajas. En otro estudio se analizó el efecto de altas concentraciones del PRP sobre las células óseas alveolares, demostrando que la viabilidad y proliferación celular disminuyó, mostrando además que estos niveles de plaquetas producían gran toxicidad celular (Choi et al., 2005).

También del 2012 data la clasificación propuesta por Mishra y colaboradores, en este caso circunscrita al ámbito de la medicina deportiva. Esta clasificación se basa en 3 variables: (1) la presencia de leucocitos, (2) la concentración de plaquetas y (3) el estado de activación mediante la adición o no de activadores externos como trombina o calcio; distinguiendo 4 tipos de PRP (Mishra et al., 2012):

- PRP tipo 1: preparados con una concentración de plaquetas y leucocitos por encima de la media, sin activadores externos.
- PRP tipo 2 (o gel plaqueta-leucocito): preparados con una concentración de plaquetas y leucocitos por encima de la media, con activación externa.
- PRP tipo 3 (o concentrado plaquetario): preparados con una concentración de plaquetas por encima de la media, sin leucocitos y sin activación externa.
- PRP tipo 4 (o gel de plaquetas): preparados con una concentración de plaquetas por encima de la media, sin leucocitos, con activación externa.

A su vez, cada tipo puede subdividirse en subtipo A o B según la concentración plaquetaria quintuple o no respectivamente el nivel basal.

En 2015, Mautner y colaboradores sugirieron una nueva clasificación cuya

novedad radica tanto en el hecho de considerar el contenido en eritrocitos, como el volumen de PRP indicado (Mautner et al., 2015). En esta nueva clasificación, denominada PLRA, se evalúan los siguientes parámetros:

- P (del inglés *Platelet count*): determina el número de plaquetas en el volumen de muestra inyectado, así como el número de células por  $\mu\text{L}$ .
- L (del inglés *Leukocyte content*): clasifica las muestras en + o – según el contenido en leucocitos sea, respectivamente, mayor o menor al 1%. En caso de resultar +, se debe de especificar también el % de neutrófilos.
- R (del inglés *Red blood cell content*): clasifica las muestras en + o – según el contenido en eritrocitos sea, respectivamente, mayor o menor al 1%.
- A (del inglés *Activation*): clasifica las muestras en + o – respectivamente según hayan sido o no activadas. En caso de ser +, se debe de indicar el tipo de activación.

Una nueva clasificación fue propuesta en 2016 por Magalon y colaboradores (Magalon et al., 2016). Esta clasificación, denominada DEPA, se basa en 4 parámetros: (1) la dosis de plaquetas inyectada, (2) la eficiencia de la producción, (3) la pureza del PRP obtenido y (4) el proceso de activación. A los tres primeros parámetros se les subcategoriza en 4 subgrupos (A, B, C o D) según se detalla a continuación. Cabe destacar que, por su naturaleza, esta clasificación requiere de un recuento celular completo tanto de la sangre inicial como del PRP obtenido.

- D (del inglés *Dose of injected platelets*): mide la cantidad de plaquetas inyectadas en mil millones y clasifica las muestras en: A (dosis muy alta):  $>5$ , B (dosis alta): 3-5, C (dosis media): 1-3 y D (dosis baja):  $<1$ .
- E (del inglés *Efficiency of the process*): mide el porcentaje de plaquetas recuperadas y clasifica las muestras en: A (alto):  $>90$ , B (medio): 70-90, C (bajo): 30-70 y D (pobre):  $<30$ .
- P (del inglés *Purity of the PRP*): mide la composición relativa de plaquetas (en porcentaje) y clasifica las muestras en: A (muy puro):  $>90$ , B (puro): 70-90, C (heterogéneo): 30-70 y D (sangre):  $<30$ .

- A (del inglés *Activation*): no tiene una clasificación determinada. Simplemente debe de especificarse si ha existido activación exógena.

En 2017, fue propuesto el esquema de clasificación MARSPILL por Lana y colaboradores. Esta clasificación pretende categorizar la terminología y composición del PRP prestando especial atención, tanto a la metodología empleada, como a las células mononucleares sanguíneas (Lana et al., 2017). En esta clasificación existen 8 parámetros a considerar para categorizar el tipo de PRP:

- M (del inglés *Method*): valora si el PRP ha sido preparado de forma manual (H por *Handmade*) o automatizada (M por *Machine*).
- A (del inglés *Activation*): valora si se ha producido (A+) o no (A-) activación de la muestra.
- R (del inglés *Red blood cells*): valora si el contenido en glóbulos rojos es rico (RBC-R) o pobre (RBC-P). Se considera pobre cuando el contenido es 15 veces menor que el nivel basal.
- S (del inglés *Spin*): valora si la muestra se ha centrifugado 1 (Sp1) o 2 (Sp2) veces.
- P (del inglés *Platelets*): valora las veces que está aumentado el contenido de plaquetas respecto al basal de acuerdo con la siguiente escala: entre 2 y 3 veces (PL 2-3), entre 4 y 6 veces (PL 4-6), entre 6 y 8 veces (PL 6-8) o entre 8 y 10 veces (PL 8-10).
- I (del inglés *Image guidance*): valora si la administración de PRP se ha realizado guiada (G+) o no (G-) mediante imagen.
- L (del inglés *Leukocytes*): valora si la muestra es rica (Lc-R) o no (Lc-P) en leucocitos. Se considera rica cuando el contenido es mayor que el basal. En ese caso debe de incluir también el rango.
- L (del inglés *Light activation*): valora si se ha utilizado (L+) o no (L-) fotoactivación.

Finalmente, en 2018, surgió la última clasificación existente hasta la fecha: la propuesta por Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por



sus siglas en inglés) (Harrison et al., 2018). Esta clasificación se basa en la nomenclatura propuesta por Dohan Ehrenfest y colaboradores, pero ampliando las 4 categorías previas a 8 según las preparaciones sean ricas o pobres en eritrocitos:

- PRP: plasma rico en plaquetas y pobre en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es <1% y de eritrocitos <10%.
- Red-PRP: plasma rico en plaquetas y eritrocitos, y pobre en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es <1% y de eritrocitos >10%.
- L-PRP: plasma rico en plaquetas y leucocitos, y pobre en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es >1% y de eritrocitos <10%.
- Red-L-PRP: plasma rico en plaquetas, leucocitos y eritrocitos, y pobre en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es >1% y de eritrocitos >10%.
- PRF: plasma rico en plaquetas y rico en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es <1% y de eritrocitos <10%.
- Red-PRF: plasma rico en plaquetas y eritrocitos, y rico en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es <1% y de eritrocitos >10%.
- L-PRF: plasma rico en plaquetas y leucocitos, y rico en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es >1% y de eritrocitos <10%.
- Red-L-PRF: plasma rico en plaquetas, leucocitos y eritrocitos, y rico en fibrina. Incluye preparaciones cuyo contenido en leucocitos es >1% y de eritrocitos >10%.

Además, tiene en consideración la técnica preparativa y evalúa los siguientes 3 parámetros:

- La activación, que se subdivide en 3 categorías: I para no activación, II para activación clásica y III para activación mediante congelación y descongelación.
- El concentrado plaquetario, que se subdivide en 3 categorías dependiendo del número de plaquetas: A para  $< 900 \times 10^3 \mu\text{L}^{-1}$ , B entre

900 – 1700 x 10<sup>3</sup> µL<sup>-1</sup> y C > 1700 x 10<sup>3</sup> µL<sup>-1</sup>.

- El método de preparación, que se subdivide en 3 categorías: 1 para las técnicas de centrifugación gravitacional, 2 para los separadores celulares estándar y 3 para la tecnología de plasmaféresis (técnicas de filtración autóloga selectiva).

En definitiva, debido a la diferente composición del concentrado plaquetario, a la variable cantidad de plaquetas, de factores de crecimiento, leucocitos y de la red de fibrina, así como a las diferentes técnicas de preparación existentes y a la interminable lista de aplicaciones, resulta perentorio que los investigadores lleguen a un consenso en cuanto a la terminología y clasificación del PRP con el fin de estandarizar los tratamientos, permitir una comparativa fiable entre tratamientos y aumentar la evidencia científica de este tipo de terapia ([Dohan Ehrenfest et al., 2014](#); [Moreno Díaz et al., 2015](#)). Sin embargo y pese a esta necesidad, algunos autores se muestran escépticos de que pueda llegarse a un consenso dado que los avances tecnológicos en cuanto a la formulación del PRP continúan avanzando, y cada vez son más las variables a considerar ([Everts et al., 2020](#)). Tampoco la variabilidad de las muestras intra-sujeto reportada por algunos autores parece colaborar en una posible estandarización y uso en la práctica clínica de los concentrados plaquetarios ([Mazzocca et al., 2012](#)).

#### **1.4.3 Aplicaciones clínicas del PRP en el sistema musculoesquelético**

El uso clínico del PRP ha suscitado gran interés debido a su efecto potencial en los mecanismos de regeneración tisular, ya que consiste en un aporte adicional, en alta concentración, de toda una gama de señalizadores biológicos contenidos en las plaquetas, cuya influencia en los fenómenos reparadores del organismo es conocida a nivel experimental. Esta opción terapéutica ha ganado general aceptación, principalmente debido a la ausencia aparente de efectos secundarios y la relativa facilidad de aplicación, con técnicas comerciales mecanizadas cada vez más sofisticadas y seguras ([Carrillo-Mora et al., 2013](#)).

Entre las aplicaciones clínicas en las que PRP se ha demostrado eficaz

se incluye la dermatología, cirugía cardíaca, cirugía plástica, cirugía traumatológica y ortopédica, manejo del dolor, desórdenes de la médula espinal, odontología y medicina deportiva principalmente (Everts et al., 2020). En una reciente revisión sistemática de estudios con nivel de evidencia I y II, se mostró que el uso más frecuente del PRP en la práctica clínica (en comparación con otros campos médicos) se realiza en la especialidad musculo-esquelética, siendo en la osteoartritis de rodilla y en las tendinopatías donde más se utiliza como tratamiento (Nazaroff et al., 2021).

Estudios experimentales tanto *in vitro* como *in vivo* apoyan el uso de PRP en el sistema musculo-esquelético. *In vitro*, se ha demostrado que existe un efecto positivo de los factores plaquetarios en procesos biológicos de reparación, habiéndose demostrado el efecto de PRP sobre la proliferación de líneas celulares de hueso, tendón y cartílago (Salamanna et al., 2015). Estudios experimentales *in vivo* también ha demostrado que PRP mejora la regeneración de tejido óseo, aumenta la capacidad reparadora de los tendones en presencia de determinados tipos celulares y favorece la regeneración del cartílago en presencia de condrocitos (Salamanna et al., 2015).

En la práctica clínica, cada vez es más frecuente el uso de PRP en el tratamiento de las lesiones musculo-esqueléticas como por ejemplo desgarros (de ligamentos, músculos y tendones), tendinopatías, lesiones óseas y cartilagosas etc.; utilizándose tanto en el tratamiento conservador como en las cirugías, con el objetivo de que la curación progrese más rápidamente (Moraes et al., 2013).

Sin embargo, los resultados del tratamiento con PRP en estos casos son cuestionables en términos de eficacia o, en ocasiones, únicamente se ha podido plantear como un beneficio potencial. Este hecho se debe a que no son abundantes los estudios que realizan comparaciones directas entre la administración de PRP y otros tratamientos y, en muchos casos, queda por esclarecer qué tipo de preparación y posología resulta más adecuada (Jain & Gulati, 2016). En definitiva, resulta difícil determinar el verdadero efecto biológico

del PRP en las distintas condiciones clínicas relacionadas con el sistema musculoesquelético y futuras experiencias (que incluyan estudios de incontestable evidencia científica y elevado número de pacientes), serán fundamentales para afianzar esta opción de tratamiento (Le et al., 2019).

Pese a estas limitaciones, el PRP sigue siendo un tratamiento prometedor para las enfermedades musculoesqueléticas y los datos clínicos hasta la fecha han demostrado que es un tratamiento seguro. En una reciente revisión de la literatura efectuada por Le y colaboradores (Le et al., 2019), los autores agrupan las diferentes patologías tratadas con PRP según su nivel de evidencia, y concluyen que:

- Existe abundante evidencia científica de nivel I de alta calidad para recomendar inyecciones de LR-PRP en el tratamiento de la epicondilitis lateral y de la osteoartritis de rodilla.
- Existe una cantidad moderada de evidencia científica de nivel I de alta calidad para recomendar inyecciones de L-PRP en el tratamiento de la tendinopatía patelar y de PRP para la fascitis plantar.
- No existe evidencia de alta calidad suficiente para la recomendación de la inyección de PRP en la tendinopatía del manguito rotador, ni en la osteoartritis de cadera, ni en el tratamiento del dolor en el sitio donante en la reconstrucción del ligamento cruzado anterior con autoinjerto de tendón rotuliano. Tampoco para la inyección de PRP en esguinces de tobillo. Sin embargo, en estos casos existen pequeños ensayos clínicos que muestran resultados prometedores.
- La eficacia de PRP en el tratamiento de las lesiones musculares tampoco ha podido ser probada, aunque existen estudios preclínicos prometedores que deberían ser validados con ensayos clínicos futuros.
- La evidencia clínica disponible no demuestra la eficacia de las inyecciones de PRP en el tratamiento del tendón de Aquiles (ni en tendinopatía, ni en fractura aguda, ni en pseudoartrosis), ni como coadyuvante en la cirugía reparadora del manguito rotador, del tendón de Aquiles y de la reconstrucción del ligamento anterior cruzado.

### **1.4.3.1 Eficacia del PRP en el tratamiento conservador del STC**

El PRP también ha sido también utilizado por diversos autores en el tratamiento del STC, si bien su uso se ha limitado al tratamiento conservador, no existiendo en la bibliografía estudios sobre el uso de PRP en el tratamiento quirúrgico del STC.

Tras una exhaustiva búsqueda bibliográfica, se rescataron un total de 18 artículos a fecha marzo de 2021, siendo uno de los estudios el artículo fruto de esta tesis doctoral. De los 17 artículos restantes, 4 correspondieron a revisiones sistemáticas y/o metaanálisis y 13 fueron artículos originales, entre los que se incluyen 10 ensayos clínicos, 2 estudios cuasi experimentales y 1 caso clínico. En la **Tabla 1** se muestran, por orden cronológico de más a menos reciente, el tipo de estudio y la metodología seguida en cada uno de ellos; mientras que la **Tabla 2** resume los principales resultados obtenidos en estos trabajos.

Respecto a la metodología (**Tabla 1**), resulta sorprendente que únicamente el 37,7% de los estudios contenían información sobre el número de plaquetas obtenidas tras la centrifugación (Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Raeissadat et al., 2018; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). Tampoco todos los estudios aportaban información sobre el anticoagulante y el activador plaquetario utilizado. Específicamente, únicamente el 71,4% indicaban el tipo de coagulante (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019), mientras que solo el 50% reportaron el tipo de activador plaquetario utilizado (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; Hashim et al., 2020; Kuo et al., 2017; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Wu et al., 2017).

Comparando el volumen del PRP administrado en los diferentes estudios, observamos que la cantidad varía entre 1 y 3 ml. Todos los estudios excepto el de Kuo y colaboradores inyectaron una única vez (Kuo et al., 2017).

Únicamente el 50% de los estudios refieren específicamente el tipo de

concentrado plaquetario utilizado (Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Raeissadat et al., 2018; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). Se aprecia además que, en caso de que la obtención del PRP fuera manual, existen diferencias metodológicas entre los estudios en cuanto al número de centrifugaciones, la velocidad de centrifugación, así como el tiempo empleado. Únicamente el 42,8% de los artículos detallaron el procedimiento exacto de centrifugación de la sangre (Chang et al., 2020; Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Raeissadat et al., 2018; Senna et al., 2019; Wu et al., 2017).

El periodo de tiempo utilizado por los diferentes autores para valorar los resultados también es variable y se encuentra en una horquilla de tiempo que oscila entre el mes y los 12 meses post-intervención.

Respecto a los resultados obtenidos por los diferentes autores (**Tabla 2**), se puede observar que la administración de PRP como tratamiento conservador en el STC es, en la gran mayoría de los casos, efectiva. De hecho, en prácticamente todos los estudios hay una tendencia a la mejora en todos los resultados a partir del tercer mes. Sin embargo, no siempre son coincidentes entre los distintos autores las variables sobre las que se reporta mejoría.

Entre las variables estudiadas en estos artículos, se observa que el 100% de los autores han utilizado cuestionarios basados en la percepción subjetiva del paciente (PROM, por sus siglas en inglés) para valorar la gravedad de los síntomas, el estado funcional y el dolor.

Entre las PROM utilizadas, el 14,2% de los trabajos utilizó el cuestionario Quick-Dash para valorar la clínica del paciente en cuanto a la sintomatología y las disfunciones de la mano (Malahias et al., 2015, 2018), mientras que el 85,7% utilizó el cuestionario BCTQ (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Raeissadat et al., 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). Además, el 50% de los autores emplearon la escala visual analógica (EVA) para reportar datos sobre el dolor (Atwa et al., 2018; Hashim et al., 2020; Malahias et al., 2015, 2018;

Raeissadat et al., 2018; Senna et al., 2019; Wu et al., 2017).

Además de las variables PROM, el 71,4% de los estudios estudiaron variables relacionadas con estudios electrofisiológicos (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Raeissadat et al., 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017) y el 50% valoraron los resultados de la medición ecográfica del área de la sección transversal del nervio mediano (CSA) (Chang et al., 2020; Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Malahias et al., 2015; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Wu et al., 2017).

Llama la atención que, siendo el STC una patología que afecta directamente a las actividades de agarre y pellizco, únicamente Wu y colaboradores evaluaron los resultados de la fuerza de pellizco o *finger pinch* al mes, tres y seis meses post intervención (Wu et al., 2017).

En definitiva, y aunque los resultados del tratamiento conservador del STC con PRP son prometedores, no hay consenso en los estudios en cuanto a la preparación y tipo de concentrado a utilizar, volumen de dosis terapéutica y número de dosis administradas. Además, existen lagunas informativas respecto a la metodología empleada en algunos estudios.

**Tabla 1: Diseño experimental y metodología de los artículos publicados sobre el uso de PRP en el tratamiento del STC.**

Artículo	Tipo de estudio	Grupo control (n)	Grupo experimental (n)	Preparación PRP	Tipo de PRP y cantidad de plaquetas	ml PRP / inyección (nº inyecciones)	AC	AP	Tiempo post-tratamiento
Chen <i>et al.</i> (Feb. 2021)	Estudio clínico controlado aleatorizado	Inyección solución salina (26)	Inyección PRP (26)	Kit: PLTenus Plus 7ml sangre Centrifugación: 500-1200g 8min	PRP	3,5 ml (1 inyección)	ACD-A	NR	1, 3, 6 y 12 meses
Chang <i>et al.</i> (Ago. 2020)	Estudio clínico controlado aleatorizado	Inyección PRP (32)	Inyección PRP + onda de choque extracorpórea radial a las dos semanas (32)	Kit: RegenKit-THT-1 10ml sangre Centrifugación: 3400rpm 15min	L-PRP	3 ml (1 inyección)	CS	Trombina autóloga	1, 3 y 6 meses
Hashim <i>et al.</i> (2020)	Estudio clínico controlado aleatorizado	Inyección corticosteroides (Metilprednisolona) (20)	2 grupos: Inyección PRP <sub>1</sub> (20) PRP <sub>2</sub> (20)	Preparación manual: PRP <sub>1</sub> : 1 centrifugación 1600rpm 8min PRP <sub>2</sub> : 2 centrifugaciones 1200rpm 10min + 370rpm 10min	Plaquetas / $\mu$ L: PRP <sub>1</sub> : $412,1 \pm 9,07 \times 10^3$ PRP <sub>2</sub> : $666,3 \pm 101,4 \times 10^3$	1 ml (1 inyección)	CS	Endógena	1, 3 y 5 meses
Senna <i>et al.</i> (Dic. 2019)	Estudio clínico controlado aleatorizado	Inyección corticosteroides (49)	Inyección PRP guiada por ecografía (49)	Kit: GDmedical pharma 16ml sangre 2 centrifugaciones: 3000rpm 3min (separa eritrocitos) + 4000rpm 15min	NR	2 ml (1 inyección)	CS	CaCl <sub>2</sub>	1 y 3 meses
Shen <i>et al.</i> (Nov. 2019)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Inyección 5% dextrosa (26)	Inyección L-PRP (26)	Kit: RegenKit-THT-1 10ml sangre Centrifugación: 3400rpm 15min	L-PRP	3 ml (1 inyección)	CS	Trombina autóloga	1, 3 y 6 meses
Güven <i>et al.</i> (Mayo 2019)	Ensayo clínico controlado aleatorizado	Inmovilización nocturna de la muñeca (sugerida) (20)	Inmovilización nocturna de la muñeca (sugerida) + inyección PRP (20)	Kit: M615E 8,2ml sangre 2 centrifugaciones: 100g 15min (separa 3 capas)+ 1600g 10min separan PPP y capa leucocitaria	L- PRP Plaquetas: 4-6 veces más que la sangre según estudio piloto Refieren mediana de $229 \times 10^3$ - $1.020 \times 10^3$ / $\mu$ L	1ml (1 inyección)	ACD-A	NR	4 semanas



Atwa <i>et al.</i> (2018)	Ensayo clínico controlado aleatorizado (no específica ciego ni aleatorización)	Inyección corticoesteroides (metilpredisona) (18)	Inyección PRP (18)	Preparación manual: 10ml sangre Dos centrifugaciones: 3000rpm 3min + 4000rpm 15min	NR	2 ml (1 inyección)	CS	CaCl <sub>2</sub>	1 y 3 meses
Malahias <i>et al.</i> (Marzo 2018)	Estudio clínico controlado aleatorizado	Inyección solución salina 0,9% (24)	Inyección PRP (26)	Preparación manual: 20ml sangre Dos centrifugaciones (no específica procedimiento)	NR	2 ml (1 inyección)	NR	NR	4 y 12 semanas
Raeissadat <i>et al.</i> (Feb. 2018)	Estudio clínico controlado aleatorizado	Férula (20)	Férula + inyección PRP (21)	Kit: Rooyagen 10ml sangre Dos centrifugaciones: 1600rpm 12min (separa eritrocitos) + 3500rpm 7min (concentrar plaquetas)	L-PRP Plaquetas: 4-6 veces más que la sangre Leucocitos: 5-10%	1 ml (1 inyección)	ACD-A	NR	10 semanas
Wu <i>et al.</i> (Dic. 2017)	Estudio clínico controlado aleatorizado (simple ciego)	Férula (30)	Inyección PRP (30)	Kit: RegenKit-THT-1 10ml sangre Centrifugación: 3400rpm 15 min	L-PRP Plaquetas: 2,7±0,4 veces más que la sangre Leucocitos 1,2±0,4 veces más que la sangre	3 ml (1 inyección)	CS	Trombina autóloga	1, 3 y 6 meses
Kuo <i>et al.</i> (Oct. 2017)	Caso clínico	-	Inyección PRP (1)	Preparación manual: 10ml sangre Centrifugación: 3400rpm 15 min	NR	5 ml (2 inyecciones separadas 2 semanas)	NR	Trombina	3 y 6 meses
Uzun <i>et al.</i> (Oct. 2017)	Estudio cuasi experimental (no aleatorizado, simple ciego)	Cotricosteroides Acetonido de triamcinolona 40mg /1,0 ml (20)	Cotricosteroides Acetonido de triamcinolona 40mg /1,0 ml (20)	Preparación manual: 13,5ml sangre Centrifugación: 4000rpm 10 min	PRP Plaquetas/μL: 1,532 x 10 <sup>6</sup> ±3,42 x 10 <sup>5</sup>	2 ml (1 inyección)	CS	NR	3 y 6 meses
Malahias <i>et al.</i> (Nov.2015)	Estudio cuasi experimental (no grupo control)	-	Inyección PRP (14)	Preparación manual: 20ml sangre Dos centrifugaciones: 3100rpm 10min (primero separan eritrocitos y luego separan el PPP del PRP)	NR	1-2 ml (1 inyección)	NR	NR	1 y 3 meses

AC: anticoagulante; ACD-A: ácido citrato dextrosa solución A; CaCl<sub>2</sub>: cloruro de calcio; CS: citrato de sodio; NR: no reportado; PA: activador plaquetario.

**Tabla 2: Variables de estudio y resultados obtenidos en los artículos publicados sobre el uso de PRP en el tratamiento del STC.**

Artículo	EVA	BCTQf	BCTQs	Variables electrofisiológicas	CSA	Otras variables	Efectos adversos
Chen <i>et al.</i> (Feb. 2021)	NR	Mejora significativa 6 meses	Mejora significativa 1,3,6,12 meses	DML: Mejora significativa 6 meses	Mejora significativa 12 meses	-	No
Chang <i>et al.</i> (Ago. 2020)	NR	No mejora significativa	Mejora significativa 3 y 6 meses	SCNV: mejora significativa 1 mes DML: mejora significativa 3 meses	Mejora significativa inter-grupo	-	No
Hashim <i>et al.</i> (2020)	PRP <sub>1</sub> Mejora significativamente 1,5,3 meses PRP <sub>2</sub> No Mejora significativamente 1,5,3 meses	PRP <sub>1</sub> Mejora significativa 1,5,3 meses PRP <sub>2</sub> Mejora significativa 1,5,3 meses	PRP <sub>1</sub> Mejora significativa 1,5-3 meses PRP <sub>2</sub> Mejora significativa 1,5-3 meses	DML y SPL: PRP <sub>1</sub> : Mejora significativa 1,5-3 meses PRP <sub>2</sub> Mejora significativa 1,5-3 meses	NR	-	No
Senna <i>et al.</i> (Dic. 2019)	Mejora significativa 3 meses	Mejora significativa 3 meses	Mejora significativa 3 meses	CMAP: Mejora significativa 3 meses	No mejora significativa	Parestesia Signo Phalen y Tinel: Mejora significativa 3 meses	Mayor sensación de dolor en pacientes tratados con PRP
Shen <i>et al.</i> (Nov. 2019)	NR	Mejora significativa 3 meses	Tendencia a la mejora	DML: Mejora significativa 6 meses	Mejora significativa 3 y 6 meses	-	No
Güven <i>et al.</i> (Mayo 2019)	NR	Diferencia significativa	Diferencia significativa	No diferencias significativas	No diferencias significativas	-	
Atwa <i>et al.</i> (2018)	No diferencias significativas	No diferencias significativas	No diferencias significativas	No diferencias significativas	NR	-	NR
Malahias <i>et al.</i> (Marzo 2018)	No diferencias significativas	NR	NR	NR	NR	Q-DASH: Mejora significativa 12 semanas	No
Raeissadat <i>et al.</i> (Feb. 2018)	No diferencias significativas	No diferencias significativas	No diferencias significativas	No diferencias significativas	NR	-	4 pacientes prurito 1 paciente dolor en los dedos 1 paciente sensación de ardor

Wu <i>et al.</i> (Dic. 2017)	Mejora significativa 6 meses	Mejora significativa 1,3,6 meses	Mejora significativa 3 y 6 meses	No diferencias significativas	Mejora significativa 1,3 y 6 meses	Fuerza de pellizco: No mejora significativa	No
Kuo <i>et al.</i> (Oct. 2017)	NR	NR	NR	Mejora DML, SPL, SNCV, SNAP, CMAP (aunque no muestra estadística)	NR	-	No
Uzun <i>et al.</i> (Oct. 2017)	NR	Mejora significativa intra-grupo 3 meses. Mejora mas grupo PRP	Mejora significativa intra-grupo 3 meses. Mejora mas grupo PRP	VCS: Mejora significativa intra-grupo 3 y 6 meses	NR	-	No
Malahias <i>et al.</i> (Nov. 2015)	Recuperación total 1 mes 35,7% 3 mes 50%	NR	NR	NR	Reducción de la inflamación	Q-DASH Recuperación completa 1 mes 7,1 % 3 mes 28,5%	No

*BCTQf: subcuestionario de funcionalidad del BCTQ; BCTQs: subcuestionario de la severidad de los síntomas del BCTQ; CSA: Área de sección transversal del nervio mediano; DML: latencia motora distal; EMG: electromiografía; EVA: escala visual analógica; NCS: estudio de la conducción nerviosa; SNCV: velocidad de conducción nerviosa sensorial; SPL: latencia máxima sensorial; Q-DASH: versión abreviada del cuestionario DASH.*



# *Hipótesis y objetivos*



## **2. Hipótesis principal**

La aplicación de L-PRP en la intervención quirúrgica para la liberación del túnel carpiano es capaz de mejorar la recuperación funcional postoperatoria, así como disminuir el tiempo de incapacidad laboral que origina la intervención, en comparación con el uso del PPP-control.

## **3. Objetivos**

### **3.1 Objetivo principal**

1. Valorar el efecto de la aplicación de L-PRP en la intervención quirúrgica para la liberación del túnel carpiano sobre la fuerza prensil de la mano a la sexta semana de evolución postquirúrgica.

### **3.2 Objetivos secundarios**

1. Valorar el efecto de la aplicación de L-PRP en la intervención quirúrgica para la liberación del túnel carpiano sobre el dolor y la discapacidad a las seis semanas de evolución postquirúrgica.
2. Valorar el efecto de la aplicación de L-PRP en la intervención quirúrgica para la liberación del túnel carpiano sobre la severidad de los síntomas y la funcionalidad a las seis semanas de evolución postquirúrgica.
3. Valorar el efecto de la aplicación de L-PRP en la intervención quirúrgica para la liberación del túnel carpiano sobre la cicatrización de la herida a las seis semanas de evolución postquirúrgica.
4. Valorar el efecto de la aplicación de L-PRF en la intervención quirúrgica para la liberación del túnel carpiano sobre el tiempo de incapacidad laboral.





# *Material y Métodos*



## **4. Material y Métodos**

### **4.1 Diseño del estudio**

En este trabajo de tesis doctoral se ha realizado un Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA), triple ciego con dos grupos de pacientes intervenidos de STC: un grupo de intervención o de estudio al que se le aplicó L-PRP a la herida quirúrgica, y un grupo control al que se le aplicó PPP. Las distintas variables del estudio se midieron en ambos grupos antes de la intervención quirúrgica y a las 6 semanas de la cirugía del STC. Para el desarrollo de este ECA se siguieron las recomendaciones CONSORT para ensayos controlados aleatorizados (Schulz et al., 2011). El ensayo clínico fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad CEU Cardenal Herrera con número de registro CEI16/029, y fue registrado en la base de datos *ClinicalTrials.gov* con referencia NCT03548259. Ambos documentos pueden consultarse en los Anexos 3 y 4 respectivamente.

Los pacientes reclutados para el estudio se asignaron a uno de los dos grupos mediante aleatorización simple (ratio 1:1). Para la identificación de los pacientes y su asignación aleatoria, la Supervisora de quirófano del Hospital, ajena a la técnica quirúrgica, generó una secuencia de números aleatorios que se mantuvo oculta al resto de los investigadores implicados en el estudio hasta la fase de análisis de resultados.

El estudio se ha conducido como un triple ciego, ya que ni el paciente, ni el cirujano, ni la evaluadora conocían la fracción de plasma que se colocó en la herida al finalizar la cirugía. Todas las variables del estudio fueron medidas en ambos grupos antes y 6 semanas después de la cirugía. Ambos grupos recibieron los mismos cuidados estándar post-cirugía.

### **4.2 Sujetos objeto de estudio**

El estudio se realizó con trabajadores asegurados en la Mutua UMIVALE (Mutua Colaboradora con la Seguridad Social nº15) y residentes en la Comunidad Valenciana. Los centros elegidos para el reclutamiento de pacientes

fueron los ubicados en la Clínica UMIVALE- Quart de Poblet, Clínica UMIVALE- Valencia Avda. Cataluña y Clínica UMIVALE- Valencia Colón.

Una vez valorados por el especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología, fueron candidatos a inclusión en el estudio los trabajadores con clínica y electromiografía (EMG) compatibles con STC, en quienes el tratamiento médico – rehabilitador (tratamiento conservador) no resultó satisfactorio. El grado de afectación mediante EMG se realizó siguiendo la escala de Padua, incluyéndose en el estudio los pacientes con severidad leve (conducción sensorial anormal y latencia motora distal normal), moderada (conducción sensorial anormal y latencia motora distal anormal), severa (ausencia de respuesta sensorial y anormal latencia motora distal) y extrema (ausencia de respuestas motoras tenares) ([Padua et al., 1997](#)).

#### **4.2.1 Criterios de inclusión**

Para la selección de los sujetos de estudio los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes:

- Diagnóstico positivo de STC.
- Indicación de cirugía para el STC.

#### **4.2.2 Criterios de exclusión**

Por su parte los criterios de exclusión fueron:

- Antecedente de tratamiento reciente mediante infiltración local de corticoides en el túnel carpiano.
- Patología concomitante en la mano (rizartrosis, tendinitis, etc.).
- Patología metabólica o endocrina asociada ya conocida.
- Hipersensibilidad de la piel o enfermedades dermatológicas.
- Intervención quirúrgica previa de STC.
- Estado alérgico de cualquier índole.
- Enfermedades sistémicas (alteraciones vasculares, reumáticas y

neoplásicas).

- Osteoporosis (en etapa avanzada).
- Embarazo.
- Hemofilia o tratamiento con terapia anticoagulante.
- Pacientes no hispanoparlantes.
- Falta de conformidad con el estudio por parte del paciente.

### **4.3 Obtención del plasma y procedimiento quirúrgico**

#### **4.3.1 Obtención del plasma**

Para obtener el L-PRP autólogo se utilizó el equipo *Gravitational Platelet Separation System III* (GPS III Mini), del proveedor Biomet Biologics (Biomet Biologics, LLC, Warsaw, Indiana, EEUU). Este sistema GPS III obtiene el L-PRP mediante kits de un solo uso mediante técnica cerrada, lo que garantiza la esterilidad del proceso y facilita su manipulación por personal sanitario no especializado en técnicas de laboratorio. La preparación del L-PRP mediante esta técnica es por tanto rápida y segura, y permite obtener durante la cirugía una pequeña cantidad de sangre del paciente a partir de la cual se obtendrán las diferentes fracciones de plasma tras su centrifugación. De acuerdo al fabricante, todo el proceso se realiza bajo estrictas condiciones de asepsia y permite obtener una elevada concentración plaquetaria pudiendo superar hasta en 8 veces los valores del plaquetocrito basal (Biomet, n.d.).

La composición del kit GPS III Mini se detalla a continuación y se muestra en la figura 9. Todos sus componentes están exentos de látex.

- Agujas de calibre 18G.
- Jeringas estériles.
- Goma de compresión sin látex de 45,7 cm.
- Palometa con aguja de 18G.
- Cilindro de separación desechable (sistema cerrado para la centrifugación).

## Material y Métodos

- Frasco de solución anticoagulante de citrato de dextrosa (ACD-A).
- Dos gasas estériles.
- Cinta adhesiva (137 cm).



**Figura 9: Componentes del kit GPS III Mini de Biomet Biologics.** La imagen de la izquierda se muestra el cilindro para la separación del concentrado plaquetario. La imagen de la derecha muestra todos los componentes del kit.

Para la obtención de sangre se utilizó una jeringa de 30 ml precargada con 3 ml de solución de citrato de dextrosa como solución anticoagulante. Tras la anestesia regional del miembro superior y antes de la cirugía, se canalizó una vena con la aguja que va unida a la palometa y se extrajeron 27 ml de sangre hasta completar el contenido de la jeringuilla hasta 30 ml. La extracción se realizó lentamente para evitar la obliteración de la vena.

Una vez obtenida la sangre, se agitó suavemente la jeringa para mezclar la sangre con el anticoagulante, y se reservó una alícuota de 500  $\mu$ L para su

análisis posterior. A continuación, la muestra se transfirió al cilindro de separación (con mucha precaución para evitar su contaminación), y se centrifugó a 3.200 rpm durante 15 minutos en una centrífuga Biomet Biologics, Inc (Biomet, n.d.) (Figura 10).



**Figura 10: Cilindro de separación de los componentes sanguíneos del kit GPSIII y centrifugadora Biomet.** La imagen de la izquierda muestra el cilindro de separación con una muestra de sangre previo a la centrifugación. La imagen de la derecha muestra la centrífuga Biomet en plano cenital (arriba) y frontal (abajo).

Finalizada la centrifugación, pueden observarse 3 fracciones diferenciadas: la fracción superior de color amarillento que corresponde al PPP, la fracción inferior de color rojo oscuro que corresponde a los hematíes y la fracción central que correspondiente al L-PRP (Figura 11).



**Figura 11: Fracciones resultantes tras la centrifugación de la sangre.** La imagen de la izquierda muestra las tres fracciones obtenidas en el cilindro de separación tras la centrifugación. La imagen central muestra el procedimiento de extracción del PPP. La imagen de la derecha muestra el procedimiento de extracción del L-PRP.

Para recolectar las fracciones de interés, en primer lugar se aspira el PPP con una jeringa de 30 ml y se transfiere a un tubo nuevo estéril. A continuación, se extrae 1 ml de L-PRP con una jeringa de 10 ml, se agita el cilindro para resuspender las plaquetas que se encuentran en la zona intermedia y se extrae el resto de L-PRP restante alcanzando un volumen de 3 a 4 ml. Tanto del PPP como del L-PRP se reservó una alícuota de 500  $\mu$ L para su posterior análisis.

Todas las alícuotas se remitieron al laboratorio del Hospital Intermutual de Levante para su análisis. Las muestras se mantuvieron a temperatura ambiente en un agitador de rodillos para tubos SRT9 (Stuart, Stone, Staffordshire, UK) por un periodo en ningún caso superior a 2 horas. El análisis hematológico se realizó con el contador Coulter *Hematology Analyzer Coulter ACT 5 Diff AL* (Beckman Coulter Inc., Brea, California, EEUU).

#### **4.3.2 Procedimiento quirúrgico**

Todas las cirugías se realizaron en el Hospital Intermutual de Levante y se llevó a cabo aleatoriamente por tres cirujanos distintos que practicaron la misma técnica quirúrgica, utilizando el mismo tipo de anestesia. A todos los



pacientes se les realizó previamente la visita preanestésica, obteniéndose el consentimiento informado.

Una vez el paciente en el área quirúrgica, se realizó la monitorización estándar no invasiva, canalización de vía intravenosa con un cánula venosa de 18G, premedicación con midazolam 2-4 mg +/- alfentanilo 0,5 mg en función de datos antropométricos y grado de ansiedad previo (Vermeulen et al., 2012).

Se colocó al paciente en decúbito supino, con el brazo homolateral en aducción y la cabeza lateralizada hacia el costado contralateral y se procedió a realizar bloqueo supraclavicular eco-guiado bajo técnica estéril. El anestesista, para mantener la asepsia, se coloca guantes estériles, cubre la sonda ecográfica con apósito estéril y utiliza gel estéril que facilita el deslizamiento del transductor ecográfico, así como la visualización de las imágenes. La zona es desinfectada con clorhexidina al 5% (Nadeau et al., 2013; Vermeulen et al., 2012).

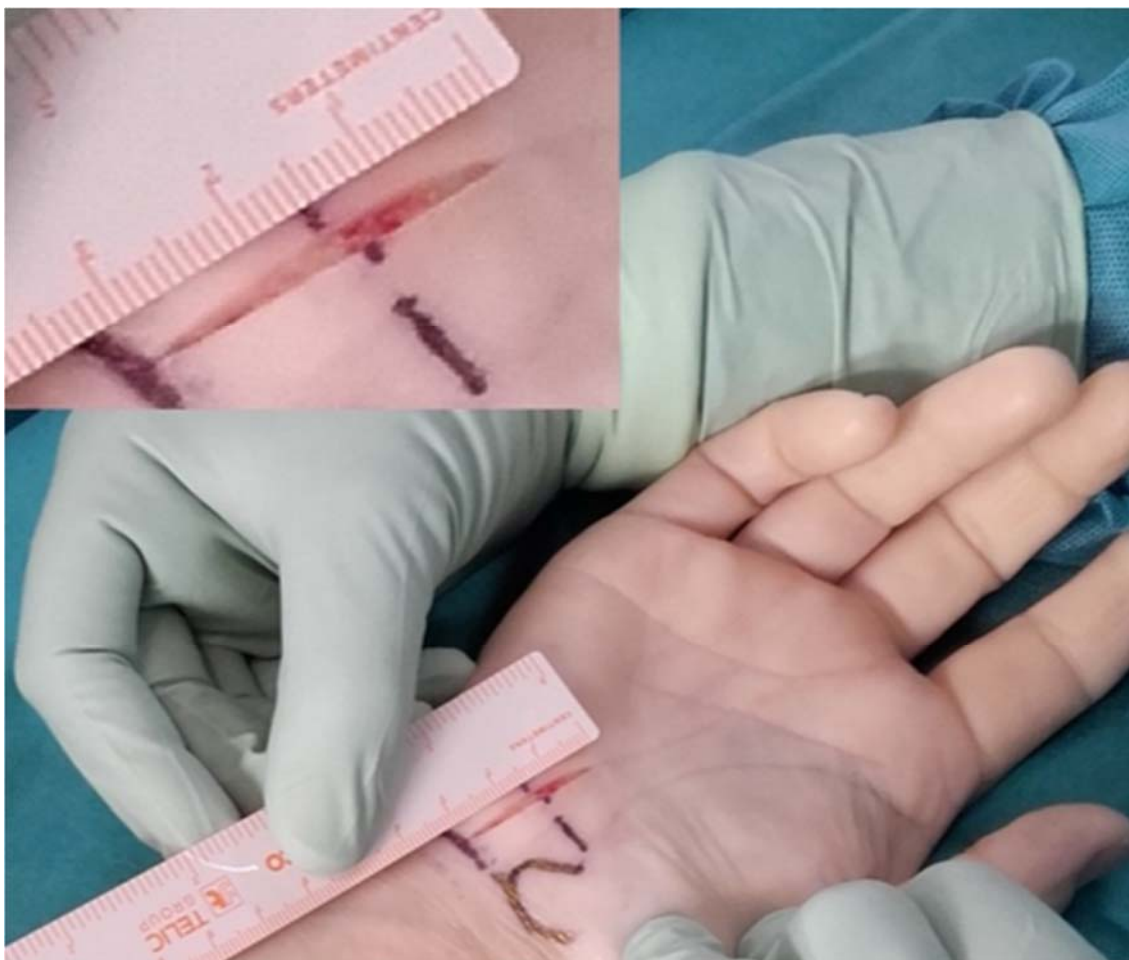
Para localizar el plexo, se empleó sonda lineal de alta frecuencia y se situó en fosa supraclavicular homolateral en dirección paralela a la clavícula, obteniéndose un corte transversal del plexo braquial. En dicha localización, el plexo forma una estructura similar a un racimo, localizado en el ángulo superoexterno de la arteria clavícula (Nadeau et al., 2013; Vermeulen et al., 2012).

Se insertó la aguja de neuroestimulación SonoPlex 22G x 50 mm en plano por el borde medial de la sonda en dirección lateral. Se administraron 20 ml de mepivacaína 1% en "corner pocket", limitado en su borde inferior por la primera costilla, a nivel medial por la arteria subclavia y con el plexo braquial en su borde superior. Una vez comprobada la eficacia de la técnica anestésica se procedió al inicio de la técnica quirúrgica (Nadeau et al., 2013; Vermeulen et al., 2012).

Durante el intraoperatorio se indicó más sedación farmacológica con midazolam 0,03-0,05 mg/Kg o fentanilo 1 mg/Kg si el paciente lo requiere. Al finalizar la cirugía se administra analgesia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en este caso metamizol.

La técnica quirúrgica utilizada fue la estándar para la liberación del túnel carpiano mediante cirugía abierta:

- Se realiza anestesia regional mediante bloqueo axilar tal y como se menciona en párrafos precedentes.
- Se realizará isquemia preventiva colocando un torniquete en el brazo y se preparará el campo estéril.
- Se realiza una incisión longitudinal de tres centímetros entre las eminencias (Figura 12).
- Se disecciona el tejido celular subcutáneo hasta visualizar el ligamento transversal del carpo, el cual se secciona en su totalidad comprobando una liberación adecuada.
- Se sutura sólo el plano cutáneo con puntos separados con monofilamento de Nylon 3/0 (Figura 13).



**Figura 12: Incisión quirúrgica.**

Finalizada la intervención y con la herida prácticamente suturada (a excepción del último punto), se administraron 3 ml de la fracción L-PRP o PPP (según lo establecido en la sucesión aleatoria), mediante la instilación del preparado a través de una cánula flexible asegurando la completa irrigación del área (Figura 13).

A continuación, a todos los pacientes se les realizó una cura oclusiva con un apósito adhesivo semipermeable (Figura 13) y vendaje compresivo, y se les colocó el miembro en cabestrillo.



**Figura 13: Sutura quirúrgica y colocación del apósito adhesivo.** Nota: la jeringa y la cánula para la instilación del preparado plaquetario se muestran en esta fotografía por encima del apósito, una vez que el preparado ya ha sido administrado, la sutura cerrada y el apósito colocado.

Los pacientes fueron dados de alta el mismo día con tratamiento antibiótico profiláctico (cefonicid 500 mg cada 12 horas durante 5 días), metamizol en cápsulas para el dolor y omeprazol de 20 mg. Se les permitió movilizar los dedos de la mano y la muñeca de forma progresiva.

El apósito adhesivo fue retirado por el equipo médico a los 7 días durante la primera consulta médica tras la intervención. Los puntos de sutura fueron retirados por el equipo médico a los 10-15 días tras la intervención en una segunda consulta médica.

#### **4.4 Variables de estudio e instrumentos de medida**

##### **4.4.1 Variable principal**

La variable principal del estudio fue la fuerza de prensión de la mano afecta, que fue medida con un dinamómetro digital de mano. El dinamómetro utilizado fue el CAMRY MODEL: EH101 (Zhongshan Camry Manufacturer and Trading Co. Ltd., Guangdong, China) (Steiner et al., 2016).

Los pacientes se sentaron cómodamente en una silla estándar sin reposabrazos, con el hombro aducido y en rotación neutral, el codo flexionado a 90° y el antebrazo y la muñeca entre 0° y 15° de desviación cubital y dorsiflexión. El evaluador instruyó a los participantes para que sostuvieran el asa y la apretaran lo más fuerte posible durante 3 a 5 s, registrándose el pico de fuerza en kg. Los pacientes realizaron un total de 3 intentos, con 1 minuto de recuperación entre ellos. Para cada paciente se registró para su posterior análisis el promedio de fuerza de los 3 intentos.

##### **4.4.2 Variables secundarias**

###### **4.4.2.1 Formulario de funcionalidad “Quick-DASH”**

El cuestionario DASH o cuestionario de incapacidades del brazo, hombro y manos (del inglés *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*), es un cuestionario desarrollado por el *Institute for Work and Health* (una organización dedicada a la investigación ubicada en Toronto, Canadá), que evalúa la funcionalidad del miembro superior mediante 30 ítems. Este cuestionario ha sido traducido y validado al español por Hervás y colaboradores en 2006 (Hervás et al., 2006).

La versión reducida del cuestionario DASH, el cuestionario Quick-DASH, evalúa la función y los síntomas de la extremidad superior en personas con trastornos musculoesqueléticos. Es un cuestionario autoadministrado que consta de 11 ítems; cada ítem se puntúa del 1 a 5 según escala de Likert, con

valores crecientes en función de la intensidad de la disfunción y de los síntomas (Rosales et al., 2002). Este cuestionario también ha sido traducido y validado al español, en este caso por García y colaboradores en 2018 (García González et al., 2018). El cuestionario Quick-DASH (versión en español) se muestra en el Anexo 5.

El resultado se calcula según la siguiente fórmula:

$$\text{Resultado} = ([\text{suma de } n \text{ respuestas}/n] - 1) \times 25,$$

donde  $n$  es igual al número de respuestas completadas. La puntuación del Quick-DASH oscila de 0 a 100. A mayor puntuación, mayor discapacidad y gravedad de los síntomas. El cuestionario Quick-DASH no puede ser calculado si existe más de un ítem sin contestar (Kachooei et al., 2015; Rosales et al., 2002; Su, 2014).

#### **4.4.2.2 Cuestionario del túnel carpiano de Boston**

Se trata de un cuestionario desarrollado por Levine y colaboradores en 1993 (Levine et al., 1993). Los autores no dieron un nombre formal al cuestionario, por lo que recibe varios nombres como son: el cuestionario de túnel carpiano de Boston (BCTQ por sus siglas en inglés), cuestionario Levine, cuestionario del Túnel Carpiano de Brigham y Women, etc. (Jongs, 2017). Cabe destacar que el cuestionario ha sido validado al castellano por Oteo-Álvaro et al (Oteo-Álvaro et al., 2016). El cuestionario BCTQ (versión en español) se muestra en el Anexo 6.

Es un cuestionario autoadministrado específico para pacientes que padecen el STC. Consta de dos escalas, una escala que valora el estado funcional del paciente (*Functional status scale* o BCTQf) y otra escala que valora la severidad de los síntomas (*Severity of symptoms scale* o BCTQs). La primera comprende 8 ítems que se puntúan del 1 al 5, y la segunda abarca 11 preguntas con cinco respuestas posibles (5 puntos equivalen a la peor puntuación y 1 punto

es la mejor puntuación en cada escala). La puntuación final se determina por la suma de las puntuaciones de las respuestas dadas por el paciente, y dividiéndola por el número de ítems (en el caso de la escala del estado funcional del paciente, entre 8), y por el número de preguntas en el caso de la escala de la severidad de los síntomas (es decir, entre 11); siendo peores los síntomas y el estado funcional en la medida en que la puntuación sea mayor (Leite et al., 2006).

#### **4.4.2.3 Cuestionario clínico de dolor.**

La evaluación del dolor referido por los pacientes se realizó mediante la escala de valoración del dolor de Wong-Baker (Wong & Baker, 2018). Esta escala autoadministrada ofrece al paciente valorar de forma sencilla y subjetiva el dolor que presenta en ese momento y, aplicada longitudinalmente, permite determinar las variaciones de intensidad del dolor del paciente.

La escala está representada por seis caras, de menor a mayor dolor, pues a cada cara se le atribuye un nivel creciente de dolor de izquierda a derecha, donde se asigna el 0 a la cara que muestra ausencia de dolor y 10 a la cara con mayor intensidad de dolor, en intervalos pares (Figura 14). Debajo de cada cara está la opción numérica y descriptiva, que recoge del 0 al 10 y del “No duele” al “Duele el máximo”.



**Figura 14: Escala de valoración del dolor de Wong-Baker.**

Se le indica al paciente que elija la cara que corresponda al dolor que tiene en ese momento y rodee la puntuación de la cara seleccionada.

Este instrumento ha sido validado y se utiliza principalmente en población pediátrica. Sin embargo, algunos estudios han comprobado que tiene buena acogida en la población adulta por la facilidad en la interpretación del grado de dolor (Bashir et al., 2013).

#### **4.4.2.4 Valoración de la cicatriz**

La Escala de la Evaluación de Heridas de Southampton se desarrolló para reducir la subjetividad al definir las características de la herida. Consiste en un sistema de puntuación de las heridas que otorga valores numéricos, por lo que la valoración de la herida es más objetiva (Bailey et al., 1992). Es un sistema sencillo que se ha utilizado internacionalmente para clasificar las heridas quirúrgicas de diversos tipos, según sus complicaciones y magnitud, aunque inicialmente se diseñó para la valoración de las heridas de herniorrafía.

Esta escala también ha sido utilizada con éxito para auditar de manera sistemática las infecciones (Reilly, 1999), por lo que se considera que ayuda a graduar el nivel de cicatrización de las heridas e identificar si se ha producido infección (Moffatt et al., 2015). El formulario Southampton (versión en español) se muestra en el Anexo 7.

#### **4.4.2.5 Tiempo de baja laboral**

Se registró el número total de días de baja laboral de cada paciente después de la cirugía del STC.

#### **4.4.3 Otras variables**

El historial clínico-laboral de cada paciente se registró siguiendo el formulario del Anexo 8. En este cuestionario se recogió la siguiente información:



- Datos demográficos:
  - Edad, sexo, lado dominante.
- Antecedentes laborales:
  - Antigüedad en el puesto de trabajo.
  - Tipo de trabajo.
- Antecedentes de salud:
  - Enfermedades metabólicas.
  - Intervenciones previas.
  - Lesiones traumáticas o por sobrecarga en el miembro superior afectado.
  - Lado afectado.
- Estudios complementarios:
  - Electromiografía.

#### **4.5 Análisis estadístico**

El tamaño de muestra deseado se calculó después de realizar un estudio piloto con 20 pacientes, que indicó un tamaño del efecto de  $f = 0,26$  para el resultado de la variable principal (fuerza de prensión de la mano); considerando esto, así como un valor  $\alpha$  de 0,05 y una potencia deseada del 90%, utilizamos el programa G \* Power (v.3.0.10) para estimar que se necesitaba un tamaño de muestra de 42 participantes. Contabilizando las pérdidas potenciales del 15%, establecimos el tamaño de la muestra final en 50 pacientes.

Se obtuvieron los estadísticos descriptivos expresando las variables continuas en media (desviación estándar) o mediana (rangos intercuartiles) según su normalidad o no; las variables categóricas en número (porcentaje) y expresando en todos los casos el intervalo de confianza del 95%. La distribución normal se comprobó por el test de Kolmogorov-Smirnov para determinar el empleo de pruebas paramétricas o no paramétricas.

La comparación de los resultados obtenidos en el grupo L-PRP y el grupo control en las distintas variables (fuerza de prensión de la mano, cuestionario

## **Material y Métodos**

Quick-DASH, BCTQf, BCTQs y escala de dolor de Wong-Baker) antes y 6 semanas después de la cirugía se realizó mediante un ANOVA, utilizando un modelo factorial mixto (*split-plot*) con dos variables independientes: 1) tipo de intervención, con dos niveles: L-PRP y PPP; 2) tiempo, con dos niveles: pre-cirugía y 6 semanas post-cirugía.

Del mismo modo, se utilizó el modelo factorial mixto para comparar el plaquetocrito de ambos grupos (L-PRP y PPP) antes y después del tratamiento de las muestras de sangre por centrifugación. Los tamaños del efecto de  $\eta^2$  se calcularon para todas las comparaciones del ANOVA de manera que  $0,01 < 0,06$ ,  $0,06 < 0,14$  y  $0,14$  o superior, respectivamente, correspondían a un tamaño de efecto pequeño, mediano y grande (Cohen, 1988).

Para valorar las diferencias entre ambos grupos en las puntuaciones de la escala de Southampton a las 6 semanas de la intervención y, tras verificar el incumplimiento de las pruebas de normalidad, se realizó la prueba U de Mann-Whitney. Asimismo, para comparar el número de días de baja entre pacientes de ambos grupos, y tras verificar el cumplimiento de la normalidad, se realizó la prueba t de muestras independientes.

Finalmente, para determinar la relación independiente entre el recuento de plaquetas en el grupo L-PRP y las distintas variables del estudio (fuerza de prensión de la mano, cuestionario Quick-DASH, BCTQf, BCTQs, escala de dolor de Wong-Baker, escala de Southampton y número de días de baja), también calculamos correlaciones bivariadas para todos los pacientes utilizando el coeficiente de correlación de Pearson.

El análisis estadístico se realizó por intención de tratar, empleando el programa estadístico SPSS versión 18.0 para Windows. El nivel de significación para todas las comparaciones se estableció en  $P \leq 0,05$ .

#### **4.6 Aspectos éticos**

El estudio se llevó a cabo siguiendo los requisitos éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964 y en la séptima revisión de 2013 ([World Medical Association \(AMM\), 2013](#)). El estudio contó con la aprobación del Comité Ético de la Universidad CEU Cardenal Herrera (número de registro CEI16/029, Anexo 3).

Todos los sujetos estudiados fueron convenientemente informados sobre la naturaleza de su participación en el estudio y firmaron un documento de consentimiento informado. Los documentos de consentimiento informado para la obtención de plasma rico en plaquetas y para la liberación quirúrgica del túnel carpiano se muestran en los Anexos 9 y 10, respectivamente.

Además, este estudio fue registrado en la base de datos de estudios clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos ([ClinicalTrials.gov](#)), con el código de registro NCT03548259 (Anexo 4).



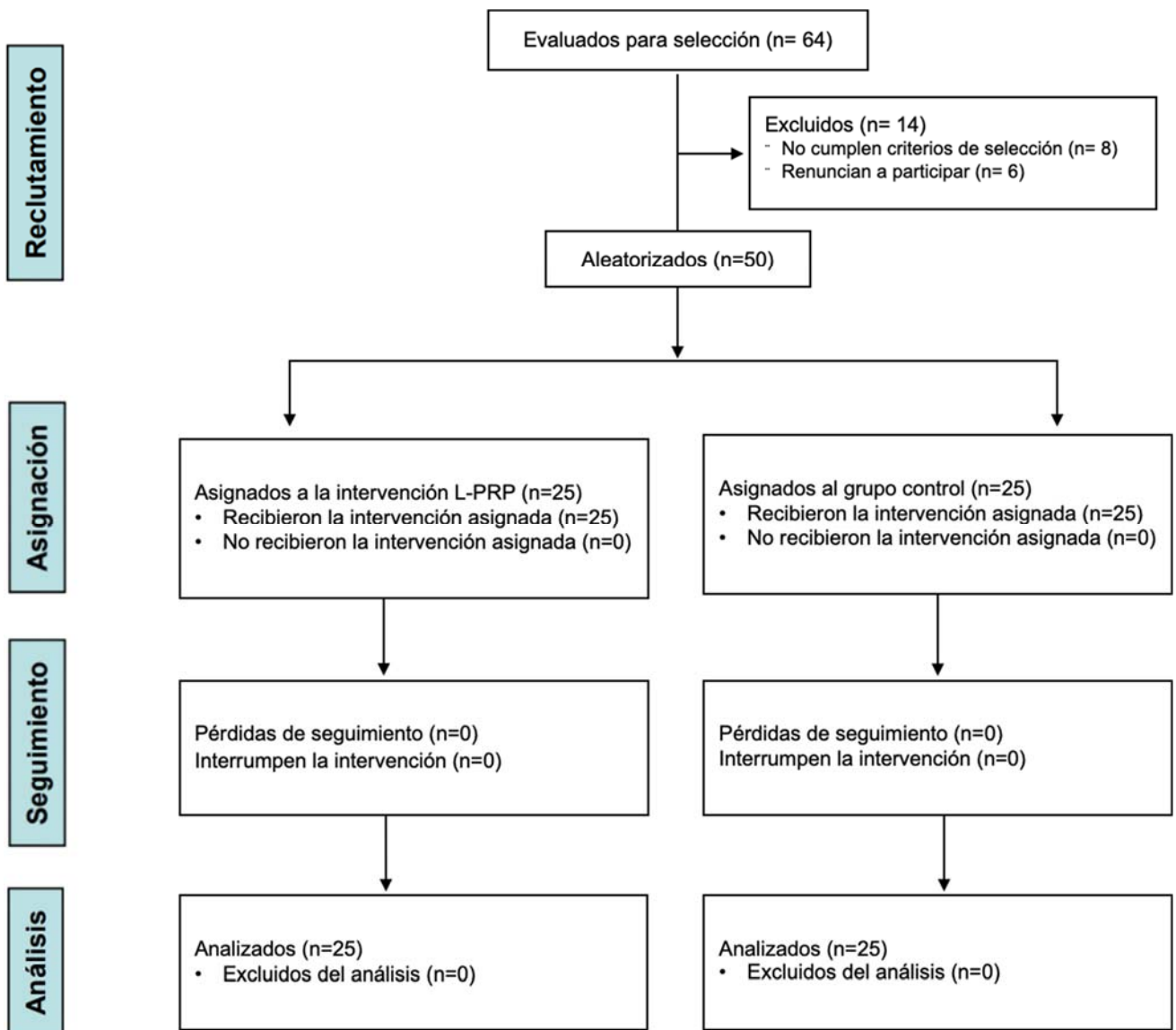
# *Resultados*



## **5. Resultados**

### **5.1 Descripción de la cohorte**

Un total de 64 pacientes voluntarios fueron evaluados para participar en el estudio. De éstos, seis pacientes no quisieron participar y ocho fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión: patología concomitante (n= 4), intervención por fractura de radio (n=1), intervención por cáncer de mama del lado afecto de STC (n=1), presencia de enfermedad reumática (n=1), y presencia de diabetes insulino dependiente (n=1). Así, 50 participantes fueron aleatoriamente asignados al grupo L-PRP o al grupo control. La figura 15 muestra el diagrama de flujo de los participantes en el estudio.



**Figura 15: Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.**



Las características clínicas basales de cada grupo están representadas en la siguiente tabla (Tabla 3):

**Tabla 3: Características clínicas basales de los pacientes.**

VARIABLES	GRUPO	
	L-PRP	CONTROL
EDAD (años)	46,1 ± 6,8	46,4 ± 10,6
Fuerza de prensión (Kg)	20,7 ± 9,9	22,1 ± 9,9
Escala de dolor de Wong-Baker (0-10)	7,4 ± 2,3	7,6 ± 2,3
Quick-DASH (0-100)	54,7 ± 31,5	64,3 ± 25,0
BCTQ-severidad (1-5)	3,5 ± 0,8	3,6 ± 0,6
BCTQ-funcionalidad (1-5)	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,9
Plaquetas/ $\mu$ L	261.000 ± 55.908	285.955 ± 74.650
Plaquetas L-PRP/ $\mu$ L	1.021.488 ± 355.603	1.095.545 ± 355.298
Plaquetas PPP/ $\mu$ L	25.421 ± 7.350	32.439 ± 19.429
SEXO (hombres/mujeres)	6/19	7/18
Grado afectación EMG (normal/mínimo/leve/moderado/severo/extremo)	(0/0/3/9/11/1)	(0/0/1/11/10/1)
Lado dominante (derecho/izquierdo)	23/2	23/2
Lado afecto (derecho/izquierdo)	13/12	14/11

BCTQ = *Boston Carpal Tunnel Questionnaire*; DASH = *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*; EMG = electromiografía; L-PRP = Plasma rico en plaquetas y leucocitos; PPP = Plasma pobre en plaquetas. Valores presentados como media  $\pm$  desviación típica.

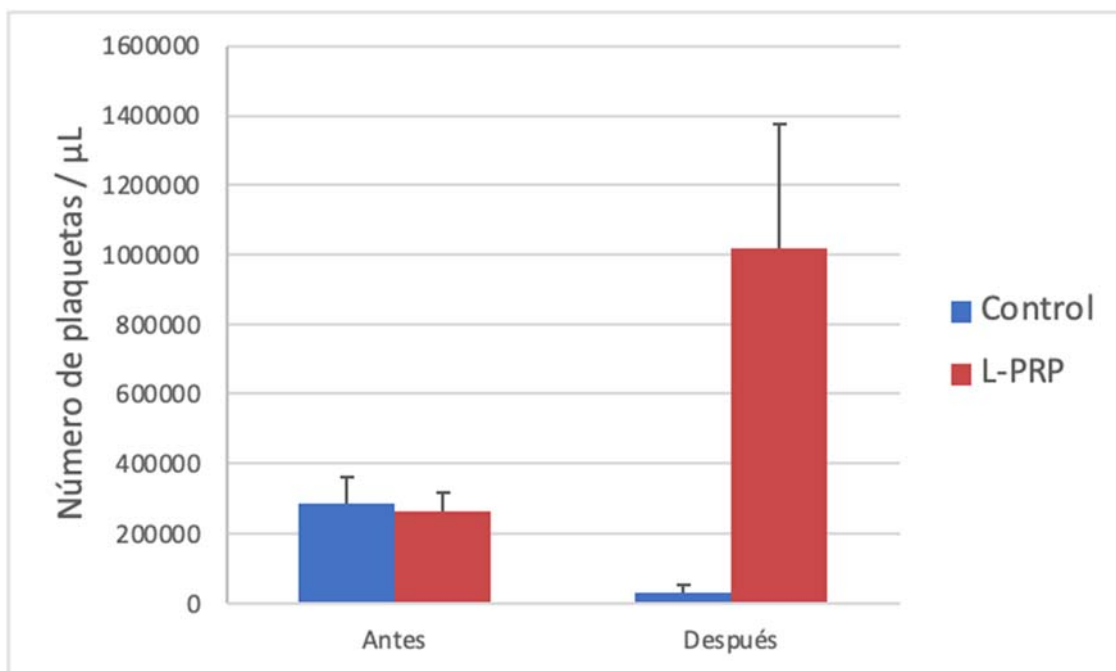
Tras la intervención quirúrgica, no se reportaron ningún tipo de complicaciones derivadas del tratamiento en ninguno de los grupos.

## 5.2 Análisis del plaquetocrito

En cuanto al análisis del plaquetocrito de las muestras de sangre mediante contador Coulter, la concentración media de plaquetas en la sangre total fue de 261.000  $\pm$  55.908 plaquetas /  $\mu$ L en el grupo L-PRP y 285.955  $\pm$  74.650 plaquetas /  $\mu$ L en el grupo PPP. Tras la centrifugación de las muestras y obtención de las

## Resultados

diferentes fracciones, la concentración media de plaquetas de las fracciones inyectadas fue de  $1.021.488 \pm 355.603$  plaquetas /  $\mu\text{L}$  en los pacientes L-PRP y  $32.439 \pm 19.429$  plaquetas /  $\mu\text{L}$  en los pacientes PPP (Figura 16). Por tanto, el factor de aumento en la concentración de plaquetas respecto a la cantidad inicial en sangre fue de  $3,91 \pm 1,36$  en la muestra de L-PRP y de  $0,11 \pm 0,07$  en la muestra de PPP.



**Figura 16: Cuantificación del plaquetocrito en las muestras sanguíneas de los pacientes.** El gráfico muestra el número de plaquetas por  $\mu\text{L}$ , antes y después de la centrifugación mediante el sistema GPS III.

Como era de esperar, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el plaquetocrito en sangre de ambos grupos de pacientes ( $P=0,239$ ). Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas tanto en el número de plaquetas entre ambas fracciones tras la centrifugación de la sangre ( $P<0,001$ , control vs. L-PRP), como de cada una de las fracciones respecto a la concentración inicial de plaquetas en sangre ( $P<0,001$ , en el grupo control y  $P<0,001$ , en el grupo L-PRP, antes vs. después de la centrifugación).

A continuación, se calculó la eficiencia de captura de plaquetas del dispositivo de acuerdo a la siguiente fórmula (Fadadu et al., 2019):

$$\begin{aligned} & \text{Eficiencia de captura (\%)} \\ &= \frac{\text{Volumen de PRP} \times \text{N}^{\circ} \text{ de plaquetas en PRP}}{\text{Volumen total de sangre} \times \text{N}^{\circ} \text{ de plaquetas en sangre}} \end{aligned}$$

El resultado obtenido para la eficiencia de captura de plaquetas del dispositivo fue del 50,7%.

Respecto a las dosis recibidas por los pacientes, la cantidad final de plaquetas administradas fue de  $9,7 \pm 5,8 \times 10^7$  plaquetas al grupo PPP y de  $3,1 \pm 1,1 \times 10^9$  plaquetas al grupo L-PRP.

### **5.3 Análisis de las variables de interés**

Los resultados del ANOVA de los efectos principales mostraron diferencias estadísticamente significativas en el factor tiempo en las 5 variables (fuerza de prensión, escala de dolor de Wong-Baker, Quick-DASH, BCTQ-severidad y BCTQ-funcionalidad,  $P < 0,05$ ), no encontrándose diferencias significativas en la interacción Grupo x Tiempo para ninguna de estas 5 variables (Figuras 17, 18, 19, 20 y 21).

## Resultados

Leyenda de las figuras  
17, 18, 19, 20 y 21:

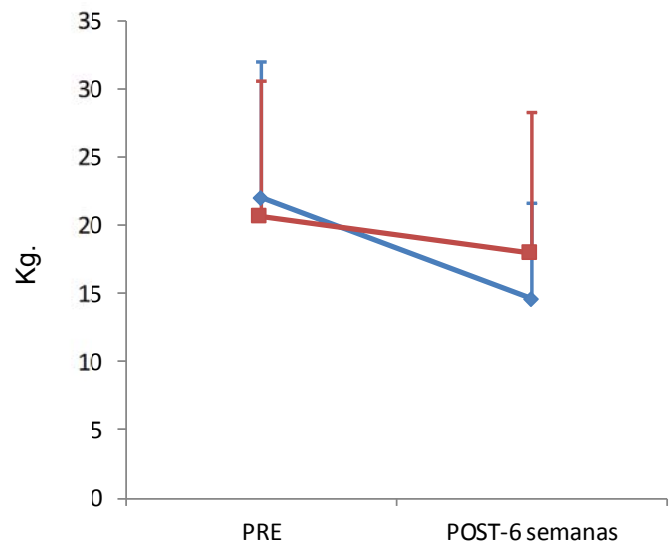
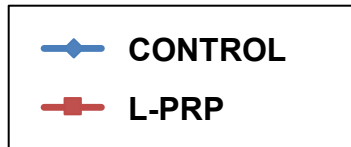


Figura 17: Valores de fuerza prensil, interacción Grupo x Tiempo.

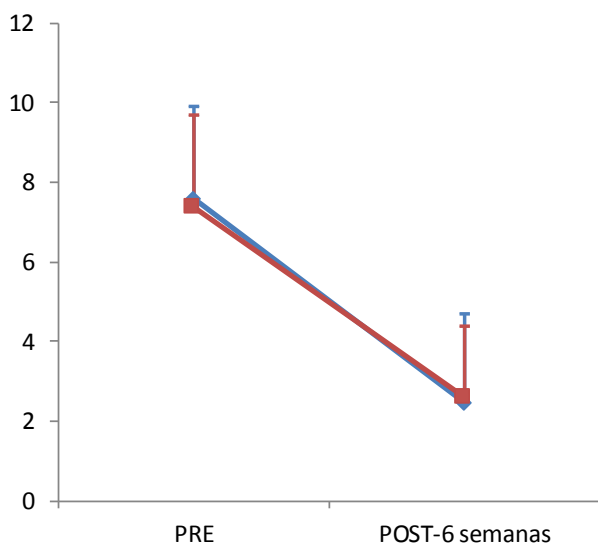


Figura 18: Puntuaciones en la escala de dolor de Wong-Baker, interacción Grupo x Tiempo.

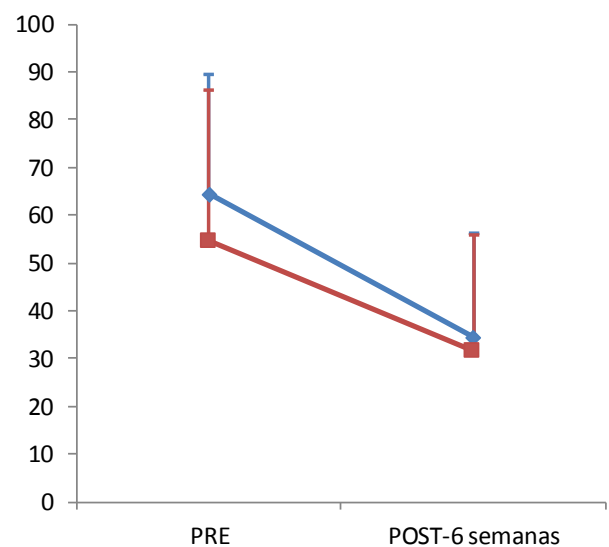
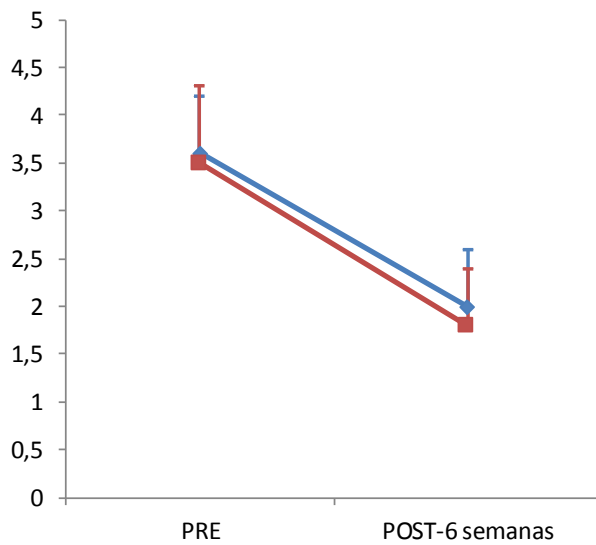
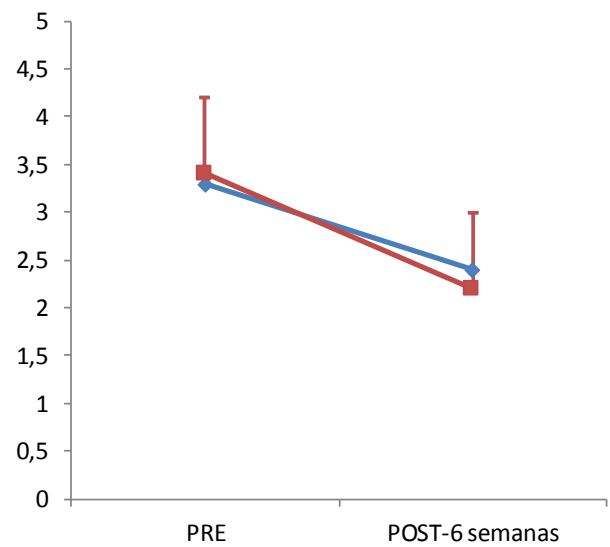


Figura 19: Puntuaciones en el cuestionario Quick-DASH, interacción Grupo x Tiempo.



**Figura 20: Puntuaciones en la subescala de severidad de síntomas del BCTQ, interacción Grupo x Tiempo.**



**Figura 21: Puntuaciones en la subescala de funcionalidad del BCTQ, interacción Grupo x Tiempo.**

### **5.3.1 Análisis de las variables de interés dentro de cada uno de los grupos tras el tratamiento (comparación intra-grupo)**

Como era de esperar, los resultados de las comparaciones intra-grupo mostraron una disminución tras la intervención (6 semanas) en todas las variables en ambos grupos. Dicha disminución fue estadísticamente significativa en todas las comparaciones excepto en la variable fuerza de presión en el grupo L-PRP (Tabla 4).

**Tabla 4: Resultados de las pruebas post-hoc de la comparación intra-grupo (PRE minus POST-6 semanas).**

VARIABLES	GRUPO	PRE	POST-6 semanas	DIF. (95% IC)	$\eta^2_p$	P
<b>Fuerza de prensión (Kg)</b>	L-PRP (n=20)	20,7 ± 9,9	18,0 ± 10,2	2,7 (-3,1 a 8,5)	0,024	0,348
	CONTROL (n=19)	22,1 ± 9,9	14,7 ± 6,9	7,4 (1,5 a 13,2)	0,146	0,016
<b>Escala de dolor de Wong-Baker (0-10)</b>	L-PRP (n=25)	7,4 ± 2,3	2,6 ± 1,8	4,8 (3,6 a 6,0)	0,606	<0,001
	CONTROL (n=22)	7,6 ± 2,3	2,5 ± 2,2	5,1 (3,9 a 6,3)	0,604	<0,001
<b>Quick-DASH (0-100)</b>	L-PRP (n=24)	54,7 ± 31,5	31,7 ± 24,1	23,0 (11,8 a 34,2)	0,275	<0,001
	CONTROL (n=23)	64,3 ± 25,0	34,5 ± 21,7	29,8 (18,4 a 41,2)	0,380	<0,001
<b>BCTQ-severidad (1-5)</b>	L-PRP (n=23)	3,5 ± 0,8	1,8 ± 0,6	1,8 (1,4 a 2,1)	0,730	<0,001
	CONTROL (n=23)	3,6 ± 0,6	2,0 ± 0,6	1,6 (1,2 a 1,9)	0,676	<0,001
<b>BCTQ-funcionalidad (1-5)</b>	L-PRP (n=23)	3,4 ± 0,8	2,2 ± 0,8	1,2 (0,8 a 1,6)	0,430	<0,001
	CONTROL (n=22)	3,3 ± 0,9	2,4 ± 0,6	0,9 (0,5 a 1,4)	0,307	<0,001

BCTQ = *Boston Carpal Tunnel Questionnaire*; DASH = *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*;  $\eta^2_p$  = Eta al cuadrado parcial; L-PRP = Plasma rico en plaquetas y leucocitos; P = p-valor. Valores presentados como media ± desviación típica. Entre paréntesis se presentan los Intervalos de Confianza (IC) de la diferencia de medias al 95%.

### 5.3.2 Análisis de las variables de interés entre el grupo control (PPP) y experimental (L-PRP) antes y después del tratamiento (comparación inter-grupo)

Los resultados de las pruebas post-hoc no reportaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos tras la intervención (6 semanas) en ninguna variable (Tabla 5).

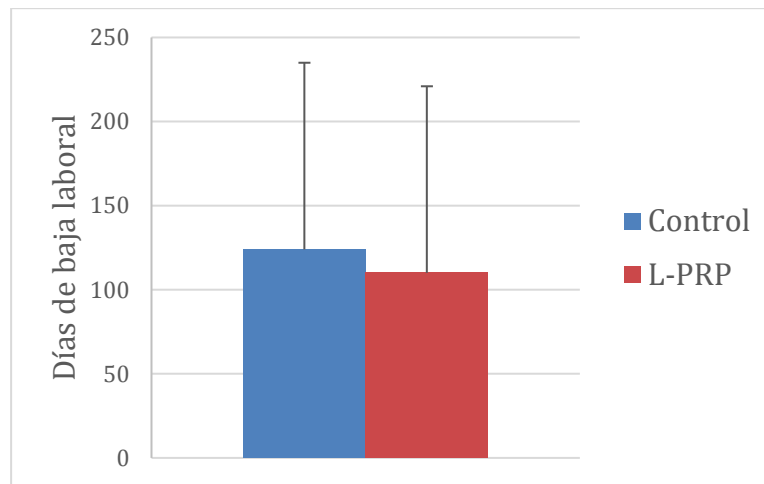
**Tabla 5: Resultados de las pruebas post-hoc de la comparación entre grupos (L-PRP minus Control) a las 6 semanas del tratamiento.**

VARIABLES	GRUPO				L-PRP minus CONTROL (POST-6 semanas)		
	PRE		POST-6 semanas		DIF. (95% IC)	$\eta^2_p$	P
	L-PRP	CONTROL	L-PRP	CONTROL			
<b>Fuerza de prensión</b> (Kg)	20,7 ± 9,9	22,1 ± 9,9	18,0 ± 10,2	14,7 ± 6,9	3,3 (-2,5 a 8,9)	0,035	0,255
<b>Escala de dolor de Wong-Baker</b> (0-10)	7,4 ± 2,3	7,6 ± 2,3	2,6 ± 1,8	2,5 ± 2,2	0,1 (-1,2 a 1,2)	0,000	0,980
<b>Quick-DASH</b> (0-100)	54,7 ± 31,5	64,3 ± 25,0	31,7 ± 24,1	34,5 ± 21,7	-2,8 (-16,3 a 10,7)	0,004	0,676
<b>BCTQ-severidad</b> (1-5)	3,5 ± 0,8	3,6 ± 0,6	1,8 ± 0,6	2,0 ± 0,6	-0,2 (-0,6 a 0,1)	0,037	0,201
<b>BCTQ-funcionalidad</b> (1-5)	3,4 ± 0,8	3,3 ± 0,9	2,2 ± 0,8	2,4 ± 0,6	-0,2 (-0,6 a 0,3)	0,016	0,407

BCTQ = *Boston Carpal Tunnel Questionnaire*; DASH = *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand*;  $\eta^2_p$  = Eta al cuadrado parcial; L-PRP = Plasma rico en plaquetas y leucocitos; P = p-valor. Valores presentados como media ± desviación típica. Entre paréntesis se presentan los Intervalos de Confianza (IC) de la diferencia de medias al 95%.

Los resultados de la prueba U de Mann-Whitney no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en las puntuaciones de la escala de Southampton a las 6 semanas de la intervención (P=0,609, Z=-0,969). La mediana [rango intercuartil] para esta variable fue de 0 [0] en ambos grupos.

Los resultados de la prueba t de muestras independientes no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con relación al número de días de baja tras la cirugía (P=0,590), si bien el promedio de días de baja fue menor en el grupo L-PRP en relación con el grupo control (110 ± 70 vs. 124 ± 111 días) (Figura 22).



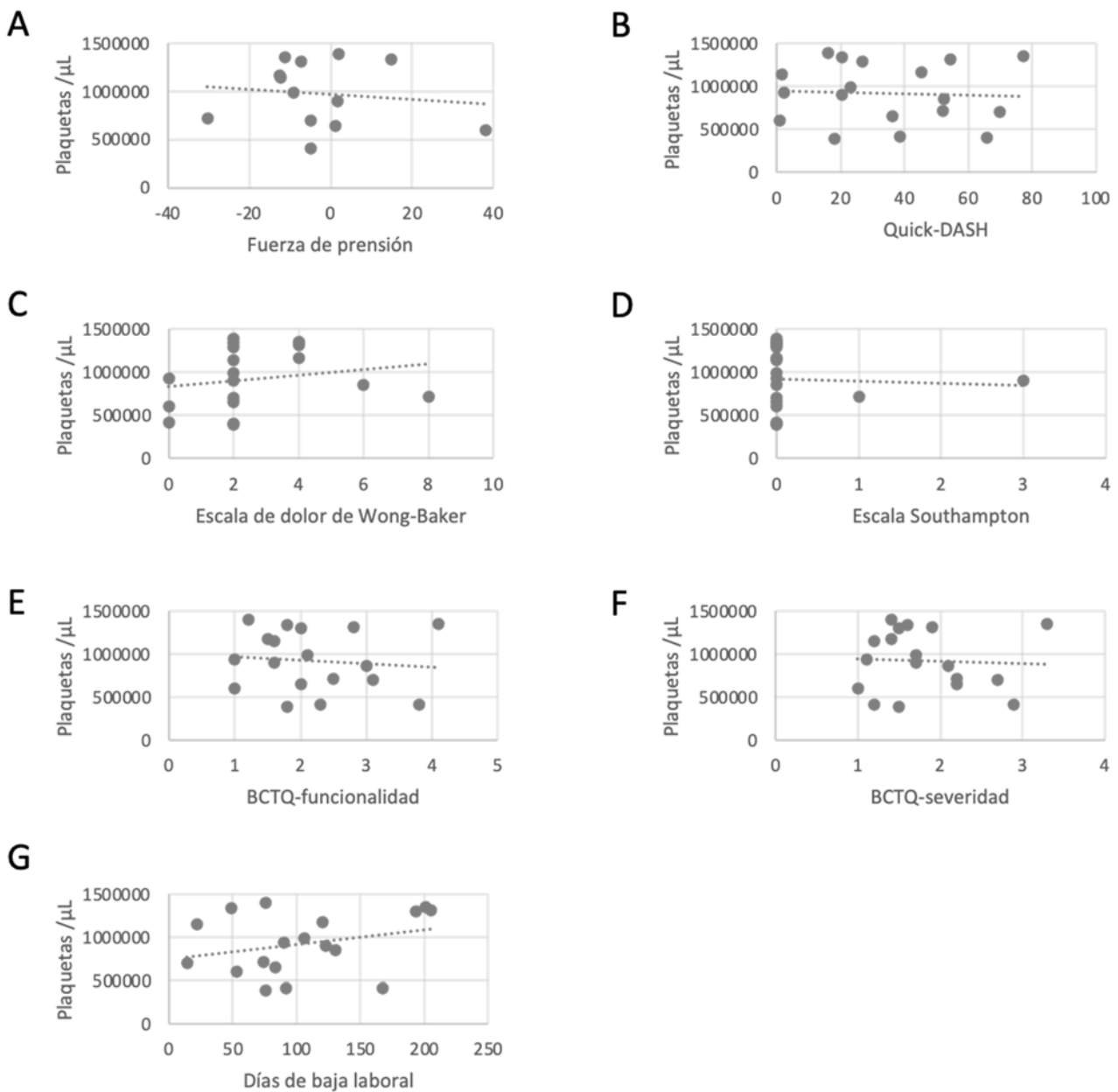
**Figura 22: Días de baja laboral de los pacientes tras la intervención quirúrgica.**

#### **5.4 Estudio de correlación entre el plaquetocrito y los resultados obtenidos para cada una de las variables estudiadas**

Con el fin de dilucidar la existencia o no de relación independiente entre la cantidad de plaquetas administradas y el resultado de cada una de las variables en el grupo experimental tras el tratamiento (por ejemplo, ¿es mayor la mejoría en la fuerza de agarre de aquellos pacientes del grupo PRP inyectados con mayor cantidad de plaquetas?), se realizaron correlaciones bivariadas para todos los pacientes utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Las gráficas de correlación mediante regresión lineal se muestran en la figura 23.

El resultado obtenido mostró que no existe una correlación significativa entre el recuento medio de plaquetas y el resultado obtenido en ninguna de las variables estudiadas. Los resultados del coeficiente de Pearson (r) y el p-valor (P) de cada variable fueron: fuerza de presión:  $r = -0,123$ ,  $P = 0,690$ ; cuestionario Quick-DASH:  $r = -0,059$ ,  $P = 0,815$ ; escala de dolor de Wong-Baker:  $r = 0,191$ ,  $P = 0,448$ ; cuestionario del túnel carpiano de Boston, funcionalidad:  $r = -0,095$ ,  $P = 0,707$ ; cuestionario del túnel carpiano de Boston, sintomatología:  $r = -0,050$ ,  $P = 0,707$ ; escala Southampton:  $r = -0,059$ ,  $P = 0,815$  días de baja laboral:  $r = 0,288$ ,  $P = 0,246$ ).





**Figura 23: Gráficas de correlación entre la cantidad de plaquetas inyectadas (plaquetas/ $\mu\text{L}$ ) y las variables post-tratamiento. (A) Fuerza de presión, (B) Formulario Quick-DASH, (C) Escala de dolor de Wong-Baker, (D) Escala Southampton, (E) Formulario BCTQ para la funcionalidad, (F) Formulario BCTQ para la severidad de los síntomas y (G) Días de baja laboral**



## *Discusión*



## 6. Discusión

El uso del PRP está ampliamente extendido en la práctica clínica habiendo demostrado su eficacia en multitud de áreas médicas como dermatología (Merchán et al., 2019), estética y medicina regenerativa (Abu-Ghname et al., 2019; Samadi et al., 2019) ginecología (Dawood & Salem, 2018), odontología (Franchini et al., 2019) urología (Epifanova et al., 2020) oftalmología (Anitua et al., 2016), cirugía cardíaca (Zhai et al., 2019); así como en multitud de patologías del sistema músculo-esquelético y medicina deportiva (Le et al., 2019; Mariani, 2020; Marques et al., 2015). Es además una técnica en constante aumento. De hecho, estudios recientes estiman que el mercado global del PRP crecerá entre 380 millones y 4,5 mil millones de dólares durante los próximos años (Jones et al., 2018) y se calcula que el mercado alrededor de PRP alcanzará los 451,9 millones de dólares en 2024, con una tasa de crecimiento anual del 12,5% (Isabel Andia & Maffulli, 2018).

Entre los múltiples usos de PRP se incluye el tratamiento conservador del túnel carpiano. Desde que Malahias y colaboradores publicaran el primer estudio en 2015, diversos estudios experimentales han probado los beneficios del PRP en el tratamiento del STC (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; S.-R. Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Kuo et al., 2017; Malahias et al., 2015, 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). Sin embargo, el uso de esta estrategia en el tratamiento quirúrgico del STC está todavía por esclarecer.

El presente estudio constituye el primer ensayo controlado prospectivo, aleatorizado y triple ciego que ha explorado la eficacia de la aplicación local de L-PRP como tratamiento adyuvante de la cirugía abierta del túnel carpiano. Los resultados obtenidos han confirmado parcialmente nuestras hipótesis iniciales de estudio. Así, la aplicación de L-PRP mejoró la recuperación funcional postoperatoria (a las 6 semanas) en comparación con la aplicación de PPP-control. Concretamente, los pacientes tratados con L-PRP mostraron una recuperación más temprana de la fuerza prensil máxima de la mano (variable

principal del estudio) en comparación con los pacientes del grupo control PPP. Sin embargo, contrariamente a nuestras expectativas, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (L-PRP vs. PPP) en el resto de las variables del estudio.

### **6.1 Evidencias previas sobre el uso de PRP en el tratamiento del STC**

La idea de utilizar L-PRP como adyuvante al tratamiento quirúrgico del STC se originó a partir de los resultados de estudios previos que ya han demostrado los efectos positivos de la infiltración de PRP en el tratamiento conservador del STC, tanto en pacientes con severidad “mínima”, “leve” o “moderada” (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Kuo et al., 2017; Malahias et al., 2015, 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017) como en pacientes con severidad “moderada” o “severa” (Chen et al., 2021). De hecho, 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis recientes han confirmado los efectos beneficiosos que el PRP aporta frente a otros tratamientos conservadores en el tratamiento del STC (Catapano et al., 2020; Dong et al., 2020; Lin et al., 2020).

Así, por ejemplo, en un estudio cuasiexperimental no controlado, una inyección guiada por ecografía de 1 a 2 ml de PRP en 14 pacientes con STC de severidad “leve” produjo resultados positivos en términos de dolor al mes y a los 3 meses de seguimiento (Malahias et al., 2015; Uzun et al., 2017) en un ensayo no aleatorizado simple ciego que reclutó a 40 pacientes con STC de severidad de “mínima” o “leve”, encontró una mejoría significativa de la sintomatología (BCTQs) y del estado funcional (BCTQf) a los 3 meses de la infiltración de PRP en comparación con un grupo al que se le realizó una infiltración con corticoesteroides. Otro ensayo prospectivo controlado aleatorizado simple ciego, realizado por Wu y cols., valoró los efectos de una inyección guiada por ultrasonidos de 3 ml de PRP en 60 pacientes con STC de severidad entre “leve” y “moderada” (Wu et al., 2017). A los 6 meses del tratamiento, estos autores reportaron reducciones estadísticamente significativas en dolor (medido con la EVA), en las puntuaciones globales del BCTQs, y en el área de sección transversal del nervio mediano en comparación con un grupo control portador de

una férula nocturna. Los autores concluyeron que el PRP es seguro, alivia eficazmente el dolor y mejora la discapacidad en estos pacientes. De manera similar, en un estudio prospectivo aleatorizado y controlado con un grupo placebo (Malahias et al., 2018) una inyección guiada por ultrasonidos de 2 ml de PRP en 50 pacientes con STC de severidad entre “leve” y “moderada”, mejoró la discapacidad del hombro, brazo y mano (medida a través del cuestionario Q-DASH) a las 4 y 12 semanas de seguimiento. Un año más tarde se publicaron 4 nuevos estudios que exploraban PRP en el tratamiento del STC. En el conducido por Atwa et al., una sola inyección de 2 ml de PRP en 18 pacientes con STC “leve” o “moderado” resultó en mejoras significativas en las puntuaciones de dolor y BCTQs en el seguimiento de 1 y 3 meses en comparación con una inyección de corticosteroides en 18 pacientes controles (Atwa et al., 2018). Güven y al., encontraron que una sola inyección de 1 ml de PRP combinada con el uso de una férula nocturna durante 4 semanas mejoró las métricas electrofisiológicas en 18 pacientes con STC “leve” o “moderado”, y redujo el área transversal del nervio mediano en comparación con un grupo control (únicamente portador de una férula nocturna) (Güven et al., 2019). Shen et al. demostraron en un ensayo clínico aleatorizado que la inyección de 3 ml PRP en 26 pacientes con STC “moderado”, mejoraba la funcionalidad del brazo (medida con el BCTQf) y el diámetro del nervio mediano a los tres meses, así como la distancia motora distal y el diámetro del nervio mediano a los seis meses respecto al grupo control que recibió una inyección de Dextrosa al 5% (Shen et al., 2019). En otro ensayo clínico aleatorizado, Senna et al. demostraron que la inyección de 2 ml de PRP en 49 pacientes con STC “leve” o “moderado” fue más efectiva que la inyección de corticoesteroides (grupo control) en la mejora de las manifestaciones clínicas (síntomas, signos y BCTQ) y de algunas de las variables electrofisiológicas (conducción motora y sensorial y latencia sensorial) tras 3 meses de tratamiento, si bien no existieron diferencias significativas entre los tratamientos tras 1 mes (Senna et al., 2019). En 2020 se publicaron 2 nuevos estudios. En el estudio prospectivo controlado y aleatorizado conducido por Hashim et al., 40 pacientes con STC “muy leve” a “moderado” fueron tratados con 1 ml de PRP (20 de ellos con PRP extraído tras una única centrifugación y otros 20 con PRP extraído tras 2 centrifugaciones) (Hashim et al., 2020). Ambos grupos presentaron mejores resultados respecto al dolor (medido mediante

EVA), sintomatología y estatus funcional (medido mediante el BCTQ) y en las variables electrofisiológicas (latencia motora distal y pico de latencia sensorial) que el grupo control que recibieron inyección de corticoesteroides. Además, según estos autores, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos inyectados con PRP, por lo que ambos protocolos de preparación del PRP parecen igual de efectivos ([Hashim et al., 2020](#)). En el estudio publicado por *Chang et al.*, el objetivo de los autores fue realizar un estudio clínico para comparar el uso de onda de choque extracorporeal en adición a la inyección de 2 ml de PRP en el tratamiento del STC “moderado”. Pese a que esta comparación está fuera del interés de nuestro trabajo, cabe destacar que ambos grupos (tanto el grupo tratado con PRP como el grupo tratado con PRP y onda de choque extracorporeal) mejoraron en todas las variables estudiadas (BCTQ, diámetro del nervio mediano, latencia motora distal y velocidad de conducción nerviosa sensorial) a todos los tiempos evaluados (1, 3 y 6 meses) respecto a los niveles basales ([Chang et al., 2020](#)). Finalmente, en 2021 se publicó el último estudio que ha evaluado la aplicación de PRP en el TSC hasta el momento. En este estudio, *Chen* y colaboradores trataron 26 pacientes con STC bilateral “moderado” a “severo”, de forma que en una mano les inyectaron 3,5 ml de suero salino y en la otra 3,5 ml de PRP. Los resultados muestran que las manos inyectadas con PRP mejoraron en todas las variables estudiadas: sintomatología y funcionalidad (medida con el BCTQ), variables electrofisiológicas (velocidad de conducción del nervio sensitivo y latencia motora distal) y diámetro del nervio mediano ([S.-R. Chen et al., 2021](#)).

Se podría afirmar que, el uso de PRP como tratamiento conservador para el STC es prometedor, si bien los resultados deben tomarse con precaución ya que algunos de los estudios publicados presentan limitaciones metodológicas (falta de aleatorización, grupos reducidos, ausencia de grupo control) y, más importantemente, no existen pautas unívocas sobre la preparación PRP. Tampoco el mecanismo molecular del PRP en este contexto ha sido dilucidado todavía.

Hasta la fecha, 1 revisión sistemática ([Malahias et al., 2019](#)) y 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis han tratado de dilucidar la eficacia de este



tratamiento (Catapano et al., 2020; Dong et al., 2020; Lin et al., 2020). En el primer metaanálisis, publicado por Catapano *et al.*, únicamente se incluyeron 4 ensayos clínicos, los correspondientes a Uzun, Wu, Malahias y Raeissadat y sus colaboradores (Malahias et al., 2018; Raeissadat et al., 2018; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). Pese al bajo número de estudios analizados, los autores concluyeron que existieron diferencias estadísticamente significativas en la mejora de la sintomatología de los pacientes tratados con PRP, mayor disminución de dolor y mejora de la conducción nerviosa respecto al grupo control (que incluía tanto estudios con férula nocturna, como corticoesteroides o inyección de placebo) (Catapano et al., 2020). En el metaanálisis publicado por Lin *et al.* se exploró el tratamiento conservador del STC tanto con PRP como con dextrosa 5%, como alternativa a tratamientos clásicos como corticoesteroides o férula nocturna, o respecto al placebo. En este caso se analizaron 10 artículos, de los cuales, 8 versaban sobre el uso de PRP (Uzun, Wu, Malahias, Raeissadat, Güven, Atwa, Shen, Senna y sus colaboradores) (Atwa et al., 2018; Güven et al., 2019; Malahias et al., 2018; Raeissadat et al., 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). De acuerdo a sus resultados, tanto el PRP como la dextrosa al 5% fueron superiores al resto de tratamientos conservadores o placebo en la mejoría de la sintomatología (Lin et al., 2020). En el metaanálisis conducido por Dong *et al.* (el más reciente y completo), se incluyeron los ensayos clínicos con más de 10 pacientes por grupo que hubieran explorado el tratamiento con PRP en el STC “leve” o “moderado” (Dong et al., 2020). En total, 9 ensayos clínicos (con 434 pacientes) fueron incluidos en su análisis, concretamente los publicados por: Uzun, Wu, Raeissadat, Malahias, Atwa, Güven, Shen, Senna, Hashim y sus colaboradores (Atwa et al., 2018; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Malahias et al., 2018; Raeissadat et al., 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017). El resultado de este metaanálisis concluyó que el tratamiento con PRP, en comparación con otros tratamientos conservadores, reduce significativamente más la inflamación del nervio mediano (medido mediante el área del corte transversal del nervio antes y después del tratamiento,  $\Delta$ CSA) tras 1 mes de tratamiento. Estas diferencias continuaron siendo estadísticamente significativas tras 3 y 6 meses de tratamiento. Además del  $\Delta$ CSA, tanto el dolor (medido mediante la EVA) como los síntomas y estado funcional de los pacientes (medido

mediante BCTQ) y algunas variables electrofisiológicas (latencia sensitiva al pico y la velocidad de conducción del nervio sensorial) fueron significativamente mejor en los pacientes tratados con PRP que con otros tratamientos conservadores a los 3 meses. Esta mejoría a medio plazo se mantuvo a largo plazo y continuó siendo estadísticamente significativa en aquellas variables de las que se disponían datos tras 6 meses de tratamiento (BCTQs y BCTQf). En definitiva, el PRP es eficaz en el tratamiento conservador del STC leve o moderado, y es además superior a los tratamientos conservadores tradicionales mejorando el dolor y la función del miembro superior, así como reduciendo la inflamación del nervio mediano con un efecto que se prorroga en el medio-largo plazo. Los mismos autores apuntan a que probablemente la ausencia de diferencias entre los tratamientos a un mes sea debido a que, en 5 de los 9 estudios incluidos, el tratamiento control fue la inyección con corticoesteroides cuyo efecto ocurre en el corto plazo. En otras palabras, en el corto plazo PRP es igual de efectivo que los tratamientos tradicionales, pero es superior a los mismos tras 3 y 6 meses desde el tratamiento.

Además de en el STC, el PRP también ha mostrado propiedades antiinflamatorias en varios tejidos y/o patologías relacionadas con el sistema músculo-esquelético como por ejemplo en el tratamiento de lesiones tendinosas (epicondilitis lateral, tendinopatía patelar, tendinopatía del telón de Aquiles y fascitis plantar), en osteoartritis de cadera y de rodilla, neuropatías y lesiones musculares (Le et al., 2018; Robins, 2017; Mikel Sánchez et al., 2018; Scully et al., 2018). Su uso como coadyuvante en cirugías del sistema músculo-esquelético también ha sido probado, concretamente en la reparación artroscópica del manguito rotador, reparación del tendón de Aquiles, cirugía del ligamento cruzado anterior, fracturas óseas o cirugías de menisco; si bien existen pocos estudios (en ocasiones con resultados no coincidentes) y el beneficio demostrado en algunos casos fue pobre (Le et al., 2018; Robins, 2017; Mikel Sánchez et al., 2018).

En base a toda la evidencia científica expuesta en los párrafos precedentes, nos planteamos como hipótesis que los pacientes tratados con L-

PRP también podrían beneficiarse de sus efectos durante la cirugía abierta del túnel carpiano.

## **6.2 Aspectos metodológicos del concentrado plaquetario: tipo, obtención y administración**

El concentrado plaquetario de elección en nuestro estudio fue, según la clasificación de Dohan Ehrenfest y colaboradores ([Dohan Ehrenfest et al., 2009](#)), el PRP rico en leucocitos con baja densidad de la red de fibrina o L-PRP. Pese a que algunos investigadores defienden el uso de PRP pobre en leucocitos frente al L-PRP ([Kolber et al., 2018](#)), no existe un consenso claro en la comunidad científica debido al papel clave de los leucocitos en los procesos de regeneración y cicatrización. Además, se ha demostrado que los componentes celulares no plaquetarios del PRP son importantes para una correcta función plaquetaria ([Parrish et al., 2016](#)) y que la concentración de factores de crecimiento es mayor en el PRP rico en leucocitos que en el PRP pobre en leucocitos con un perfil de seguridad comparable ([Castillo et al., 2011](#); [Kolber et al., 2018](#)); si bien, no todos los autores concuerdan con esta última afirmación ([Dong et al., 2020](#)).

L-PRP también ha demostrado mejores resultados que el PRP pobre en leucocitos en enfermedades como la epicondilitis y la osteoartritis ([Le et al., 2018](#); [Robins, 2017](#)), y ha sido la terapia utilizada por prácticamente todos los estudios mencionados anteriormente que exploran el PRP en el tratamiento del túnel carpiano excepto por 2: el estudio publicado por Chen y colaboradores para pacientes con patología moderada o severa ([S.-R. Chen et al., 2021](#)) y el estudio publicado por Raeissadat y colaboradores ([Raeissadat et al., 2018](#)). En el caso de Chen *et al.*, los propios autores animan a realizar futuros estudios con L-PRP en este tipo de pacientes, mientras que en el trabajo de Raeissadat *et al.* y de manera inconsistente, los datos reportados por los propios autores especificaron una concentración media de leucocitos del 5-10% en la preparación de PRP final, valor muy superior a la concentración leucocitaria en sangre. Recordemos que las clasificaciones de los concentrados plaquetarios consideran muestras ricas en leucocitos aquellas con contenidos leucocitarios por encima del valor basal o (en el caso de la clasificación PLRA y de la propuesta por la Sociedad

Internacional de Trombosis y Hemostasia) por encima del 1% (Harrison et al., 2018; Lana et al., 2017; Mautner et al., 2015). En definitiva, existen serias dudas sobre el tipo de PRP utilizado por estos autores. Además, y contrariamente al resto de estudios que sí reportaron una mejoría en los pacientes tratados con PRP, estos autores no encontraron diferencias entre el grupo tratado y el grupo control en ninguna de las variables estudiadas: dolor (medido mediante la escala EVA), mediciones electrofisiológicas (latencia máxima del potencial de acción del nervio sensorial y latencia de inicio del potencial de acción del componente muscular) y severidad de los síntomas y estatus funcional (medido mediante BCTS). Cabe destacar que este trabajo presenta ciertas limitaciones y sesgos reconocidos por los propios autores como son: la ausencia de ciego en las mediciones, una población muestral limitada y un tiempo de seguimiento corto. Además, los autores refieren una diferencia metodológica respecto al resto de estudios publicados hasta esa fecha, ya que únicamente administraron a los pacientes 1 ml del concentrado plaquetario mientras que el resto de estudios administraron cantidades mayores: 1-2 ml en el estudio de Malahias *et al.* (Malahias et al., 2015), 2 ml en el de Uzun *et al.* (Uzun et al., 2017), 3 ml en el de Wu *et al.* (Wu et al., 2017) y 5 ml en el de Kuo *et al.* (Kuo et al., 2017). Sin embargo, y además de la duda al respecto de la ausencia o presencia de leucocitos en su muestra, consideramos que debe de haber otros factores que han podido influenciar en el resultado negativo de estos autores, ya que el resto de estudios publicados (algunos con menores tamaños muestrales, a tiempos de seguimientos más cortos o también inyectando únicamente 1 ml de concentrado plaquetario), sí han encontrado diferencias significativas en las variables estudiadas.

Respecto a los inconvenientes que puede presentar el L-PRP en comparación al PRP sin leucocitos, algunos autores muestran su preocupación sobre los efectos indeseables que pueda tener, particularmente aquellos relacionados con la aparición de fibrosis (Kelc & Vogrin, 2015). Sin embargo, cabe señalar que, por un lado, la fibrosis no siempre se correlaciona con un empeoramiento de la evolución clínica (Tos et al., 2015) y, por otro lado, la preocupación sobre el aumento de la fibrosis tras el tratamiento con PRP parece estar delimitada a los músculos, que es una estructura no afectada por la

liberación quirúrgica del ligamento carpiano realizada en nuestros pacientes. Además, los estudios clínicos con PRP rara vez informan la presencia de fibrosis (Andia et al., 2015).

En definitiva, por todo lo expuesto anteriormente y pese a la reticencia de algunos autores al uso de L-PRP por los potenciales problemas de fibrosis que pudieran aparecer (todavía no demostrados en el caso del STC), consideramos que este tipo de concentrado plaquetario es, a priori, el más adecuado para nuestro propósito.

De entre las opciones comerciales disponibles para la obtención del L-PRP, el sistema GPS III se encuentra entre las más comunes. De acuerdo a Dohan Ehrest y colaboradores, este dispositivo tiene una buena recolección tanto de plaquetas como de leucocitos, manteniendo bajos los niveles de fibrina (Dohan Ehrest et al., 2009), siendo además uno de los sistemas que demostró mayor concentración de plaquetas en comparación con otros (Castillo et al., 2011; Degen et al., 2017; Jeremy Magalon et al., 2014; Mazzocca et al., 2012; Sundman et al., 2011). Esta eficiencia ha sido recientemente confirmada en una revisión sistemática conducida por Oudelaar y colaboradores (Oudelaar et al., 2019). Además, algunos autores han demostrado que la cantidad de plaquetas correlaciona directamente con la cantidad de factores de crecimiento del preparado plaquetario (Jeremy Magalon et al., 2014; Sundman et al., 2011), cosa que incrementaría el beneficio potencial de L-PRP; si bien (y tal y como se ha comentado en el apartado de la introducción 1.4.2 *Definición, tipos y clasificación del PRP*), la cantidad de plaquetas óptima a administrar es todavía objeto de debate. Más adelante retomaremos esta cuestión a propósito de los resultados obtenidos.

Otra de las ventajas del sistema GPS III es que permite la recolección del plasma pobre en plaquetas, que en nuestro estudio fue utilizado para inyectar a los pacientes del grupo control.

En relación a la cantidad (en volumen) de PRP aplicada a los pacientes, ya se ha comentado anteriormente que en la bibliografía el rango varía entre 1 y

5 ml en el tratamiento del STC. En nuestro caso, el dispositivo permite la obtención de 3,5 ml, de los cuales 0,5 ml se destinaron al análisis en laboratorio. Por tanto, 3 ml fueron inyectados en los pacientes tratados, considerándose un volumen adecuado por encontrarse dentro del rango de lo publicado por el resto de los autores. Además, cabe mencionar que, a diferencia del tratamiento conservador del STC, los fenómenos de hidrodisección no son relevantes en nuestro estudio puesto que es la propia cirugía la que resuelve el atrapamiento del nervio mediano. En definitiva y para esta aplicación clínica en particular, consideramos de mayor relevancia la cantidad de plaquetas inyectadas, por encima del volumen inyectado.

En cuanto al número de dosis y debido a nuestro diseño experimental (en el que el PRP es inyectado en el quirófano a través de la sutura inmediatamente después de la cirugía), únicamente se administró una dosis de 3 ml de PRP a los pacientes. Cabe destacar que todos los artículos que exploran PRP en el tratamiento conservador del STC, excepto uno, utilizaron una única dosis. Este artículo es el caso clínico publicado por Kuo y colaboradores en el que se utilizaron dos dosis de PRP de 5 ml, separadas durante 2 semanas (Kuo et al., 2017). Además del PRP, también los corticoesteroides suelen ser utilizados en dosis únicas en el tratamiento conservador del STC (Ostergaard et al., 2020).

El tipo de anticoagulante utilizado en el sistema GPSIII incluye el citrato de dextrosa (ACD-A) en cada kit de extracción. Según Mariani *et al.*, este tipo de anticoagulante es el más utilizado en las preparaciones de PRP, siendo además de los más efectivos en mantener la estructura plaquetaria (Mariani, 2020). Además, otros autores han demostrado que no existe diferencias significativas en la cantidad de factores de crecimiento al comparar este coagulante con otros de uso común como el EDTA o el citrato de sodio (Do Amaral et al., 2016). En los artículos publicados sobre el uso de PRP en el tratamiento conservador del STC, la mayoría de autores optaron por el citrato de sodio (Uzun, Wu, Atwa, Shen, Senna, Hashim, Chang y sus respectivos colaboradores) (Atwa et al., 2018; Chang et al., 2020; Hashim et al., 2020; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017), frente a los tres autores que optaron por ACD-A (Raeissadat, Güven, Chen y sus respectivos colaboradores) (S.-R.

Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Raeissadat et al., 2018). Otros autores no reportan qué tipo de anticoagulante utilizaron. Es el caso de los dos artículos publicados por Malahias *et al.* y el artículo de Kuo *et al.* (Kuo et al., 2017; Malahias et al., 2015, 2018).

La activación plaquetaria preferida en la mayoría de aplicaciones clínicas suele ser la de tipo endógena, ya que produce una liberación de factores de crecimiento más lenta y mantenida en el tiempo (Wasterlain et al., 2012). Sin embargo, no todos los autores concuerdan con esta afirmación y defienden que la liberación de factores de crecimiento aumenta cuando se produce una activación de tipo exógeno. De hecho, en un reciente artículo publicado por Khaled y colaboradores (Khaled et al., 2020) los autores afirman que la liberación de factores de crecimiento (concretamente PDGF y TGF- $\beta$ ) fue estadísticamente superior en las muestras activadas con calcio gluconato, trombina o una combinación de ambos, que el PRP sin activar. En nuestra opinión, el problema de este tipo de comparaciones radica en el control utilizado (PRP sin activación), que no consideramos equivalente al PRP con activación endógena que sería el control adecuado, pero que, por motivos obvios, no puede utilizarse.

En nuestro caso, la elección de activación endógena se basó principalmente en evitar cualquier tipo de coagulación temprana para poder inyectar el preparado de forma líquida. De esta forma facilitamos la administración y (más importantemente) aseguramos una completa irrigación de todas las estructuras del área quirúrgica. Además, según Wasterlain y colaboradores, otro beneficio adicional de la activación endógena es la eliminación del riesgo a reacciones inmunológicas que podrían producir las sustancias utilizadas para la activación (Wasterlain et al., 2012). En los artículos publicados sobre el uso de PRP en el tratamiento conservador del STC, únicamente el artículo de Hashim *et al.* especifica que la activación es endógena (Hashim et al., 2020). Otros 6 artículos (los dos publicados por Malahias, Uzun, Raeissadat, Güven y Chen y sus respectivos colaboradores), no especifican nada al respecto, por lo que presumiblemente utilizaron también activación endógena (S.-R. Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Malahias et al., 2015, 2018; Raeissadat et al., 2018; Uzun et al., 2017). De los artículos restantes, 3

utilizaron trombina autóloga (Wu, Shen, Chang y sus colaboradores) (Chang et al., 2020; Shen et al., 2019; Wu et al., 2017), el artículo de Kuo et al. también reporta el uso de trombina, aunque no especifica de qué tipo (Kuo et al., 2017) y 2 utilizaron cloruro cálcico (Atwa, Senna y sus respectivos colaboradores) (Atwa et al., 2018; Senna et al., 2019).

### **6.3 Análisis hematológico de las muestras**

Como era de esperar los resultados obtenidos de los recuentos de plaquetas previos a la centrifugación, se encontraron dentro de los niveles fisiológicos (Kolber et al., 2018; Le et al., 2018), no existiendo diferencias entre el grupo control y el experimental. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas para y entre ambos grupos tras la centrifugación (comparaciones intra e inter-grupo).

Respecto al factor de aumento, fue de  $0,11 \pm 0,07$  en la muestra de PPP, lo que se traduce en una dosis de plaquetas mínima administrada a los pacientes controles, concretamente dos órdenes de magnitud menor que los pacientes inyectados con L-PRP. Respecto a este grupo experimental, el factor de aumento en la concentración de plaquetas fue de  $3,91 \pm 1,36$ , lo que representa una eficiencia de captura del 50,7%. Estos valores están en consonancia y dentro del rango de lo publicado por otros autores utilizando este mismo dispositivo (Castillo et al., 2011; Degen et al., 2017; Jeremy Magalon et al., 2014; Mazzocca et al., 2012; Sundman et al., 2011).

Si comparamos nuestros resultados con los reportados en los artículos en los que se ha utilizado PRP en el tratamiento conservador del STC, únicamente 3 de los 13 artículos experimentales publicados han reportado información sobre el concentrado plaquetario: Wu y colaboradores obtuvieron un factor de aumento en la concentración de plaquetas de  $2,7 \pm 0,4$  utilizando el sistema comercial ReagentKit-THT-1 (Wu et al., 2017). Uzun y colaboradores obtuvieron (según se infiere de sus datos publicados) un factor de aumento de  $6,4 \pm 1,4$  utilizando un sistema manual de doble centrifugación (Uzun et al., 2017) mientras que Hashim y colaboradores obtuvieron (según se infiere de sus datos publicados) un factor



de aumento de  $2,12 \pm 0,05$  y  $3,26 \pm 0,5$  utilizando un sistema manual de simple o doble centrifugación respectivamente (Hashim et al., 2020). El artículo publicado por Güven et al. no reporta los datos de las muestras inyectadas en los pacientes, pero informan de que en cinco ensayos previos utilizando la misma metodología, obtuvieron un factor de aumento de entre 4 y 6 (Güven et al., 2019). En definitiva, y a la vista de los resultados, nuestros valores se encontrarían dentro del rango reportado por estos autores.

El volumen de L-PRP inyectado, tanto en el estudio de Wu, como en el de Uzun, como en nuestro propio estudio, fue de 3 ml del concentrado plaquetario en los pacientes del grupo experimental; por lo que la dosis de plaquetas recibida por nuestros pacientes se encontraría de igual forma dentro del rango de ambos estudios. En el estudio publicado por Uzun y colaboradores, sí se especifica la cantidad de plaquetas en el concentrado plaquetario ( $1.532.000 \pm 342.000$  plaquetas /  $\mu\text{L}$ ), por lo que la dosis promedio exacta que recibieron estos pacientes fue de  $4,6 \pm 1 \times 10^9$  plaquetas, muy similar por tanto a la recibida en promedio por nuestros pacientes del grupo experimental que fue de  $3,1 \pm 1,1 \times 10^9$  plaquetas. En el estudio publicado por Hashim y colaboradores también se especifica el número exacto de plaquetas, siendo de  $412.100 \pm 9.070$  plaquetas /  $\mu\text{L}$  (mediante extracción con 1 centrifugación) y  $666.300 \pm 101.400$  plaquetas /  $\mu\text{L}$  (mediante extracción con 2 centrifugaciones). Sin embargo, en este caso los autores inyectaron únicamente 1 ml de PRP, por lo que la dosis que recibieron los pacientes fue algo menor, concretamente de  $4,12 \pm 0,09 \times 10^8$  y  $6,66 \pm 1,01 \times 10^8$  plaquetas.

Tal y como se ha comentado en el apartado de la introducción 1.4.2 *Definición, tipos y clasificación del PRP*, no existe en la literatura un claro consenso sobre la cantidad de plaquetas óptima en los tratamientos con PRP. Con el fin de averiguar si una mayor cantidad de plaquetas inyectadas a nuestros pacientes se correlacionaría con mejores resultados en las variables estudiadas, se realizaron estudios de correlación bivariadas. De acuerdo a los resultados obtenidos, una mayor concentración de plaquetas en las muestras de L-PRP no mejoran el resultado obtenido en ninguna de las variables medidas, incluida la fuerza de agarre. Estos resultados van en consonancia con los publicados en el

informe “Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma” por la Sociedad Internacional de Medicina Celular y con los resultados obtenidos por Uzun y colaboradores (Harmon et al., 2011; Uzun et al., 2017). De hecho, hay autores cuyos experimentos *in vitro* apuntan a que las concentraciones de plaquetas por encima del óptimo pueden resultar baldío (debido al número limitado de receptores en las membranas celulares) o incluso conducir a un aumento de la diferenciación celular a costa de la proliferación, lo que a su vez disminuiría la eficiencia del PRP con consecuencias clínicas subóptimas (Graziani et al., 2006; Liu et al., 2002; Tavassoli-Hojjati et al., 2016; Vahabi et al., 2017). Otros autores, en este caso en un modelo animal de regeneración ósea, reportan un efecto inhibitorio a altas concentraciones plaquetarias (Weibrich et al., 2004; Wipperman & Goerl, 2016). En definitiva, futuros experimentos deberán de esclarecer la dosis óptima de plaquetas a administrar, no solo en el tratamiento del STC, sino en general para cualquiera de las aplicaciones clínicas que utilizan estas terapias.

#### **6.4 Metodología y seguridad del procedimiento quirúrgico**

El procedimiento quirúrgico de elección fue la cirugía abierta, puesto que es la cirugía de rutina en el hospital en el que se llevaron a cabo las intervenciones quirúrgicas. Cabe recordar que ninguna cirugía en particular ha demostrado mayor efectividad que el resto, sin embargo, los pacientes sometidos a cirugías endoscópicas (en comparación con las de tipo abierto) retornan al trabajo una media de 1 semana antes (Wipperman & Goerl, 2016). Dado que la incorporación laboral es una de las variables secundarias objeto de estudio, el uso de este tipo de cirugía podría resultar, a priori, más adecuado para estudiar el efecto coadyuvante de la inyección de PRP.

Cabe destacar que todas las cirugías y tratamientos se desarrollaron sin incidentes, no reportándose ningún tipo de efecto secundario en ninguno de los grupos durante el periodo de tiempo estudiado. Este resultado concuerda con los resultados publicados en el tratamiento conservador del STC, en el que únicamente 1 de los 13 estudios experimentales publicados, concretamente el conducido por Raeissadat y colaboradores, ha reportado complicaciones en

algunos de los pacientes (Raeissadat et al., 2018). Según estos autores, de los 21 pacientes tratados 4 reportaron prurito, 1 reportó dolor en los dedos y otro reportó sensación de quemazón tras 10 semanas de seguimiento. En el resto de estudios publicados hasta la fecha (que incluyen un total de 308 pacientes y 332 manos tratadas con PRP), 10 estudios específicamente refieren que no existieron ningún tipo de efectos adversos (aunque en el estudio de Senna y colaboradores sí refieren que los pacientes tratados con PRP sintieron una sensación de dolor más elevada que se resolvió tratando el área afecta con hielo) (Chang et al., 2020; S.-R. Chen et al., 2021; Güven et al., 2019; Kuo et al., 2017; Malahias et al., 2015, 2018; Senna et al., 2019; Shen et al., 2019; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017), mientras que 2 estudios no especifican la existencia o no de efectos adversos en los pacientes (Atwa et al., 2018; Hashim et al., 2020). Curiosamente y tal y como se ha comentado anteriormente, el trabajo de Raeissadat y colaboradores presenta ciertas incoherencias y es además el estudio que difiere respecto al resto de autores en cuanto a la eficacia del PRP.

En definitiva, el uso de PRP parece seguro para poder ser utilizado en el tratamiento del STC, tanto en las terapias de tipo conservador (donde se han realizado seguimientos de hasta 1 año), como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico.

Respecto a la evaluación de los pacientes post-cirugía, el tiempo se estableció en 6 semanas ya que es a partir de esta semana cuando los pacientes pueden realizar completamente aquellas actividades que requieren fuerza.

## **6.5 Resultados obtenidos en las variables de estudio**

Observando los resultados obtenidos, el principal hallazgo de nuestro trabajo mostró que, aunque la cirugía abierta descompresiva resolviese por igual la compresión ligamentosa presente en los pacientes de ambos grupos (L-PRP y PPP), y por ello mejorase significativamente por igual en ambos grupos las puntuaciones en las distintas escalas y cuestionarios (Wong-Baker, Quick-DASH, BCTQ-severidad y BCTQ-funcionalidad); el grupo infiltrado con L-PRP posiblemente experimentó una reducción más rápida de la inflamación

posquirúrgica y una mejor cicatrización, lo que contribuyó a una recuperación de la fuerza prensil máxima de la mano significativamente más temprana en comparación con el grupo control PPP.

Pese a que la falta de fuerza prensil es uno de los síntomas del STC (Baker et al., 2013), ninguno de los artículos publicados que exploran el uso de PRP en el tratamiento no quirúrgico del STC (excepto el publicado por Wu y colaboradores) ha incluido esta variable en sus estudios (Wu et al., 2017). Para evaluar la recuperación funcional de la mano, el resto de trabajos centran su interés en las variables electrofisiológicas así como en el cuestionario BCTQ. Por el contrario, en nuestro estudio (que centra su interés en pacientes con tratamiento quirúrgico), la fuerza de agarre cobra mayor importancia dado que es una de las complicaciones más habituales que pueden retrasar la evolución postoperatoria (Macfarlane et al., 2014). Además, en el artículo publicado por Wu y colaboradores (que centran sus esfuerzos en el tratamiento conservador y que administran PRP directamente sobre el nervio mediano mediante inyección perineural guiada por ecografía), la dinamometría de elección fue la fuerza de pellizco. Este tipo de dinamometría mide de forma más directa la recuperación motora del nervio mediano, nervio que inerva los principales músculos encargadas del movimiento de pinza (a saber: músculo oponente del pulgar, flexor corto del pulgar, flexor largo del pulgar, flexor profundo del segundo dedo y flexor superficial del segundo dedo). En nuestro estudio, en el que la descompresión del nervio mediano se resuelve mediante cirugía, consideramos que la dinamometría de elección debía ser la fuerza de agarre ya que permite evaluar, además de la recuperación de las estructuras inervadas por el nervio mediano, la recuperación funcional de toda la mano.

En cualquier caso y pese a las diferencias experimentales entre ambos estudios, cabe destacar que los pacientes tratados con PRP en el estudio de Wu et al. mejoraron también la fuerza de pellizco respecto al valor inicial antes del tratamiento. Sin embargo, tampoco estos autores encontraron diferencias inter-grupo (Wu et al., 2017).

En relación con la rápida recuperación de la fuerza de agarre observada en nuestros pacientes, podría haberse debido al efecto del L-PRP sobre las distintas estructuras potencialmente afectadas en el STC: (1) nervio mediano, (2) tendones y vainas sinoviales de los músculos flexores de los dedos, y (3) tejidos blandos del túnel carpiano (piel, tejido subcutáneo, fascia palmar y/o ligamento transversal del carpo). A continuación, se discuten los posibles efectos del L-PRP sobre cada una de las citadas estructuras.

### ***Nervio mediano***

Entre los criterios de inclusión del estudio se consideró la indicación quirúrgica del STC tras fallo del tratamiento conservador. La inclusión de este criterio implicó que el grado de severidad del STC de nuestros pacientes fuera mayoritariamente alto. Así, el 92% de la muestra del estudio reportó un grado de severidad en la escala de Padua compatible con alteraciones motoras del nervio mediano, alteraciones que aparecen a partir de un grado de severidad “moderado” y que podrían comprometer la fuerza prensil de la mano. Específicamente, un 42% de los pacientes mostraron un grado de severidad “moderado”, un 46% mostró un grado de severidad “severo”, y un 4% mostró un grado de severidad “extremo”, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la distribución entre ambos grupos (9/12/1 en el L-PRP vs. 12/11/1 en el PPP, para moderado/severo/extremo, respectivamente). Por lo tanto, la afectación motora del nervio mediano limitando la capacidad muscular contráctil, y con ello la fuerza prensil máxima de la mano, pudo verse revertida con mayor rapidez gracias a los posibles efectos del L-PRP sobre el nervio. En esta línea, se ha sugerido que varios factores de crecimiento juegan un papel positivo en la regeneración de los nervios periféricos lesionados y en la eliminación del dolor neuropático (Y.-S. Chen et al., 1999; Farrag et al., 2007; Kuffler, 2013; McTigue et al., 2000; Oya et al., 2002; Özdinler & Macklis, 2006; Mikel Sánchez, Anitua, Delgado, Sanchez, et al., 2017). De hecho, basándose en datos de modelos animales, algunos investigadores han corroborado la hipótesis de que el PRP promueve específicamente la angiogénesis, la neurogénesis y la regeneración nerviosa al actuar directamente sobre el propio nervio (Ding et al., 2009; Giannessi et al., 2014; Park & Kwon, 2014; Mikel

Sánchez, Anitua, Delgado, Prado, et al., 2017; Sariguney et al., 2008). Asimismo, se ha demostrado en modelos murinos, que el PRP también tiene un efecto antiinflamatorio en el tejido nervioso y que puede atenuar la inflamación en enfermedades neurodegenerativas (Anitua et al., 2014, 2015). Más aún, se ha visto que el PRP puede reducir la inflamación del nervio mediano y disminuir el grosor del tejido conectivo subsinovial dentro del túnel carpiano en un modelo animal en conejos (Park & Kwon, 2014). Por otra parte, existe también evidencia creciente de los beneficios del PRP en la regeneración del nervio periférico en humanos (Anjayani et al., 2014; Güven et al., 2019; Malahias et al., 2015, 2018; M. Sánchez et al., 2014; Scala et al., 2014; Uzun et al., 2017; Wu et al., 2017).

Pese a estas evidencias y a los resultados positivos del PRP en el tratamiento conservador del STC mencionados en los párrafos precedentes, parece improbable que los resultados en la recuperación más temprana de la fuerza prensil máxima de la mano en el grupo L-PRP de nuestro estudio, fueran principalmente debidos a una rápida recuperación de la conducción del nervio mediano. Al margen de que no realizamos ningún estudio electrofisiológico (conducción nerviosa) y/o de imagen (sección transversal) del nervio mediano (por lo que no podemos evidenciar la existencia de un efecto positivo del L-PRP sobre este nervio periférico), cabe señalar que los ramos terminales del nervio mediano afectados por la compresión en el STC únicamente inervan a algunos músculos situados en la mano. Concretamente, inervan a los músculos de la eminencia tenar (flexor corto del pulgar, oponente del pulgar y abductor corto del pulgar) y a los músculos lumbricales I y II, todos ellos músculos con una contribución menor a la fuerza de agarre. Así, son fundamentalmente los músculos del antebrazo (flexor superficial de los dedos, flexor profundo de los dedos y flexor largo del pulgar) los que principalmente contribuyen a la fuerza de agarre, y estos músculos no están afectados en el STC debido a que están inervados por ramos proximales del nervio mediano situados en el antebrazo. Por todo ello, no parece probable que una mejora potencial en los ramos terminales del nervio mediano contribuyese de forma principal a la recuperación más temprana de la fuerza de agarre de la mano en el grupo L-PRP. Además, hay autores que apuntan que la regeneración nerviosa producida por la inyección de PRP requiere de tiempos mayores de 6 semanas. De hecho, en el estudio

conducido por Chen y colaboradores en pacientes con STC con severidad moderada o severa, no encontraron diferencias entre el grupo control y experimental ni en la latencia motora distal, ni en el área de sección del nervio mediano tras 1 y 3 meses post-inyección, pero sí tras 6 y 12 meses (S.-R. Chen et al., 2021). También cabe comentar que la inyección de PRP no fue efectuada directamente ni intra, ni perineural, sino que el concentrado fue irrigado desde capas más superficiales. En definitiva, no parece probable que la recuperación temprana de la fuerza prensil sea directamente debida al efecto del L-PRP sobre la regeneración nerviosa a corto plazo, si bien no puede descartarse que el tratamiento pueda haber colaborado a reducir la inflamación del nervio mediano (en consonancia a lo reportado por diversos autores y revisado por Kuffler en 2020) (Kuffler, 2020). De esta forma, L-PRP contribuiría a disminuir el dolor neuropático y la incomodidad que produciría sobre el área afecta una prueba como es la medición de la fuerza prensil mediante dinamometría, en la que se requiere un esfuerzo máximo que tensiona toda el área lesionada. De hecho, en un estudio reciente publicado por Hassanien y colaboradores, el PRP ha demostrado su eficacia colaborando a reducir el dolor y el entumecimiento de la neuropatía diabética mediante su aplicación perineural en el nervio mediano (Hassanien et al., 2020).

### ***Tendones y vainas sinoviales de los músculos flexores de los dedos***

Otra posible explicación a la más temprana recuperación de la fuerza prensil máxima de la mano en el grupo de pacientes infiltrados con L-PRP podría estar relacionada con una mejor curación y/o una reducción de la posible inflamación de los tendones y vainas sinoviales de los músculos flexores de los dedos a su paso por el túnel carpiano.

En entornos ocupacionales, el STC suele ser causado por movimientos repetitivos de la muñeca que conducen a una hipertrofia fibrosa de la vaina sinovial de los tendones de los músculos flexores de los dedos (Aboonq, 2015). Esta tenosinovitis de la musculatura flexora de los dedos a menudo resulta en un conflicto de espacio (causado por la inflamación) a nivel del túnel carpiano, con la consiguiente compresión del nervio mediano, que se sitúa junto a dichos

tendones dentro de este túnel cerrado. Este proceso inflamatorio asociado a movimientos repetitivos de la muñeca eventualmente da como resultado, o incluso perpetúa, el STC (Saint-Lary et al., 2015). A este respecto, todos los pacientes de nuestro estudio eran trabajadores ocupacionales reclutados de una mutua de seguros que se ajustaban a este perfil de trabajo manual repetitivo. Así, la inyección de L-PRP en estos pacientes pudo haber reducido la inflamación, no sólo del nervio mediano -como ya se ha comentado en los párrafos anteriores-, sino también de los tendones y vainas sinoviales de los músculos flexores de los dedos a su paso por el túnel carpiano. Y este posible efecto antiinflamatorio habría beneficiado, no solo a los músculos inervados por las ramas distales del nervio mediano, sino también a toda la musculatura del antebrazo implicada en la fuerza prensil de la mano (debe considerarse que los tendones de los músculos flexores de los dedos son los responsables de transferir las fuerzas de tracción desde los músculos situados en el antebrazo hasta la mano, contribuyendo de forma principal a la fuerza prensil de la mano).

Existe evidencia científica a favor de la hipótesis de la pronta recuperación de la fuerza de agarre debido al efecto beneficioso del L-PRP sobre los tendones y las vainas sinoviales de los músculos flexores de los dedos a su paso por el túnel carpiano. En este sentido, varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que el PRP tiene efectos antiinflamatorios y mejora la cicatrización del tendón (Isabel Andia et al., 2010, 2015, 2018; X. Chen et al., 2018; Jo et al., 2018; Kia et al., 2018; S. J. Kim et al., 2017; Miller et al., 2017; Yuan et al., 2013; Zhang et al., 2013; Zhou & Wang, 2016). Por el contrario, otros estudios en humanos concluyeron que el PRP no tiene efectos beneficiosos sobre la cicatrización del tendón (Chahal et al., 2012; R. J. de Vos et al., 2011; Robert J. de Vos et al., 2010; Kollitz et al., 2014; Krogh et al., 2013) o sólo los encontró después de seguimientos más prolongados en el tiempo (Gosens et al., 2011; Peerbooms et al., 2010; Randelli et al., 2011; Schepull et al., 2011).

Por todo ello, la controversia existente entre los distintos estudios en torno a la eficacia clínica del PRP, también cuestiona parcialmente la hipótesis de una mejor recuperación de la fuerza prensil debida a una mejor curación y/o una



reducción de la posible inflamación de los tendones y vainas sinoviales de los músculos flexores de los dedos a su paso por el túnel carpiano.

### ***Tejidos blandos del túnel carpiano***

Una tercera hipótesis que también podría explicar los mejores resultados en la recuperación de la fuerza prensil máxima de la mano en el grupo L-PRP, estaría relacionada con una mejor curación/cicatrización de las heridas del tejido blando que se producen como consecuencia de la cirugía abierta del túnel carpiano: piel, tejido subcutáneo, fascia palmar y/o ligamento transversal del carpo.

Efectivamente, en la comunidad científica existe un consenso creciente sobre los efectos positivos del PRP como terapia adyuvante para facilitar la curación de heridas y lesiones quirúrgicas. En este sentido, los factores de crecimiento presentes en el PRP están involucrados en cada etapa de la cicatrización de heridas ([Barrientos et al., 2008](#); [Chicharro-Alcántara et al., 2018](#); [Wroblewski et al., 2010](#)) y varias revisiones narrativas ([Chellini et al., 2019](#); [Fernandez-Moure et al., 2017](#); [Liao et al., 2014](#); [Picard et al., 2015a, 2015b](#)) revisiones sistemáticas ([Miron et al., 2017](#); [Mostafaei et al., 2017](#); [Tambella et al., 2018](#)) y ensayos clínicos ([Parra et al., 2018](#); [Tehrani et al., 2016](#); [Tsai et al., 2019](#)) han confirmado sus beneficios en la curación de los tejidos blandos.

No obstante, pese a la evidencia del efecto beneficioso del PRP en la cicatrización de tejidos blandos, los resultados de nuestro estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de la escala de evaluación de heridas de Southampton (graduación de 0 a V) entre ambos grupos (L-PRP vs. PPP). La ausencia de diferencias pudo haberse debido a que 6 semanas es tiempo suficiente para que la herida de la piel cicatrice de forma natural/normal. De hecho, en la mayoría de los pacientes (92%) la herida mostró un grado de "cicatrización normal" a las 6 semanas de la cirugía (grado 0 en la escala de Southampton), y el 8% restante mostró un grado de cicatrización nunca superior a III, es decir, sin pus y/o sin infección profunda o severa y hematoma que requiera drenaje. Por otra parte, la escala de Southampton

principalmente evalúa la apariencia externa de las heridas (fundamentalmente dermis y epidermis), y es posible que no evalúe con precisión la curación de los tejidos más profundos (tejido subcutáneo, fascia palmar y/o ligamento transversal del carpo), que también fueron irrigados con las fracciones de L-PRP o PPP. Más adelante se discutirá que fue posiblemente la mejor cicatrización en estos tejidos más profundos lo que explicaría los mejores resultados en la recuperación de la fuerza prensil máxima de la mano en el grupo L-PRP.

Como se esperaba y en consonancia con los resultados reportados en otros estudios ([Huisstede et al., 2018](#); [P.-T. Kim et al., 2014](#); [Padua et al., 2016](#)) la liberación quirúrgica del túnel carpiano prácticamente normalizó los valores de las variables secundarias del estudio a las seis semanas de la cirugía, que mejoraron de forma significativa y por igual -con tamaños del efecto grandes ( $\eta^2 p > 0.14$ )- en ambos grupos.

Así, el dolor (medido con escala de valoración de Wong-Baker) mejoró aproximadamente 5 puntos en ambos grupos; la severidad de los síntomas (medida con la escala BCTQs) mejoró cerca de 2 puntos en ambos grupos; el estado funcional del paciente (medido con la escala BCTQf) mejoró en torno a 1 punto en ambos grupos; y la función y los síntomas de la extremidad superior (medidos con el cuestionario Quick-DASH) mejoraron entre 20 y 30 puntos. Por tanto, ambos grupos mejoraron significativamente en todas estas variables como consecuencia de la liberación quirúrgica y no mostraron diferencias entre ellos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores en el tratamiento conservador del STC leve o moderado.

Específicamente, [Malahias et al.](#) en su estudio de 2015 vieron una mejora en el dolor (escala EVA) y funcionalidad (cuestionario Quick-DASH) tras 1 y 3 meses post-tratamiento respecto a los niveles basales, si bien los autores no muestran estadística que confirme sus resultados, ni incluyeron grupo control ([Malahias et al., 2015](#)). [Uzun et al.](#) reportaron una mejora en el cuestionario BCTQ a los 3 meses (pero no a los 6 meses) tras la inyección con PRP respecto al momento inicial. Esta mejora fue además estadísticamente superior a la producida por el grupo control inyectado con corticoesteroides ([Uzun et al.,](#)

2017). Wu *et al.* también reportan una mejoría de los pacientes en el dolor (escala EVA) y funcionalidad (BCTQ) tras 1, 3 y en este caso también tras 6 meses post-tratamiento. Estos autores también reportan, en la comparación inter-grupo con los controles que portaron férula nocturna, una mayor mejoría en los pacientes inyectados con PRP en las 3 variables (EVA, BCTQf y BCTQs) en la mayoría de los tiempos estudiados (Wu *et al.*, 2017). Malahias *et al.*, en su estudio de 2018, también reportan una mejoría en el dolor (cuestionario EVA) y en la funcionalidad (Quick-DASH) a las 12 semanas tras la inyección de PRP. Sin embargo, estos autores no reportan estadística intra-grupo que confirme que las diferencias son estadísticamente significativas. Sin embargo, sí reportan que el grupo experimental mejoró su funcionalidad respecto al control (inyectado con suero salino) a este mismo tiempo (Malahias *et al.*, 2018). Atwa *et al.* también mostraron que la inyección con PRP mejora tanto el dolor (escala EVA) como la funcionalidad (BCTQ) tanto al mes como a los 3 meses tras la inyección. En este caso, los autores también muestran una mayor mejora en el grupo experimental que en el control tratado con corticoesteroides a ambos tiempos (Atwa *et al.*, 2018). En el estudio conducido por Güven *et al.*, los autores no reportan datos en cuanto al dolor de los pacientes, pero sí en el BCTQ. También en este caso la inyección con PRP mejora ambas subescalas 4 semanas después de la inyección de PRP, si bien en este estudio queda en entredicho la superioridad del tratamiento con PRP respecto al tratamiento mediante el uso de férula nocturna (Güven *et al.*, 2019). En el estudio publicado por Shen *et al.*, la inyección con PRP también mejoró la funcionalidad de los pacientes (BCTQ) tras 1 mes, 3 meses y 6 meses desde la inyección. Estos autores no muestran datos para el dolor de los pacientes y, en la comparación con el grupo control (inyectados con 5% dextrosa), el PRP únicamente fue superior en el BCTQf a los 3 meses (Shen *et al.*, 2019). En el estudio publicado por Senna *et al.*, los pacientes tratados con PRP mejoraron el dolor (escala EVA) y otros síntomas (parestias, test de Phalen y test de Tinel), así como la funcionalidad (BCTQ) tras 1 y 3 meses post-inyección. En la comparación con el grupo control (corticoesteroides), PRP fue estadísticamente superior a los 3 meses (pero no tras 1 mes) en todas estas variables (Senna *et al.*, 2019). En el estudio de Hashim y colaboradores, los autores compararon 2 tipos de preparación de PRP (1 o 2 centrifugaciones) con el uso de corticoesteroides. En este caso, la

## Discusión

inyección con PRP (obtenida mediante ambos procedimientos) demostró mejorar tanto el dolor (escala EVA) como la funcionalidad (BCTQ) de los pacientes, tanto al mes y medio como a los 3 meses tras la inyección. Respecto a la comparación de PRP con el grupo inyectado con corticoesteroides, el PRP demostró en general ser mejor que los corticoesteroides a los dos tiempos post-inyección medidos, para las tres variables (Hashim et al., 2020). En el estudio publicado por Chang et al., los autores exploran la posibilidad de utilizar onda de choque extracorporeal además del PRP. Si centramos la atención en los resultados de ambos grupos (PRP con o sin onda de choque extracorporeal) respecto a la situación inicial, ambos grupos mejoraron la funcionalidad (BCTQ) tras 1, 3 y 6 meses post-tratamiento (Chang et al., 2020).

En el único estudio que explora el tratamiento con PRP en el tratamiento conservador del STC severo, Chen et al. también mostraron una mejoría en la funcionalidad (BCTQ) tras la inyección con PRP respecto a la situación basal en todos los tiempos evaluados tras el tratamiento (1, 3, 6 y 12 meses). En este caso, el PRP también demostró ser superior al control (inyección con suero salino) en prácticamente todas las variables y tiempo. Al igual que Chang et al., tampoco estos autores reportan datos sobre dolor (Chen et al., 2021).

En definitiva, de estos resultados y comparaciones se deduce que la inyección con PRP alivia el dolor y mejora la funcionalidad de la mano en el tratamiento de STC, tanto conservador, como quirúrgico. En el caso del tratamiento conservador y tal y como se ha comentado al inicio de esta discusión, esta mejoría es además superior a otros tratamientos conservadores para el dolor (escala EVA) y la funcionalidad (BCTQ) a los 3 meses, y para la funcionalidad a los 6 meses (la comparativa del dolor no pudo realizarse a los 6 meses por falta de datos) según el metaanálisis publicado por Dong et al. (Dong et al., 2020). En el caso del tratamiento quirúrgico, es obviamente la cirugía *per se* la responsable principal de la disminución del dolor y de la recuperación funcional del miembro, no habiéndose podido demostrar una pequeña mejoría adicional debida al tratamiento con PRP.

Para explicar el hecho de que la funcionalidad medida con la escala BCTQf y con el cuestionario Quick-DASH no mostrara diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, mientras que la prueba de dinamometría, que también mide funcionalidad a través de la fuerza de agarre, sí que mostrase diferentes resultados en ambos grupos, se debe que analizar en profundidad lo que mide cada una de estas pruebas y escalas.

La escala BCTQf contiene preguntas sobre actividades que requieren un nivel de fuerza prensil entre bajo y moderado (p. ej.: escribir, abrocharse los botones de la ropa, sujetar un libro mientras se lee, sujetar el teléfono, abrir botes, realizar tareas domésticas, llevar la bolsa de la compra o bañarse y vestirse) (Boonstra et al., 2014; Meirelles et al., 2006).

Por su parte, el cuestionario Quick-DASH, en sus primeros 6 ítems, también pregunta sobre el nivel de dificultad para realizar actividades o tareas que requieren mayormente un nivel de fuerza bajo o moderado (p. ej.: fregar el piso o limpiar paredes, cargar una bolsa del supermercado o un maletín, lavarse la espalda, usar un cuchillo para cortar la comida, actividades de entretenimiento que requieren algo de esfuerzo como martillear, tenis o petanca, o abrir un bote de cristal nuevo).

Sin embargo, la dinamometría, un método bien documentado para cuantificar objetivamente la fuerza prensil máxima de la mano y específicamente utilizado para evaluar el resultado de la cirugía de liberación del túnel carpiano (Stuart Simpson, 2004) a diferencia de los dos cuestionarios anteriores (BCTQf y Quick-DASH), mide la fuerza máxima de agarre de la mano durante los 3-5 segundos que se le pide al paciente (animándole verbalmente) a que “apriete el dinamómetro lo más fuertemente posible”. Durante esta prueba, la contracción máxima de los músculos implicados en la fuerza prensil de la mano transmitiría una mayor tensión a la zona del corte (en comparación con las actividades valoradas con los cuestionarios BCTQf y Quick-DASH), lo que provocaría un aumento del dolor en la cicatriz quirúrgica (Geere et al., 2007).

## Discusión

Teniendo en cuenta todo lo anterior, es posible que las actividades o tareas de intensidad baja o moderada no comprometiesen de forma importante la integridad de las estructuras profundas del túnel carpiano a las 6 semanas de evolución postquirúrgica, y que sólo una prueba máxima como la dinamometría supusiese un hándicap en todos los pacientes intervenidos. De hecho, se trata de la única variable de nuestro estudio que no mejoró significativamente a las seis semanas de la cirugía, y que incluso mostró valores significativamente más bajos respecto a los valores basales en el grupo PPP. Y siguiendo con este razonamiento, es plausible hipotetizar que una mejor cicatrización de los tejidos blandos profundos afectados durante la cirugía (tejido subcutáneo, fascia palmar y ligamento transversal del carpo) disminuyese el dolor en la cicatriz durante la prueba y permitiese recuperar casi por completo los niveles basales (prequirúrgica) de fuerza prensil como consecuencia de la irrigación con L-PRP. En esta misma línea, Ludlow y colaboradores demostraron que la fuerza prensil de la mano y la sensibilidad de la cicatriz postoperatoria predicen la duración de la baja laboral en trabajos manuales (Ludlow et al., 1997). Y en nuestro estudio, aunque la diferencia entre grupos no alcanzó la significación estadística, el grupo L-PRP regresó al trabajo un promedio de dos semanas antes que el grupo PPP. Cabe mencionar en este punto un posible sesgo experimental de nuestro estudio ya que la duración de la baja laboral pudo verse afectada por comorbilidades presentadas por los pacientes, hecho que podría explicar la elevada desviación estándar observada en este parámetro.

Otro aspecto a considerar sobre la aplicación del PRP en el tratamiento quirúrgico del STC, sería evaluar su potencial uso más allá de la investigación clínica. Por tanto y pese al beneficio que PRP podría aportar como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico del STC, cabe preguntarse si este tipo de aproximación terapéutica podría ser escalable a la práctica clínica, así como evaluar su coste-beneficio.

De hecho, y al margen del reciente estudio que muestra el potencial de PRP en pacientes del STC con severidad moderada a severa (S.-R. Chen et al., 2021), la cirugía sigue siendo sin duda el *gold standard* para este tipo de pacientes, particularmente en aquellos en los que otras terapias conservadoras

han fracasado. Pese a que nuestro estudio demuestra que los pacientes inyectados con PRP recuperaron más rápidamente la fuerza prensil respecto al grupo control, cabe recordar que los pacientes no reportaron una mejoría ni en las escalas de dolor (Wong-Baker) ni de funcionalidad (cuestionarios BCTQ y Quick-DASH); por lo que podría cuestionarse el uso clínico de esta terapia más allá de la investigación clínica.

La realidad es que, pese a los beneficios reportados en la literatura a favor del uso de PRP y al incremento exponencial que su uso ha tenido en los últimos años y que hemos discutido en párrafos precedentes, bien es cierto que este tipo de terapia sigue circunscrita al ámbito privado, quedando fuera de la cobertura de los seguros médicos (Jones et al., 2018). Tampoco España es una excepción a esta realidad. Además, y según estos mismos autores, el coste de un único tratamiento basado en PRP se calcula entre 300-1.500 \$, mientras que Oudelaar y colaboradores reportan que el coste de un kit de extracción de PRP es de 50-300 \$ (Oudelaar et al., 2019). Por tanto, un primer análisis de la situación concluiría que el coste de PRP en la cirugía del TC es muy superior a su beneficio.

Sin embargo, la preparación del PRP es un procedimiento sencillo que, conforme a la normativa vigente, puede realizarse de forma manual sin necesidad de kits de extracción comerciales. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera la aplicación del PRP como un medicamento de uso humano, pero no como un medicamento de producción industrial. De hecho, en el *Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas* publicado el 23 de mayo de 2013 (Verduras Alonso et al., 2013) la AEMPS “no considera necesaria una autorización caso por caso”, y simplemente marca “las garantías mínimas exigibles para el uso de este tipo de productos, siendo responsabilidad del facultativo prescriptor la demostración de su cumplimiento ante las autoridades competentes en materia de inspección”. Es decir, se permite el uso de PRP (incluida la obtención mediante técnica abierta) siempre y cuando se cumplan las garantías mínimas de calidad, eficacia, trazabilidad, seguridad y de información exigibles a estos productos. De hecho, la mitad de los estudios

publicados que utilizan PRP en el tratamiento del STC conservador no especifican el uso de dispositivos comerciales (Atwa et al., 2018; Güven et al., 2019; Hashim et al., 2020; Kuo et al., 2017; Malahias et al., 2015, 2018; Uzun et al., 2017) en un artículo publicado por Hamid, el autor demostró que la preparación manual de PRP (con un coste inferior a 10 dólares) fue comparable al PRP obtenido mediante el sistema GPSIII de Biomed, tanto en el número de plaquetas como de leucocitos (Hamid, 2018).

Por tanto y bajo la premisa de que el coste en la obtención y administración de PRP puede reducirse drásticamente, consideramos que sí se justificaría el diseño de nuevos ensayos clínicos, tanto para confirmar los resultados de este primer estudio, como para evaluar su uso en la práctica médica. Esta justificación se vería reforzada en caso de que se confirmara una incorporación más temprana al mercado laboral de estos pacientes en comparación al grupo control. En un cálculo sencillo, considerando un coste laboral total medio por hora de 20,01 € (datos tomados del *VIII Informe Adecco sobre absentismo* publicado en 2019) y una jornada laboral de 8 horas, el coste directo por absentismo derivado de la incapacidad por contingencias comunes (que es como se conoce técnicamente esta situación) por persona y día sería de 160,08 €. En definitiva, desde el punto de vista meramente económico y en caso de confirmarse, un primer cálculo parece indicar que la aplicación de L-PRP como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico del STC podría arrojar un balance coste/beneficio positivo (Blasco de Luna et al., n.d.).

## **6.6 Limitaciones del estudio y futuras líneas de investigación**

Como en todo trabajo experimental, es importante mencionar las distintas limitaciones de este estudio:

En primer lugar, en este estudio tan sólo se valoraron los efectos del L-PRP sobre las distintas variables estudiadas a medio plazo (a las 6 semanas). Futuros estudios deberían valorar también sus posibles efectos a más corto y largo plazo. Tiempos de seguimiento más cortos podrían evaluar el efecto sobre la cicatrización más inmediata ya que, tal y como se ha comentado con



anterioridad, el 92% de los pacientes ya presentaba un grado de “cicatrización normal” (grado 0 en la escala de Southampton) tras 6 semanas. Tiempos de seguimientos más largos permitirían, por un lado, evaluar las posibles complicaciones y efectos secundarios tardíos debido al L-PRP (como por ejemplo la posible presencia de fibrosis tisular), y por otro evaluar los potenciales beneficios de L-PRP relacionados con regeneración tisular.

En segundo lugar, en nuestro estudio no se incluyó el recuento de leucocitos y eritrocitos. Tampoco ninguno de los artículos publicados en el tratamiento conservador del STC (excepto el publicado por Wu y colaboradores, que reportó datos de leucocitos, pero no de eritrocitos) reportaron datos para estas poblaciones. Sin embargo, consideramos que futuros experimentos deberían dilucidar esta cuestión. Otros trabajos han publicado el contenido celular de PRP después de la centrifugación de sangre con el Mini Kit de Separación de Concentrado de Plaquetas GPS III, informando de un contenido de elementos formes que oscila entre  $23,7\text{--}34,4 \times 10^3$  leucocitos /  $\mu\text{L}$  y  $1\text{--}4,82 \times 10^6$  eritrocitos /  $\mu\text{L}$  (Castillo et al., 2011; Degen et al., 2017; Jeremy Magalon et al., 2014; Sundman et al., 2011). Teniendo en cuenta, por un lado, nuestros datos de plaquetas, y por otro lado, la fiabilidad del dispositivo utilizado, se podrían presumir resultados similares en nuestras muestras. Desafortunadamente, el artículo de Wu y colaboradores no informa sobre la cantidad de leucocitos en sus muestras, sino del factor de aumento que fue de  $1,2 \pm 0,4$ . Tomando como valor fisiológico  $7 \times 10^3$  leucocitos /  $\mu\text{L}$  de sangre (dado que es el valor medio del rango considerado fisiológico), y siempre en el plano especulativo, la cantidad de leucocitos en las muestras de L-PRP de estos autores sería de  $5,6 - 11,2 \times 10^3$  leucocitos /  $\mu\text{L}$ , por lo que se situarían en el mismo orden de magnitud que el contenido (nuevamente especulativo) de nuestras muestras.

Futuros ensayos deberán por tanto caracterizar los concentrados plaquetarios obtenidos con la metodología descrita y utilizada en nuestro estudio: contenido en eritrocitos, contenido en leucocitos, fórmula leucocitaria (prestando particular atención al número de neutrófilos), contenido en fibrina y contenido en

factores de crecimiento principalmente; así como deberán dilucidar el impacto que estas variables tienen en el tratamiento del STC.

En tercer lugar, debería de establecerse la tipología y dosis óptima de PRP. Pese a que, por las características del diseño experimental, tiene lógica establecer el número de inyecciones de PRP en una única dosis inmediatamente tras la cirugía, podría explorarse la posibilidad de una segunda administración. Además, convendría dilucidar el volumen óptimo de concentrado a administrar (ml de preparado), el número de plaquetas óptimo, el tipo de anticoagulante utilizado, el tipo de activación plaquetaria y el tipo de concentrado plaquetario más adecuado como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico del STC, particularmente evaluando preparados ricos vs. pobre en leucocitos.

En cuarto lugar, otra limitación de nuestro estudio radica en el hecho de no haber evaluado otras variables de recuperación funcional de la mano como son:

- El diámetro del nervio mediano, que constituiría una prueba directa de la posible colaboración de L-PRP en la desinflamación y recuperación del NM, y que ya ha sido reportada por otros autores ([Chang et al., 2020](#); [S.-R. Chen et al., 2021](#); [Kuo et al., 2017](#); [Malahias et al., 2015, 2018](#); [Senna et al., 2019](#); [Shen et al., 2019](#)).
- La medición de la fuerza mediante dinamometría de pellizco o pinza, que complementarían a la prueba de la dinamometría de fuerza prensil.
- Variables electrofisiológicas del NM como la latencia motor distal (DML, por sus siglas en inglés *distal sensory latency*), la latencia sensitiva distal (DSL por sus siglas en inglés *distal sensory latency*), la latencia sensitiva al pico (SPL, por sus siglas en inglés *sensory peak latency*), la velocidad de conducción nerviosa motora (MNCV, por sus siglas en inglés *motor nerve conduction velocity*), la velocidad de conducción nerviosa sensitiva (SNCV, por sus siglas en inglés *sensory nerve conduction velocity*), el potencial de acción muscular compuesto (CMAP por sus siglas en inglés *compound muscle action potential*) o el potencial de acción nervioso sensitivo (SNAP por sus siglas en inglés *sensory nerve action potential*).

Un factor importante a considerar en el estudio de estas variables sería el tiempo, ya que algunos autores opinan que, dependiendo del parámetro estudiado, la mejoría no se evidencia hasta pasados entre 6 y hasta 18 meses post-cirugía (Vergara Amador et al., 2016). Por tanto, y tal y como se ha comentado anteriormente, futuros experimentos deberían incluir tiempos post-tratamiento más largos. Además, y pese a resultar de interés, los resultados que se deriven de estas mediciones deberán tomarse con cautela dado que existe cierta controversia en la literatura respecto al valor de estas pruebas en el seguimiento de los pacientes con STC. De hecho, hay autores que apuntan a que la correlación entre los hallazgos electrofisiológicos y la severidad funcional y sintomatológica referida por los pacientes es modesta (Dhong et al., 2000; Schrijver et al., 2005) o directamente inexistente (Chan et al., 2007; Prick et al., 2003; Shady et al., 2019). Tampoco parece haber una correlación entre los resultados de los estudios de conducción nerviosa y la fuerza de pellizco mediante dinamometría (Shady et al., 2019). Por tanto y pese a resultar de interés, este tipo de pruebas deberían considerarse adicionales ya que, tal y como apuntan Nazarof y colaboradores, los resultados informados por los pacientes (PROM, por sus siglas en inglés) deberían ser el *gold standard* a evaluar por los investigadores en cualquier tratamiento con PRP (Nazaroff et al., 2021).

Finalmente, en este estudio no evaluamos el mecanismo de acción del L-PRP dado que estaba fuera de nuestro objetivo y, por ello, quedaba más allá del alcance de nuestro diseño. De hecho, ningún estudio clínico aporta datos que podrían ayudar a dilucidar el mecanismo de acción de L-PRP en la patología del STC, por lo que resulta de especial interés su estudio en futuros ensayos.

En definitiva, y pese al potencial que el uso de L-PRP puede tener como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico del STC, futuros estudios deberían orientarse a estandarizar los métodos de preparación del L-PRP, a optimizar los procedimientos de tratamiento que lo utilicen y a esclarecer su mecanismo de acción.



# *Conclusiones*



**7. Conclusiones**

1. La aplicación local de L-PRP durante la cirugía abierta para la liberación del túnel carpiano es una técnica segura que no presenta complicaciones, al menos tras 6 semanas post-tratamiento.
2. La aplicación local de L-PRP durante la cirugía abierta para la liberación del túnel carpiano no reporta mayores beneficios sobre el dolor, la severidad de los síntomas, ni la cicatrización de la herida a las seis semanas de evolución postquirúrgica en comparación con la aplicación de un placebo pobre en plaquetas.
3. Sin embargo, la aplicación local de L-PRP durante la cirugía abierta para la liberación del túnel carpiano sí provoca una recuperación más rápida de la fuerza prensil máxima de la mano en comparación con la aplicación de un placebo pobre en plaquetas.
4. La rápida recuperación de la fuerza prensil máxima de la mano podría deberse a una mejor cicatrización de los tejidos blandos profundos del túnel carpiano.
5. No existe una correlación positiva entre la cantidad de plaquetas aplicadas y una mejor recuperación de la fuerza prensil máxima de la mano.





# *Bibliografía*



**8. Bibliografía**

- Aboonq, M. S. (2015). Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, 20(1), 4–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25630774>
- Abu-Ghname, A., Perdanasari, A. T., & Reece, E. M. (2019). Principles and Applications of Fat Grafting in Plastic Surgery. *Seminars in Plastic Surgery*, 33(3), 147–154. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693438>
- Agrawal, A. A. (2017). Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World Journal of Clinical Cases*, 5(5), 159. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v5.i5.159>
- Alfaro, V., Alonso Solís, R., Álvarez Sánchez, R., Arce, V., Arnada, A., Artigas, A., Bárbera Mir, J., & Bargas Diaz, J. (2010). *Fisiología Humana* (S. A. McGraw-Hill Interamericana Editores (ed.); 4ª Edición).
- Alves, R., & Grimalt, R. (2018). A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disorders*, 4(1), 18–24. <https://doi.org/10.1159/000477353>
- Andia, I, Rubio-Azpeitia, E., Martin, J., & Abate, M. (2015). Current Concepts and Translational Uses of Platelet Rich Plasma. In D. Ekinici (Ed.), *Biotechnology*. InTech. <https://doi.org/10.5772 / 59954>
- Andia, Isabel, & Maffulli, N. (2018). A contemporary view of platelet-rich plasma therapies: Moving toward refined clinical protocols and precise indications. *Regenerative Medicine*, 13(6). <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0042>
- Andia, Isabel, Martin, J. I., & Maffulli, N. (2018). Advances with platelet rich plasma therapies for tendon regeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(4), 389–398. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1424626>
- Andia, Isabel, Rubio-Azpeitia, E., & Maffulli, N. (2015). Platelet-rich Plasma Modulates the Secretion of Inflammatory/Angiogenic Proteins by Inflamed Tenocytes. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 473(5), 1624–1634. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4179-z>
- Andia, Isabel, Sanchez, M., & Maffulli, N. (2010). Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 10(10), 1415–1426. <https://doi.org/10.1517/14712598.2010.514603>
- Anitua, E., Muruzabal, F., de la Fuente, M., Merayo, J., Durán, J., & Orive, G. (2016). Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Ocular Surface Diseases. *Current Eye Research*, 41(7), 875–882. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1104362>
- Anitua, E., Pascual, C., Antequera, D., Bolos, M., Padilla, S., Orive, G., & Carro, E. (2014). Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) reduces

- neuropathologic hallmarks and improves cognitive functions in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiology of Aging*, 35(7), 1582–1595. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.009>
- Anitua, E., Pascual, C., Pérez-Gonzalez, R., Orive, G., & Carro, E. (2015). Intranasal PRGF-Endoret enhances neuronal survival and attenuates NF-κB-dependent inflammation process in a mouse model of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*, 203, 170–180. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.02.030>
- Anjayani, S., Wirohadidjojo, Y. W., Adam, A. M., Suwandi, D., Seweng, A., & Amiruddin, M. D. (2014). Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *International Journal of Dermatology*, 53(1), 109–113. <https://doi.org/10.1111/ijd.12162>
- Arora, G., & Arora, S. (2021). Platelet-rich plasma—Where do we stand today? A critical narrative review and analysis. *Dermatologic Therapy*, 34(1), 1–12. <https://doi.org/10.1111/dth.14343>
- Atwa, E. T., Esh, A. M., Abd El Al, I. T., & Awad, Y. M. (2018). Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome: Clinical and electrophysiological study. *The Egyptian Rheumatologist*. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.07.008>
- Bailey, I. S., Karran, S. E., Toyn, K., Brough, P., Ranaboldo, C., & Karran, S. J. (1992). Community surveillance of complications after hernia surgery. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 304(6825), 469–471. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1547415>
- Baker, N. A., Moehling, K. K., Desai, A. R., & Gustafson, N. P. (2013). Effect of carpal tunnel syndrome on grip and pinch strength compared with sex- and age-matched normative data. *Arthritis Care and Research*, 65(12), 2041–2045. <https://doi.org/10.1002/acr.22089>
- Barcenilla, A., March, L. M., Chen, J. S., & Sambrook, P. N. (2012). Carpal tunnel syndrome and its relationship to occupation: A meta-analysis. *Rheumatology*, 51(2), 250–261. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker108>
- Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H., & Tomic-Canic, M. (2008). Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 16(5), 585–601. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00410.x>
- Bashir, M. S. M., Khade, A., Borkar, P., Saleem, M., Lingaswamy, V., & Reddy, D. (2013). A comparative study between different pain rating scales in patients of osteoarthritis. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 57(2), 205–208.

## **Bibliografía**

- Beca, T., Hernández, G., Morante, S., & Bascones, A. (2007). Plasma rico en plaquetas: Una revisión bibliográfica. *Avances En Periodoncia e Implantología Oral*, 19(1), 39–52. <https://doi.org/10.4321/s1699-65852007000200005>
- Bermejo, E. (2017). Plaquetas. *Hematología*, 21, 10–18. <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/06-Vol 21-extra.pdf>
- Biomet, B. (n.d.). *Sistema Gravitacional de separación de plaquetas. GPS® III*. Retrieved August 27, 2018, from [http://www.hospitrauma.com/download/HOSPITRAUMA\\_ZimmerBiomet\\_P RP.pdf](http://www.hospitrauma.com/download/HOSPITRAUMA_ZimmerBiomet_P RP.pdf)
- Blasco de Luna, F. J., Barceló Larran, D., Blázquez Agudo, E. M., Checa Martín, J. L., Cirujano González, A., Pendás Pevida, E., Aranda, Maza, P., Fariñas Gil, B., González Vicente, E., Sanz Casado, P. P., Mesonero Fernández de Córdoba, F., Alonso Ríos, F., Carmona Fálder, S., & López Jacob, M. J. (n.d.). *VIII Informe Adecco sobre absentismo*. <https://www.adeccoinstitute.es/wp-content/uploads/2019/06/VIII-Informe-Absentismo.pdf>
- Boonstra, A. M., Schiphorst Preuper, H. R., Balk, G. A., & Stewart, R. E. (2014). Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain*, 155(12), 2545–2550. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.014>
- Carrillo-Mora, P., González-Villalva, A., Macías-Hernández, S. I., & Pineda-Villaseñor, C. (2013). Plasma rico en plaquetas. Herramienta versátil de la medicina regenerativa? *Cirugía y Cirujanos*, 81(1), 74–82.
- Castillo, T. N., Pouliot, M. A., Hyeon Joo Kim, & Dragoo, J. L. (2011). Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *American Journal of Sports Medicine*, 39(2), 266–271. <https://doi.org/10.1177/0363546510387517>
- Catapano, M., Catapano, J., Borschel, G., Alavinia, S. M., Robinson, L. R., & Mittal, N. (2020). Effectiveness of Platelet-Rich Plasma Injections for Nonsurgical Management of Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 101(5), 897–906. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2019.10.193>
- Chahal, J., Van Thiel, G. S., Mall, N., Heard, W., Bach, B. R., Cole, B. J., Nicholson, G. P., Verma, N. N., Whelan, D. B., & Romeo, A. A. (2012). The Role of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 28(11), 1718–1727. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.03.007>
- Chammas, M., Boretto, J., Burmann, L. M., Ramos, R. M., dos Santos Neto, F.

- C., & Silva, J. B. (2014). Carpal tunnel syndrome – Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, 49(5), 429–436. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2014.08.001>
- Chammas, M., Boretto, J., Burmann, L. M., Ramos, R. M., Neto, F. S., & Silva, J. B. (2014). Carpal tunnel syndrome – Part II (treatment). *Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition)*, 49(5), 437–445. <https://doi.org/10.1016/j.rboe.2014.08.002>
- Chan, L., Turner, J. A., Comstock, B. A., Levenson, L. M., Hollingworth, W., Heagerty, P. J., Kliot, M., & Jarvik, J. G. (2007). The Relationship Between Electrodiagnostic Findings and Patient Symptoms and Function in Carpal Tunnel Syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 88(1), 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2006.10.013>
- Chang, C.-Y., Chen, L.-C., Chou, Y.-C., Li, T.-Y., Ho, T.-Y., & Wu, Y.-T. (2020). The Effectiveness of Platelet-Rich Plasma and Radial Extracorporeal Shock Wave Compared with Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Moderate Carpal Tunnel Syndrome. *Pain Medicine*, 21(8), 1668–1675. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz309>
- Chellini, F., Tani, A., Zecchi-Orlandini, S., & Sassoli, C. (2019). Influence of Platelet-Rich and Platelet-Poor Plasma on endogenous mechanisms of skeletal muscle repair/regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(3), 683. <https://doi.org/10.3390/ijms20030683>
- Chen, S.-R., Shen, Y.-P., Ho, T.-Y., Li, T.-Y., Su, Y.-C., Chou, Y.-C., Chen, L.-C., & Wu, Y.-T. (2021). One-Year Efficacy of Platelet-Rich Plasma for Moderate-to-Severe Carpal Tunnel Syndrome: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 102(5), 951–958. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.12.025>
- Chen, X., Jones, I. A., Park, C., & Vangsness, C. T. (2018). The Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Tendon and Ligament Healing: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *The American Journal of Sports Medicine*, 46(8), 2020–2032. <https://doi.org/10.1177/0363546517743746>
- Chen, Y.-S., Murakami, S., Gyo, K., Wakisaka, H., Matsuda, S., & Sakanaka, M. (1999). Effects of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)-Neutralizing Antibody and Platelet Factor 4 on Facial Nerve Regeneration. *Experimental Neurology*, 155(2), 274–283. <https://doi.org/10.1006/exnr.1998.6980>
- Chicharro-Alcántara, D., Rubio-Zaragoza, M., Damiá-Giménez, E., Carrillo-Poveda, J., Cuervo-Serrato, B., Peláez-Gorrea, P., & Sopena-Juncosa, J. (2018). Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *Journal of Functional Biomaterials*, 9(1), 10. <https://doi.org/10.3390/jfb9010010>
- Choi, B. H., Zhu, S. J., Kim, B. Y., Huh, J. Y., Lee, S. H., & Jung, J. H. (2005).

## **Bibliografía**

- Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: An in vitro study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 34(4), 420–424. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2004.10.018>
- Coggon, D., Ntani, G., Harris, E. C., Linaker, C., Van Der Star, R., Cooper, C., & Palmer, K. T. (2013). Differences in risk factors for neurophysiologically confirmed carpal tunnel syndrome and illness with similar symptoms but normal median nerve function: A case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 14(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-240>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis For The Behavioral Sciences*. Lawrence Erlbaum Associates.
- Coppinger, J., & Maguire, P. (2007). Insights into the Platelet Releasate. *Current Pharmaceutical Design*, 13(26), 2640–2646. <https://doi.org/10.2174/138161207781662885>
- Córdova, A. (2003). *Fisiología Dinámica*. Masson S.A.
- Dawood, A. S., & Salem, H. A. (2018). Current clinical applications of platelet-rich plasma in various gynecological disorders: An appraisal of theory and practice. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 45(2), 67–74. <https://doi.org/10.5653/cerm.2018.45.2.67>
- de Vos, R. J., Weir, A., Tol, J. L., Verhaar, J. A. N., Weinans, H., & van Schie, H. T. M. (2011). No effects of PRP on ultrasonographic tendon structure and neovascularisation in chronic midportion Achilles tendinopathy. *British Journal of Sports Medicine*, 45(5), 387–392. <https://doi.org/10.1136/bjsm.2010.076398>
- de Vos, Robert J., Weir, A., van Schie, H. T. M., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Verhaar, J. A. N., Weinans, H., & Tol, J. L. (2010). Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Achilles Tendinopathy. *JAMA*, 303(2), 144. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1986>
- Degen, R. M., Bernard, J. A., Oliver, K. S., & Dines, J. S. (2017). Commercial Separation Systems Designed for Preparation of Platelet-Rich Plasma Yield Differences in Cellular Composition. *HSS Journal*®, 13(1), 75–80. <https://doi.org/10.1007/s11420-016-9519-3>
- DeLong, J. M., Russell, R. P., & Mazzocca, A. D. (2012). Platelet-rich plasma: The PAW classification system. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 28(7), 998–1009. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.04.148>
- Dhong, E. S., Han, S. K., Lee, B. I., & Kim, W. K. (2000). Correlation of Electrodiagnostic Findings With Subjective Symptoms in Carpal Tunnel Syndrome. *Annals of Plastic Surgery*, 45(2), 127–131. <https://doi.org/10.1097/00000637-200045020-00005>

- Ding, X.-G., Li, S.-W., Zheng, X.-M., Hu, L.-Q., Hu, W.-L., & Luo, Y. (2009). The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian Journal of Andrology*, 11(2), 215–221. <https://doi.org/10.1038/aja.2008.37>
- Do Amaral, R. J. F. C., Da Silva, N. P., Haddad, N. F., Lopes, L. S., Ferreira, F. D., Filho, R. B., Cappelletti, P. A., De Mello, W., Cordeiro-Spinetti, E., & Balduino, A. (2016). Platelet-Rich Plasma Obtained with Different Anticoagulants and Their Effect on Platelet Numbers and Mesenchymal Stromal Cells Behavior In Vitro. *Stem Cells International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7414036>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Andia, I., Zumstein, M. A., Zhang, C. Q., Pinto, N. R., & Bielecki, T. (2014). Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, platelet-rich fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: Current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 4(1), 3–9. <https://doi.org/10.32098/mltj.01.2014.02>
- Dohan Ehrenfest, D. M., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*, 27(3), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.11.009>
- Dong, C., Sun, Y., Qi, Y., Zhu, Y., Wei, H., Wu, D., & Li, C. (2020). Effect of Platelet-Rich Plasma Injection on Mild or Moderate Carpal Tunnel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioMed Research International*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5089378>
- Ehrenfest, D. M. D., & Rasmusson, L. (2009). *Clasificación de los concentrados de plaquetas : desde plasma puro rico en plaquetas ( P-PRP ) hasta fibrina rica en leucocitos y plaquetas ( L-PRF )*. 158–167.
- Epifanova, M. V., Gvasalia, B. R., Durashov, M. A., & Artemenko, S. A. (2020). Platelet-Rich Plasma Therapy for Male Sexual Dysfunction: Myth or Reality? *Sexual Medicine Reviews*, 8(1), 106–113. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.02.002>
- Everts, P., Onishi, K., Jayaram, P., Lana, J. F., & Mautner, K. (2020). Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 1–36. <https://doi.org/10.3390/ijms21207794>
- Fadadu, P., Mazzola, A., Hunter, C., & Davis, T. (2019). Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization. *Reg Anesth Pain Med*. <https://doi.org/10.1136/rapm-2018-100356>
- Farrag, T. Y., Lehar, M., Verhaegen, P., Carson, K. A., & Byrne, P. J. (2007).



## **Bibliografía**

- Effect of Platelet Rich Plasma and Fibrin Sealant on Facial Nerve Regeneration in a Rat Model. *The Laryngoscope*, 117(1), 157–165. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000249726.98801.77>
- Fernandez-Moure, J. S., Van Eps, J. L., Cabrera, F. J., Barbosa, Z., Medrano del Rosal, G., Weiner, B. K., Ellsworth, W. A., & Tasciotti, E. (2017). Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *Journal of Surgical Research*, 207, 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.063>
- Foster, T. E., Puskas, B. L., Mandelbaum, B. R., Gerhardt, M. B., & Rodeo, S. A. (2009). Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *American Journal of Sports Medicine*, 37(11), 2259–2272. <https://doi.org/10.1177/0363546509349921>
- Franchini, M., Cruciani, M., Mengoli, C., Masiello, F., Marano, G., D'Aloja, E., Dell'Aringa, C., Pati, I., Veropalumbo, E., Pupella, S., Vaglio, S., & Liunbruno, G. M. (2019). The use of platelet-rich plasma in oral surgery: A systematic review and meta-analysis. *Blood Transfusion*, 17(5), 357–367. <https://doi.org/10.2450/2019.0177-19>
- Fufa, D., Shealy, B., Jacobson, M., Kevy, S., & Murray, M. M. (2008). Activation of Platelet-Rich Plasma Using Soluble Type I Collagen. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(4), 684–690. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.06.635>
- García González, G. L. A., Aguilar Sierra, S. F., & Rodríguez Ricardo, M. C. (2018). Validación de la versión en español de la escala de función del miembro superior abreviada: Quick Dash. *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*, 32(4), 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.rccot.2017.06.012>
- Geere, J., Chester, R., Kale, S., & Jerosch-Herold, C. (2007). Power grip, pinch grip, manual muscle testing or thenar atrophy – which should be assessed as a motor outcome after carpal tunnel decompression? A systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8(1), 114. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-114>
- Giannessi, E., Coli, A., Stornelli, M., Miragliotta, V., Pirone, A., Lenzi, C., Burchielli, S., Voizzi, G., De Maria, C., & Giorgetti, M. (2014). An Autologously Generated Platelet-Rich Plasma Suturable Membrane May Enhance Peripheral Nerve Regeneration after Neurotmesis in an Acute Injury Model of Sciatic Nerve Neurotmesis. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 30(09), 617–626. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1372483>
- Giusti, I., Rughetti, A., D'Ascenzo, S., Millimaggi, D., Pavan, A., Dell'Orso, L., & Dolo, V. (2009). Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells. *Transfusion*, 49(4), 771–778. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.02033.x>

- Gosens, T., Peerbooms, J. C., Van Laar, W., & Den Oudsten, B. L. (2011). Ongoing positive effect of platelet-rich plasma versus corticosteroid injection in lateral epicondylitis: A double-blind randomized controlled trial with 2-year follow-up. *American Journal of Sports Medicine*, 39(6), 1200–1208. <https://doi.org/10.1177/0363546510397173>
- Graziani, F., Ivanovski, S., Cei, S., Ducci, F., Tonetti, M., & Gabriele, M. (2006). The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clinical Oral Implants Research*, 17(2), 212–219. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01203.x>
- Güven, S. C., Özçakar, L., Kaymak, B., Kara, M., & Akıncı, A. (2019). Short-term effectiveness of platelet-rich plasma in carpal tunnel syndrome: A controlled study. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, term.2815. <https://doi.org/10.1002/term.2815>
- Hamid, M. (2018). Cost Effectiveness of a Platelet-rich Plasma Preparation Technique for Clinical Use. *Wounds*, 30(7), 186–190.
- Hansen, T. (2020). *Netter. Anatomía clínica* (Hansen John T (ed.); 4th Editio). Elsevier.
- Harmon, K., Hanson, R., Bowen, J., Greenberg, S., Magaziner, E., Vandenbosch, J., Harshfield, D., Shiple, B., & Audley, D. (2011). *Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma*. [http://www.cellmedicinesociety.org/attachments/206\\_ICMS - Guidelines for the use of Platelet Rich Plasma - Draft.pdf](http://www.cellmedicinesociety.org/attachments/206_ICMS - Guidelines for the use of Platelet Rich Plasma - Draft.pdf)
- Harrison, P., Alsousou, J., Andia, I., Burnouf, T., Dohan Ehrenfest, D., Everts, P., Langer, H., Magalon, J., Marck, R., & Gresele, P. (2018). The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(9), 1895–1900. <https://doi.org/10.1111/jth.14223>
- Hashim, N. A., Fathy, H. A., Esawy, M. M., & Shabana, M. A. (2020). Comparison of efficiency between platelet rich plasma and corticosteroid injection therapies in patients with Carpal tunnel syndrome: a prospective randomized controlled study. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00184-1>
- Hassanien, M., Elawamy, A., Kamel, E. Z., Khalifa, W. A., Abolfadl, G. M., Roushdy, A. S. I., El Zohne, R. A., & Makarem, Y. S. (2020). Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference? *Pain Medicine (United States)*, 21(4), 757–765. <https://doi.org/10.1093/PM/PNZ140>
- Hervás, M. T., Navarro Collado, M. J., Peiró, S., Rodrigo Pérez, J. L., López Matéu, P., & Martínez Tello, I. (2006). Versión Española del cuestionario DASH. Adaptación transcultural, fiabilidad, validez y sensibilidad a los cambios. *Medicina Clínica*, 127(12), 441–447.

<https://doi.org/10.1157/13093053>

- Huisstede, B. M., van den Brink, J., Randsdorp, M. S., Geelen, S. J., & Koes, B. W. (2018). Effectiveness of Surgical and Postsurgical Interventions for Carpal Tunnel Syndrome—A Systematic Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 99(8), 1660-1680.e21. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.04.024>
- Jain, N. K., & Gulati, M. (2016). Platelet-rich plasma: A healing virtuoso. *Blood Research*, 51(1), 3–5. <https://doi.org/10.5045/br.2016.51.1.3>
- Jo, C. H., Lee, S. Y., Yoon, K. S., Oh, S., & Shin, S. (2018). Allogenic Pure Platelet-Rich Plasma Therapy for Rotator Cuff Disease: A Bench and Bed Study. *The American Journal of Sports Medicine*, 46(13), 3142–3154. <https://doi.org/10.1177/0363546518800268>
- Jones, I. A., Togashi, R. C., & Thomas Vangsness, C. (2018). The Economics and Regulation of PRP in the Evolving Field of Orthopedic Biologics. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11(4), 558–565. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9514-z>
- Jongs, R. (2017). Carpal Tunnel Questionnaire. *Journal of Physiotherapy*, 63(2), 119. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2017.02.001>
- Kachooei, A. R., Moradi, A., Janssen, S. J., & Ring, D. (2015). The influence of dominant limb involvement on DASH and QuickDASH. *Hand*, 10(3), 512–515. <https://doi.org/10.1007/s11552-014-9734-7>
- Kang, H. J., Koh, H., Lee, J., & Choi, Y. R. (2013). Endoscopic Carpal Tunnel Release Is Preferred Over Mini-open Despite Similar Outcome: A Randomized Trial. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 471(5), 1548–1554. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2666-z>
- Kelc, R., & Vogrin, M. (2015). Concerns about fibrosis development after scaffolded PRP therapy of muscle injuries: Commentary on an article by Sanchez et al.: “Muscle repair: Platelet-rich plasma derivates as a bridge from spontaneity to intervention.” *Injury*, 46(2), 428. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.12.010>
- Khaled, I., Abdel-Messih, I., & Hamza, M. (2020). Comparative Analysis of Different Activation Methods on Platelet Rich Plasma. *Merit Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 8(3), 054–060. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3727232>
- Kia, C., Baldino, J., Bell, R., Ramji, A., Uyeki, C., & Mazzocca, A. (2018). Platelet-Rich Plasma: Review of Current Literature on its Use for Tendon and Ligament Pathology. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11(4), 566–572. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9515-y>
- Kim, P.-T., Lee, H.-J., Kim, T.-G., & Jeon, I.-H. (2014). Current Approaches for

## **Bibliografía**

- Carpal Tunnel Syndrome. *Clinics in Orthopedic Surgery*, 6(3), 253. <https://doi.org/10.4055/cios.2014.6.3.253>
- Kim, S. J., Lee, S. M., Kim, J. E., Kim, S. H., & Jung, Y. (2017). Effect of platelet-rich plasma with self-assembled peptide on the rotator cuff tear model in rat. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(1), 77–85. <https://doi.org/10.1002/term.1984>
- Kingsley, C. S. (1954). Coagulación sanguínea: evidencia de un antagonista del factor VI en plasma humano rico en plaquetas. *Nature*, 173, 723–724. <https://doi.org/10.1038/173723a0>
- Knighton, D. R., Ciresi, K. F., Fiegel, V. D., Austin, L. L., & Butler, E. L. (1986). Classification and treatment of chronic nonhealing wounds: Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Annals of Surgery*, 204(3), 322–330. <https://doi.org/10.1097/00000658-198609000-00011>
- Knighton, D. R., Hunt, T. K., Thakral, K. K., & Goodson, W. H. (1982). Role of platelets and fibrin in the healing sequence. An in vivo study of angiogenesis and collagen synthesis. *Annals of Surgery*, 196(4), 379–388. <https://doi.org/10.1097/00000658-198210000-00001>
- Kolber, M. J., Purita, J., Paulus, C., Carreno, J. A., & Hanney, W. J. (2018). Platelet-Rich Plasma: Basic Science and Biological Effects. *Strength and Conditioning Journal*, 40(5), 77–94. <https://doi.org/10.1519/SSC.0000000000000402>
- Kollitz, K. M., Parsons, E. M., Weaver, M. S., & Huang, J. I. (2014). Platelet-Rich Plasma for Zone II Flexor Tendon Repair. *HAND*, 9(2), 217–224. <https://doi.org/10.1007/s11552-013-9583-9>
- Krogh, T. P., Fredberg, U., Stengaard-Pedersen, K., Christensen, R., Jensen, P., & Ellingsen, T. (2013). Treatment of Lateral Epicondylitis With Platelet-Rich Plasma, Glucocorticoid, or Saline. *The American Journal of Sports Medicine*, 41(3), 625–635. <https://doi.org/10.1177/0363546512472975>
- Kuffler, D. P. (2013). Platelet-Rich Plasma and the Elimination of Neuropathic Pain. *Molecular Neurobiology*, 48(2), 315–332. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8494-7>
- Kuffler, D. P. (2020). Mechanisms for Reducing Neuropathic Pain. *Molecular Neurobiology*, 57(1), 67–87. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01757-9>
- Kuo, Y. C., Lee, C. C., & Hsieh, L. F. (2017). Ultrasound-guided perineural injection with platelet-rich plasma improved the neurophysiological parameters of carpal tunnel syndrome: A case report. *Journal of Clinical Neuroscience*, 44, 234–236. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.053>
- Lacci, K. M., & Dardik, A. (2010). Platelet-rich plasma: Support for its use in

- wound healing. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 83(1), 1–9.
- Lana, J. F. S. D., Purita, J., Paulus, C., Huber, S. C., Rodrigues, B. L., Rodrigues, A. A., Santana, M. H., Madureira, J. L., Malheiros Luzo, Â. C., Belangero, W. D., & Annichino-Bizzacchi, J. M. (2017). Contributions for classification of platelet rich plasma - Proposal of a new classification: MARSPILL. *Regenerative Medicine*, 12(5), 565–574. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0042>
- Le, A. D. K., Enweze, L., DeBaun, M. R., & Dragoo, J. L. (2018). Current Clinical Recommendations for Use of Platelet-Rich Plasma. *Clinics in Sport Medicine*, 38(1). <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9527-7>
- Le, A. D. K., Enweze, L., DeBaun, M. R., & Dragoo, J. L. (2019). Platelet-Rich Plasma. *Clinics in Sports Medicine*, 38(1), 17–44. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2018.08.001>
- Leite, J. C. D. C., Jerosch-Herold, C., & Song, F. (2006). A systematic review of the psychometric properties of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-78>
- Levine, D. W., Simmons, B. P., Koris, M. J., Daltroy, L. H., Hohl, G. G., Fossel, A. H., & Katz, J. N. (1993). A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 75(11), 1585–1592. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8245050>
- Liao, H.-T., Marra, K. G., & Rubin, J. P. (2014). Application of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Fat Grafting: Basic Science and Literature Review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 20(4), 267–276. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2013.0317>
- Lin, C. P., Chang, K. V., Huang, Y. K., Wu, W. T., & Özçakar, L. (2020). Regenerative injections including 5% dextrose and platelet-rich plasma for the treatment of carpal tunnel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmaceuticals*, 13(3), 1–17. <https://doi.org/10.3390/ph13030049>
- Liu, Y., Kalén, A., Risto, O., & Wahlström, O. (2002). Fibroblast proliferation due to exposure to a platelet concentrate in vitro is pH dependent. *Wound Repair and Regeneration*, 10(5), 336–340. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475X.2002.10510.x>
- Llusá, M., Meri, A., & Ruano, D. (2004). *Manual y Atlas Fotográfico de Anatomía del Aparato Locomotor* (1ª Edición). Medica Panamericana S.A.
- Luckhaupt, S. E., Dahlhamer, J. M., Ward, B. W., Sweeney, M. H., Sestito, J. P., & Calvert, G. M. (2013). Prevalence and work-relatedness of carpal tunnel syndrome in the working population, United States, 2010 national health interview survey. *American Journal of Industrial Medicine*, 56(6), 615–624.

<https://doi.org/10.1002/ajim.22048>

- Ludlow, K. S., Merla, J. L., Cox, J. A., & Hurst, L. N. (1997). Pillar pain as a postoperative complication of carpal tunnel release: a review of the literature. *Journal of Hand Therapy: Official Journal of the American Society of Hand Therapists*, 10(4), 277–282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9399176>
- Macfarlane, R. J., Donnelly, T. D., Khan, Y., Morapudi, S., Waseem, M., & Fischer, J. (2014). *Clinical Study Clinical Outcome and Wound Healing following Carpal Tunnel Decompression: A Comparison of Two Common Suture Materials*. <https://doi.org/10.1155/2014/270137>
- Magalon, J., Chateau, A. L., Bertrand, B., Louis, M. L., Silvestre, A., Giraudo, L., Veran, J., & Sabatier, F. (2016). DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 2(1), e000060. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000060>
- Magalon, Jeremy, Bausset, O., Serratrice, N., Giraudo, L., Aboudou, H., Veran, J., Magalon, G., Dignat-Georges, F., & Sabatier, F. (2014). Characterization and Comparison of 5 Platelet-Rich Plasma Preparations in a Single-Donor Model. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 30(5), 629–638. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.02.020>
- Malahias, M. A., Chytas, D., Mavrogenis, A. F., Nikolaou, V. S., Johnson, E. O., & Babis, G. C. (2019). Platelet-rich plasma injections for carpal tunnel syndrome: a systematic and comprehensive review. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, 29(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00590-018-2278-8>
- Malahias, M. A., Johnson, E. O., Babis, G. C., & Nikolaou, V. S. (2015). Single injection of platelet-rich plasma as a novel treatment of carpal tunnel syndrome. *Neural Regeneration Research*, 10(11), 1856–1859. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.165322>
- Malahias, M. A., Nikolaou, V. S., Johnson, E. O., Kasetta, M. K., Kazas, S. T., & Babis, G. C. (2018). Platelet-rich plasma ultrasound-guided injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: A placebo-controlled clinical study. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 12(3), e1480–e1488. <https://doi.org/10.1002/term.2566>
- Mariani, E. (2020). Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. *Int J Mol Sci.*, 21(4). <https://doi.org/10.3390/ijms21041328>
- Marques, L. F., Stessuk, T., Camargo, I. C. C., Sabeh Junior, N., Santos, L. Dos, & Ribeiro-Paes, J. T. (2015). Platelet-rich plasma (PRP): Methodological aspects and clinical applications. *Platelets*, 26(2), 101–113. <https://doi.org/10.3109/09537104.2014.881991>
- Martin, P., & Leibovich, S. J. (2005). Inflammatory cells during wound repair: The

- good, the bad and the ugly. *Trends in Cell Biology*, 15(11), 599–607. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.09.002>
- Marx, R. E. (2001). Platelet-Rich Plasma (PRP): What Is PRP and What Is Not PRP? *Implant Dentistry*, 10(4), 225–228.
- Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., & Georgeff, K. R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 85(6), 638–646. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90029-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90029-4)
- Matras, H. (1970). Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräparate auf Kontinuitätstrennungen der Rattenhaut [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterr Z Stomatol*, 67(9), 338–359.
- Mautner, K., Malanga, G. A., Smith, J., Shiple, B., Ibrahim, V., Sampson, S., & Bowen, J. E. (2015). A Call for a Standard Classification System for Future Biologic Research: The Rationale for New PRP Nomenclature. *PM and R*, 7(4), S53–S59. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.02.005>
- Mazzocca, A. D., McCarthy, M. B. R., Chowaniec, D. M., Cote, M. P., Romeo, A. A., Bradley, J. P., Arciero, R. A., & Beitzel, K. (2012). Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 94(4), 308–316. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00430>
- McTigue, D. M., Popovich, P. G., Morgan, T. E., & Stokes, B. T. (2000). Localization of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 and Receptor mRNA after Experimental Spinal Cord Injury. *Experimental Neurology*, 163(1), 220–230. <https://doi.org/10.1006/exnr.2000.7372>
- Meirelles, L. M., dos Santos, J. B. G., dos Santos, L. L., Branco, M. A., Faloppa, F., Leite, V. M., & Fernan. (2006). Evaluation of the Boston questionnaire applied at late post-operative period of carpal tunnel syndrome operated with the paine retinaculotome through palmar port. *Acta Ortopedica Brasileira*, 14(3), 126–132. <https://doi.org/10.1590/S1413-78522006000300002>
- Merchán, W. H., Gómez, L. A., Chasoy, M. E., Alfonso-Rodríguez, C. A., & Muñoz, A. L. (2019). Platelet-rich plasma, a powerful tool in dermatology. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13(5), 892–901. <https://doi.org/10.1002/term.2832>
- Miller, L. E., Parrish, W. R., Roides, B., & Bhattacharyya, S. (2017). Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 3(1), e000237. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2017-000237>
- Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Bishara, M., Zhang, Y., Hernandez, M., &

- Choukroun, J. (2017). Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 23(1), 83–99. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2016.0233>
- Mishra, A., Harmon, K., Woodall, J., & Vieira, A. (2012). Sports Medicine Applications of Platelet Rich Plasma. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 13(7), 1185–1195. <https://doi.org/10.2174/138920112800624283>
- Moffatt, C., Hollander, D., Romanelli, M., & Jones, J. (2015). *Identificación de los criterios de infección en heridas*. [https://www.aeev.net/guias/Spanish\\_pos\\_doc\\_final.pdf](https://www.aeev.net/guias/Spanish_pos_doc_final.pdf)
- Moraes, V. Y., Lenza, M., Tamaoki, M. J., Faloppa, F., & Belloti, J. C. (2013). Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub2>
- Moreno Díaz, R., Carreño, M. G., Torres, J. J., Herreros, J. M. A., Villimar, A., & Sánchez, P. L. (2015). Methods to obtain platelet-rich plasma and osteoinductive therapeutic use. *Farmacia Hospitalaria*, 39(3), 130–136. <https://doi.org/10.7399/fh.2015.39.3.7998>
- Mostafaei, S., Norooznezhad, F., Mohammadi, S., & Norooznezhad, A. H. (2017). Effectiveness of platelet-rich plasma therapy in wound healing of pilonidal sinus surgery: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Wound Repair and Regeneration*, 25(6), 1002–1007. <https://doi.org/10.1111/wrr.12597>
- Nadeau, M. J., Lévesque, S., & Dion, N. (2013). Anesthésie locorégionale échoguidée pour la chirurgie du membre supérieur. *Canadian Journal of Anesthesia*, 60(3), 304–320. <https://doi.org/10.1007/s12630-012-9874-6>
- Nazaroff, J., Oyadomari, S., Brown, N., & Wang, D. (2021). Reporting in clinical studies on platelet-rich plasma therapy among all medical specialties: A systematic review of Level I and II studies. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250007>
- Ono, S., Clapham, P. J., & Chung, K. C. (2010). Optimal management of carpal tunnel syndrome. *International Journal of General Medicine*, 3, 255–261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830201>
- Ono, S., Clapham, P. J., & Chung, K. C. (2011). Optimal management of carpal tunnel syndrome. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 53(4), 255–261. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S7682>
- Ostergaard, P. J., Meyer, M. A., Earp, B. E., & Meyer, M. A. (2020). Non-operative Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 13(2), 141–147. <https://doi.org/10.1007/s12178-020-09616-0>



- Oteo-Álvaro, Á., Marín, M. T., Matas, J. A., & Vaquero, J. (2016). Validación al castellano de la escala Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *Medicina Clínica*, 146(6), 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2015.10.013>
- Oudelaar, B. W., Peerbooms, J. C., Huis in 't Veld, R., & Vochteloo, A. J. H. (2019). Concentrations of Blood Components in Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems: A Review of the Literature. *American Journal of Sports Medicine*, 47(2), 479–487. <https://doi.org/10.1177/0363546517746112>
- Oya, T., Zhao, Y.-L., Takagawa, K., Kawaguchi, M., Shirakawa, K., Yamauchi, T., & Sasahara, M. (2002). Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia*, 38(4), 303–312. <https://doi.org/10.1002/glia.10074>
- Özdinler, P. H., & Macklis, J. D. (2006). IGF-I specifically enhances axon outgrowth of corticospinal motor neurons. *Nature Neuroscience*, 9(11), 1371–1381. <https://doi.org/10.1038/nn1789>
- Padua, L., LoMonaco, M., Gregori, B., Valente, E. M., Padua, R., & Tonali, P. (1997). Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurologica Scandinavica*, 96(4), 211–217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9325471>
- Padua, Luca, Coraci, D., Erra, C., Pazzaglia, C., Paolasso, I., Loreti, C., Caliandro, P., & Hobson-Webb, L. D. (2016). Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*, 15(12), 1273–1284. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30231-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30231-9)
- Paget, J. (1860). *Lectures in Surgical Pathology* (Lindsay & Blakiston (ed.); Second Ame).
- Park, G.-Y., & Kwon, D. R. (2014). Platelet-rich plasma limits the nerve injury caused by 10% dextrose in the rabbit median nerve. *Muscle & Nerve*, 49(1), 56–60. <https://doi.org/10.1002/mus.23863>
- Parra, F., Morales-Rome, D. E., Campos-Rodríguez, R., Cruz-Hernández, T. R., & Drago-Serrano, M. E. (2018). Effect of platelet-rich plasma on patients after blepharoplasty surgery. *Orbit*, 37(2), 81–86. <https://doi.org/10.1080/01676830.2017.1383453>
- Parrish, W. R., Roides, B., Hwang, J., Mafilios, M., Story, B., & Bhattacharyya, S. (2016). Normal platelet function in platelet concentrates requires non-platelet cells: a comparative in vitro evaluation of leucocyte-rich (type 1a) and leucocyte-poor (type 3b) platelet concentrates. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 2(1), e000071. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2015-000071>
- Peerbooms, J. C., Sluimer, J., Bruijn, D. J., & Gosens, T. (2010). Positive Effect of an Autologous Platelet Concentrate in Lateral Epicondylitis in a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Sports*

- Medicine*, 38(2), 255–262. <https://doi.org/10.1177/0363546509355445>
- Piazzini, D. B., Aprile, I., Ferrara, P. E., Bertolini, C., Tonali, P., Maggi, L., Rabini, A., Piantelli, S., & Padua, L. (2007). A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clinical Rehabilitation*, 21(4), 299–314. <https://doi.org/10.1177/0269215507077294>
- Picard, F., Hersant, B., Bosc, R., & Meningaud, J.-P. (2015a). Should we use platelet-rich plasma as an adjunct therapy to treat “acute wounds,” “burns,” and “laser therapies”: A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies. *Wound Repair and Regeneration*, 23(2), 163–170. <https://doi.org/10.1111/wrr.12266>
- Picard, F., Hersant, B., Bosc, R., & Meningaud, J.-P. (2015b). The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair and Regeneration*, 23(5), 638–643. <https://doi.org/10.1111/wrr.12317>
- Prick, J. J. W., Blaauw, G., Vredevelde, J. W., & Oosterloo, S. J. (2003). Results of carpal tunnel release. *European Journal of Neurology*, 10(6), 733–736. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00663.x>
- Raeissadat, S. A., Karimzadeh, A., Hashemi, M., & Bagherzadeh, L. (2018). Safety and efficacy of platelet-rich plasma in treatment of carpal tunnel syndrome; A randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1963-4>
- Randelli, P., Arrigoni, P., Ragone, V., Aliprandi, A., & Cabitza, P. (2011). Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*, 20(4), 518–528. <https://doi.org/10.1016/j.jse.2011.02.008>
- Reilly, J. S. (1999). The effect of surveillance on surgical wound infection rates. *Journal of Tissue Viability*, 9(2), 57–60. [https://doi.org/10.1016/S0965-206X\(99\)80014-X](https://doi.org/10.1016/S0965-206X(99)80014-X)
- Robins, R. (2017). Platelet Rich Plasma: Current Indications and Use In Orthopaedic Care. *Medical Research Archives*, 5(6), 1–17. <https://doi.org/10.18103/mra.v5i6.1293>
- Rodak, B. F., & Carr, J. H. (2017). *Atlas de hematología clínica* (5th ed.). Panamericana.
- Rodríguez Flores, J., Palomar Gallego, M. A., & Torres García-Denche, J. (2012). Plasma rico en plaquetas: Fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 34(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.10.007>
- Rosales, R. S., Delgado, E. B., & De La Lastra-Bosch, I. D. (2002). Evaluation of the Spanish version of the DASH and Carpal Tunnel Syndrome health-

- related quality-of-life instruments: Cross-cultural adaptation process and reliability. *Journal of Hand Surgery*, 27(2), 334–343. <https://doi.org/10.1053/jhsu.2002.30059>
- Rosenthal, A., Egbert, P., Harbury, C., Hopkins, J., & Rubenstein, E. (1978). Use of platelet-fibrinogen-thrombin mixture to seal experimental penetrating corneal wounds. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 207(2), 111–115. <https://doi.org/10.1007/BF00414308>
- Saint-Lary, O., Rébois, A., Mediouni, Z., & Descatha, A. (2015). Carpal Tunnel Syndrome: Primary Care and Occupational Factors. *Frontiers in Medicine*, 2. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00028>
- Salamanna, F., Veronesi, F., Maglio, M., Della Bella, E., Sartori, M., & Fini, M. (2015). New and emerging strategies in platelet-rich plasma application in musculoskeletal regenerative procedures: General overview on still open questions and outlook. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/846045>
- Samadi, P., Sheykhasan, M., & Khoshinani, H. M. (2019). The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43(3), 803–814. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1293-9>
- Sánchez, M., Yoshioka, T., Ortega, M., Delgado, D., & Anitua, E. (2014). Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of common peroneal nerve palsy associated with multiple ligament injuries of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 22(5), 1084–1089. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2479-y>
- Sánchez, Mikel, Anitua, E., Azofra, J., Andía, I., Padilla, S., & Mujika, I. (2007). Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *American Journal of Sports Medicine*, 35(2), 245–251. <https://doi.org/10.1177/0363546506294078>
- Sánchez, Mikel, Anitua, E., Delgado, D., Prado, R., Sánchez, P., Fiz, N., Guadilla, J., Azofra, J., Pompei, O., Orive, G., Ortega, M., Yoshioka, T., & Padilla, S. (2017). Ultrasound-guided plasma rich in growth factors injections and scaffolds hasten motor nerve functional recovery in an ovine model of nerve crush injury. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(5), 1619–1629. <https://doi.org/10.1002/term.2079>
- Sánchez, Mikel, Anitua, E., Delgado, D., Sanchez, P., Prado, R., Orive, G., & Padilla, S. (2017). Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 17(2), 197–212. <https://doi.org/10.1080/14712598.2017.1259409>
- Sánchez, Mikel, Delgado, D., Garate, A., Sánchez, P., Oraa, J., Bilbao, A. M., Guadilla, J., Aizpurua, B., Fiz, N., Azofra, J., & Padilla, S. (2018). PRP

- Injections in Orthopaedic Surgery: Why, When and How to Use PRP Dynamic Liquid Scaffold Injections in Orthopaedic Surgery. In *Plasma Medicine - Concepts and Clinical Applications*. InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76091>
- Sariguney, Y., Yavuzer, R., Elmas, C., Yenicesu, I., Bolay, H., & Atabay, K. (2008). Effect of Platelet-Rich Plasma on Peripheral Nerve Regeneration. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 24(3), 159–167. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1076752>
- Sayegh, E. T., & Strauch, R. J. (2015). Open versus Endoscopic Carpal Tunnel Release: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 473(3), 1120–1132. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3835-z>
- Scala, M., Mereu, P., Spagnolo, F., Massa, M., Barla, A., Mosci, S., Forno, G., Ingenito, A., & Strada, P. (2014). The use of platelet-rich plasma gel in patients with mixed tumour undergoing superficial parotidectomy: a randomized study. *In Vivo (Athens, Greece)*, 28(1), 121–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24425846>
- Schepull, T., Kvist, J., Norrman, H., Trinks, M., Berlin, G., & Aspenberg, P. (2011). Autologous Platelets Have No Effect on the Healing of Human Achilles Tendon Ruptures. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(1), 38–47. <https://doi.org/10.1177/0363546510383515>
- Schrijver, H. M., Gerritsen, A. A. M., Strijers, R. L. M., Uitdehaag, B. M. J., Scholten, R. J. P. M., De Vet, H. C. W., & Bouter, L. M. (2005). Correlating nerve conduction studies and clinical outcome measures on carpal tunnel syndrome: Lessons from a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 22(3), 216–221. <https://doi.org/10.1097/01.WNP.0000167936.75404.C3>
- Schulz, K. F., Altman, D. G., & Moher, D. (2011). CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International Journal of Surgery*, 9(8), 672–677. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2011.09.004>
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2015). *Anatomía General y aparato locomotor PROMETHEUS* (3ª Edición). Médica Panameicana.
- Scully, D., Naseem, K. M., & Matsakas, A. (2018). Platelet biology in regenerative medicine of skeletal muscle. *Acta Physiologica*, 223(3), e13071. <https://doi.org/10.1111/apha.13071>
- Senna, M. K., Shaat, R. M., & Ali, A. A. A. (2019). Platelet-rich plasma in treatment of patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *Clinical Rheumatology*, 38(12), 3643–3654. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04719-7>

- Seradge, H., & Seradge, E. (1989). PISO-triquetral pain syndrome after carpal tunnel release. *Journal of Hand Surgery*, 14(5), 858–862. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(89\)80090-5](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(89)80090-5)
- Shady, N. A. A., Basheer, M. A., El-Dein, A. A. S., & Yasen, E. (2019). Relation between Findings of Nerve Conduction Study and Hand Function in Carpal Tunnel Syndrome. *The Medical Journal of Cairo University*, 87(March), 843–849. <https://doi.org/10.21608/mjcu.2019.52628>
- Shen, Y. P., Li, T. Y., Chou, Y. C., Ho, T. Y., Ke, M. J., Chen, L. C., & Wu, Y. T. (2019). Comparison of perineural platelet-rich plasma and dextrose injections for moderate carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, single-blind, head-to-head comparative trial. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 13(11), 2009–2017. <https://doi.org/10.1002/term.2950>
- Steiner, M., Willsey, M., Werner, F., Harley, B., Klein, S., & Setter, K. (2016). Meniscal Allograft Interposition Combined with Proximal Row Carpectomy. *Journal of Wrist Surgery*, 06(01), 065–069. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1587315>
- Stuart Simpson, C. (2004). *Hand Assessment: A Clinical Guide for Therapists*. APS Publishing.
- Su, Y. (2014). QuickDASH. *Journal of Physiotherapy*, 60(3), 167. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2014.06.003>
- Sundman, E. A., Cole, B. J., & Fortier, L. A. (2011). Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *American Journal of Sports Medicine*, 39(10), 2135–2140. <https://doi.org/10.1177/0363546511417792>
- Tambella, A. M., Attili, A. R., Dupré, G., Cantalamessa, A., Martin, S., Cuteri, V., Marcazzan, S., & Del Fabbro, M. (2018). Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(1), e0191093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191093>
- Tavassoli-Hojjati, S., Sattari, M., Ghasemi, T., Ahmadi, R., & Mashayekhi, A. (2016). Effect of platelet-rich plasma concentrations on the proliferation of periodontal cells: An in vitro study. *European Journal of Dentistry*, 10(4), 469–474. <https://doi.org/10.4103/1305-7456.195165>
- Tehrani, A., Esfehni-Mehr, B., Pirjani, R., Rezaei, N., Sadat Heidary, S., & Sepidarkish, M. (2016). Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 18(7). <https://doi.org/10.5812/ircmj.34449>
- Tidball, J. G. (2005). Inflammatory processes in muscle injury and repair.

## **Bibliografía**

- American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 288(2 57-2), 345–353.  
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00454.2004>
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Principios de anatomía y fisiología* (15th ed.). Panamericana.
- Tos, P., Crosio, A., Pugliese, P., Adani, R., Toia, F., & Artiaco, S. (2015). Painful scar neuropathy: principles of diagnosis and treatment. *Plastic and Aesthetic Research*, 2(4), 156. <https://doi.org/10.4103/2347-9264.160878>
- Tsai, H.-C., Lehman, C. W., & Chen, C.-M. (2019). Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds. *Journal of Wound Care*, 28(1), 15–21. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.1.15>
- Uzun, H., Bitik, O., Uzun, Ö., Ersoy, U. S., & Aktaş, E. (2017). Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 51(5), 301–305. <https://doi.org/10.1080/2000656X.2016.1260025>
- Vahabi, S., Yadegari, Z., & Mohammad-Rahimi, H. (2017). Comparison of the effect of activated or non-activated PRP in various concentrations on osteoblast and fibroblast cell line proliferation. *Cell and Tissue Banking*, 18(3), 347–353. <https://doi.org/10.1007/s10561-017-9640-7>
- Vasiliadis, H. S., Georgoulas, P., Shrier, I., Salanti, G., & Scholten, R. J. (2014). Endoscopic release for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD0082>
- Verduras Alonso, C., Pazos Baró, F., Blanquer Blanquer, M., Fernández, P. de F., Santos Fernández, María Eugenia Gómez-Chacón, C., Lopez Alañón, D., Moraleda, J. M., Murcia, V. de la A., Moreno López, S., Prieto Santos, N., Rodríguez Hernández, C., Ruiz Antunez, S., Salmerón García, F., Sánchez Álvarez, M., Timón Jiménez, M., Albendea, M. de V., & Özkayın, N. (2013). *Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de Plasma Rico en Plaquetas INFORME/V1/23052013*.  
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medSituacionesEspeciales/docs/PRP-AEMPS-DEF-mayo13.pdf>
- Vergara Amador, E., Viveros Carreño, J. M., & Ahumada Graubard, F. (2016). Evolución electrofisiológica en pacientes con síndrome del túnel del carpo tratados con cirugía. *Revista de La Facultad de Medicina*, 64(1), 47–51. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v64n1.51311>
- Vermeylen, K., Engelen, S., Sermeus, L., Soetens, F., & Van de Velde, M. (2012). Supraclavicular brachial plexus blocks: review and current practice. *Acta Anaesthesiol Belg.*, 63(1), 15–21.
- Wasterlain, A. S., Braun, H. J., & Dragoo, J. L. (2012). Contents and Formulations

- of Platelet-Rich Plasma. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 22(1), 33–42. <https://doi.org/10.1053/j.oto.2011.11.001>
- Weibrich, G., Hansen, T., Kleis, W., Buch, R., & Hitzler, W. E. (2004). Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*, 34(4), 665–671. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2003.12.010>
- Whitman, D. H., Berry, R. L., & Green, D. M. (1997). Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(11), 1294–1299. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(97\)90187-7](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(97)90187-7)
- Wipperman, J., & Goerl, K. (2016). Carpal tunnel syndrome: Diagnosis and management. *American Family Physician*, 94(12), 993–999. <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2021.002.01.2>
- Wong, D. L., & Baker, C. (2018). *Wong-Baker FACES Foundation*. Wong-Baker FACES® Pain Rating Scale. <http://wongbakerfaces.org>
- World Medical Association (AMM). (2013). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. *World Medical Association, Inc*, 1–8. <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>
- Wroblewski, A. P., Mejia, H. A., & Wright, V. J. (2010). Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 20(2), 98–105. <https://doi.org/10.1053/j.oto.2009.10.006>
- Wu, Y. T., Ho, T. Y., Chou, Y. C., Ke, M. J., Li, T. Y., Huang, G. S., & Chen, L. C. (2017). Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, singleblind controlled trial. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00224-6>
- Yuan, T., Zhang, C.-Q., & Wang, J. H.-C. (2013). Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP). *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(3), 139–149. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367773>
- Zhai, Q., Wang, Y., Yuan, Z., Zhang, R., & Tian, A. (2019). Effects of platelet-rich plasmapheresis during cardiovascular surgery: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Clinical Anesthesia*, 56(155), 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.01.018>
- Zhang, J., Middleton, K. K., Fu, F. H., Im, H.-J., & Wang, J. H.-C. (2013). HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS ONE*, 8(6), e67303. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067303>
- Zhou, Y., & Wang, J. H.-C. (2016). PRP Treatment Efficacy for Tendinopathy: A Review of Basic Science Studies. *BioMed Research International*, 2016, 1–

8. <https://doi.org/10.1155/2016/9103792>

Zuo, D., Zhou, Z., Wang, H., Liao, Y., Zheng, L., Hua, Y., & Cai, Z. (2015). Endoscopic versus open carpal tunnel release for idiopathic carpal tunnel syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. In *Journal of Orthopaedic Surgery and Research* (Vol. 10, Issue 1, pp. 1–13). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13018-014-0148-6>



# *Anexos*



## 9. Anexos

## 9.1 Anexo 1. Producción científica fruto de esta tesis doctoral

Artículo de investigación: Efficacy of platelet-rich plasma as an adjuvant to surgical carpal ligament release: a prospective, randomized controlled clinical trial. *Scientific Reports* | (2020) 10:2085 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59113-0>

[www.nature.com/scientificreports](http://www.nature.com/scientificreports)

**SCIENTIFIC  
REPORTS**  
nature research

**OPEN** **Efficacy of platelet-rich plasma as an adjuvant to surgical carpal ligament release: a prospective, randomized controlled clinical trial**

Carmen Trull-Ahuir<sup>1</sup>, Diego Sala<sup>2</sup>, Joaquín Chismol-Abad<sup>2</sup>, Marian Vila-Caballer<sup>3,6\*</sup> & Juan Francisco Lisón<sup>4,5,6\*</sup>

The purpose of this study is to evaluate the efficiency of local platelet-rich plasma (PRP) injection as an adjuvant treatment after carpal ligament release. We conducted a prospective randomized, triple-blinded, controlled trial. Fifty participants with mild to extreme carpal tunnel syndrome (CTS) were randomly assigned either to the PRP ( $n = 25$ ) or the platelet-poor plasma (PPP,  $n = 25$ ) group. After performing open surgical release of the carpal ligament, the inside of the carpal tunnel was irrigated with 3 mL of PRP or PPP according to each participant's group allocation. The primary outcome was hand grip strength (HGS). Secondary outcomes were the time taken off work after surgery (in days) and scores on the *Wong-Baker Faces Scale*, *Boston Carpal Tunnel Questionnaire*, and *Southampton Wound Assessment Scale*. We evaluated patients before treatment and at 6-weeks. As expected, the pain levels, symptom severity, and functional status improved in all the patients after surgery. However, intragroup analysis revealed that only the participants in the PRP group had regained their pre-operative HGS levels at 6-weeks follow-up. These findings indicate that PRP is an effective adjuvant treatment in patients with mild to severe CTS who require surgery.

Carpal tunnel syndrome (CTS), which affects approximately 3% of the general adult population<sup>1</sup>, is the most commonly diagnosed upper limb peripheral entrapment neuropathy<sup>2</sup>. CTS is characterized by compression of the median nerve (MN) at the wrist as it passes through the carpal tunnel<sup>3</sup> and typical symptoms include numbness, paresthesias, and pain in areas innervated by the MN. In more severe cases, weakness and atrophy of the thenar muscles (innervated by the MN) can occur which in turn, usually affects the work productivity and quality of life of the affected patient<sup>4-6</sup>.

Depending on the severity of the symptoms, treatments for CTS may be conservative (including the use of medications, a night splint, steroid injections, or physical therapy) or require surgical intervention. Surgical decompression of the carpal tunnel by transection of the transverse carpal ligament is the standard treatment for patients with muscle atrophy, or whose symptoms do not respond to conservative therapies<sup>2,7</sup>. Carpal tunnel decompression is a well-established surgical treatment for CTS whose reported success rate and levels of patient satisfaction are high<sup>8</sup>. Nonetheless, this technique is not exempt from potential complications including: sensitive scar areas, persistent symptoms, neurovascular injury, wound complications, bleeding, pillar pain (pain adjacent to the ligament release site), and reduced grip strength<sup>9,10</sup>. Therefore, adjuvant surgical treatments are worth exploring.

Platelet-rich plasma (PRP) is an autologous blood product comprising concentrated platelets and several growth factors (including transforming growth factor- $\beta$ , platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, vascular endothelial growth factor, insulin-like growth factor-1, fibroblast growth factor, hepatocyte growth

<sup>1</sup>Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, Valencia, Spain. <sup>2</sup>Department of Orthopedic Surgery and Traumatology, Umivale MATEPSSN.15, Valencia, Spain. <sup>3</sup>Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health Sciences, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, Valencia, Spain. <sup>4</sup>Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities, Valencia, Spain. <sup>5</sup>Centre of Physiopathology of Obesity and Nutrition (CIBERObn), CB06/03 Carlos III Health Institute, Valencia, Spain. <sup>6</sup>These authors contributed equally: Marian Vila-Caballer and Juan Francisco Lisón. \*email: [maria\\_amparo.vila@uchceu.es](mailto:maria_amparo.vila@uchceu.es); [juanfran@uchceu.es](mailto:juanfran@uchceu.es)

factor, nerve growth factor, and keratinocyte growth factor) that play a variety of roles in tissue regeneration and healing. Moreover, PRP is a primary autologous product and so its use avoids concerns about disease transmission or immunogenic reactions. Among its applications, PRP has been used as a safe and novel treatment for clinical peripheral neuropathies<sup>11–18</sup>. Furthermore, local PRP injections have recently been used in the conservative treatment of mild to moderate CTS, with promising success rates<sup>14–20</sup>. However, to the best of our knowledge, no previous studies have investigated the effects of irrigating the carpal tunnel with PRP as an adjuvant to surgical release of the carpal ligament.

Thus, in this study we tested the feasibility of using PRP in the treatment of patients with CTS undergoing surgical treatment. We tested the application of a single dose of PRP immediately after surgery for CTS and compared it to the injection of autologous platelet-poor plasma (PPP). We focused on short-term outcome measures (6 weeks after surgery) which included measuring the amount of leave the patient took from work post-surgery (days), their hand grip strength (HGS), and their *Wong-Baker Faces Scale* (WBFS), *Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire* (BCTSQ), and *Southampton Wound Assessment Scale* (SWAS) scores.

## Methods

**Study design.** This prospective randomized, triple-blinded, controlled clinical trial (reference number: NCT03548259, 07/06/2018) was designed according to the CONSORT 2010 guidelines<sup>21</sup> and was conducted at a clinic in Spain from June 2018 to November 2018. The study was approved by the Universidad Cardenal Herrera Human Ethics Committee and followed the ethical guidelines set out in the Declaration of Helsinki. No changes were made to this trial after recruitment of the participants commenced. All the patients enrolled provided written, informed consent for their participation in the study.

Sixty-four patients diagnosed with mild to extreme CTS were assessed for eligibility, and 50 were finally enrolled; they were block-randomized in a 1:1 ratio either into the PRP ( $n = 25$ ) or PPP group ( $n = 25$ ) by an independent researcher using a computerized random number generator. The assignment was concealed from the patients and all the study personnel throughout the duration of the trial.

**Inclusion and exclusion criteria.** This study included patients aged 18 to 65 years with clinical and electromyography features compatible with CTS and in whom conservative treatment had not yielded satisfactory results. The exclusion criteria were: recent treatment by local injection of corticosteroids in the carpal tunnel, a concomitant hand pathology, metabolic or endocrine pathology, skin hypersensitivity or dermatological disease, previous surgical intervention for CTS, systemic diseases (vascular, rheumatic, or neoplastic disorders), advanced osteoporosis, pregnancy, hemophilia, or treatment with anticoagulant therapy.

**Carpel tunnel syndrome grades.** The severity of CTS was determined according to the neurophysiological CTS classification by Padua *et al.*: extreme (absence of median motor sensory responses), severe (absence of sensory response and abnormal distal motor latency [DML]), moderate (abnormal sensory nerve conduction velocity [SNCV] and abnormal DML), or mild (abnormal SNCV but normal DML)<sup>22</sup>.

**Procedure.** The PRP and PPP fractions were obtained using a GPS III Mini Platelet Concentrate Separation Kit (Biomet Biologics Inc., Warsaw, Indiana, USA) following the manufacturer's instructions. After providing regional anesthesia, a 27 mL blood sample was drawn from the affected upper limb. Prior centrifugation, a whole blood aliquot was obtained. The blood was then centrifuged to yield 3.5 mL of PRP and 15 mL of PPP; 0.5 mL of each sample were sent to the laboratory for quality-control tests. All the samples were maintained at room temperature in a roller mixer SRT9 (Stuart, Stone, Staffordshire, UK) for not longer than 2 hours prior analysis. The platelet counting was determined using the Coulter Principle with a Hematology Analyzer Coulter ACT 5 Diff AL (Beckman Coulter Inc., Brea, California, USA) following the manufacturer's instructions.

Open carpal tunnel surgical release of the carpal ligament was performed by experienced surgeons who were blinded to the group allocation of each patient. Once the surgery was completed and the wound sutured, a cannula was inserted through the incision and 3 mL of the PRP or PPP fraction was injected according to the patient's group allocation. Finally, an occlusive semi-permeable dressing was applied (Fig. 1). All the patients underwent the same standardized post-surgery rehabilitation protocol.

**Outcome measurements.** All the outcome measures were recorded in all patients before CTS surgery and 6 weeks after surgery by two trained researchers blinded to the group allocation.

**Primary outcome.** The HGS of the affected hand was assessed using a CAMRY hydraulic hand dynamometer (EH101; Camry, Guangdong Province, China). During the measurement, the patients were seated with the shoulder adducted and neutrally rotated, elbow flexed at 90°, and forearm and wrist in a neutral, unsupported position; they were instructed and to squeeze the dynamometer handle as hard as possible for 3 to 5 seconds<sup>23</sup> and the assessor provided strong verbal encouragement during the tests.

**Secondary outcomes.** The secondary outcomes were:

1. User-rated pain levels measured using the WBFS which combines pictures and numbers. Users select the numerical rating assigned to the face that most represents their pain, using a standardized 10-point Likert scale where 0 = no pain and 10 = the worst possible pain<sup>24</sup>. This scale has been shown to have adequate psychometric properties in terms of reliability and validity.
2. The severity of symptoms and the functional status reported by users with CTS, by using the BCTSQ score<sup>25</sup>. Higher scores on this questionnaire represent higher levels of CTS severity and dysfunction. This questionnaire has two distinct scales, one measuring the severity of the symptomatology (the BCTSQs) and



**Figure 1.** Patient wound after surgical carpal ligament release with a semi-permeable occlusive adhesive dressing which was then covered with a compression bandage.

- the other measuring the patient's functional status (the BCTSQf), each measured on a 5-point Likert scale. Both have been validated in Spanish patients and have adequate psychometric properties<sup>26</sup>.
3. The surgical-wound healing grade using the SWAS score, measured at the 6-weeks follow-up and scored as 0, I, II, III, IV, or V, with higher scores indicating poorer healing<sup>27</sup>.
  4. The time the patient took off work (in days) after their CTS surgery.

**Sample size.** We conducted a pilot study on 20 participants assigned randomly (at a ratio of 1:1) to the PRP or PPP group. To determine the sample size required to test the significance of the HGS scores between the groups, we performed a power analysis using the G\*Power (v3.1.9.2) program. We found that 42 patients would provide 90% statistical power at a 5% significance level (effect size  $f = 0.26$ ). To counteract the expected number of dropouts before completion of the study, we calculated that a total of 50 participants would be required.

**Statistical analysis.** We analyzed our data using an intention-to-treat approach. To compare the success of the randomization, we also determined the baseline differences between the groups by using *t*-tests for independent samples, the Mann–Whitney U test for continuous variables, and the  $\chi^2$  test for categorical variables. Two-way mixed analysis of variance (ANOVA) tests were used to compare the effects of the PRP versus the PPP on the outcome measures (HGS, WBFS, BCTSQs, and BCTSQf) between the groups, with time (baseline versus the 6-week follow-up) serving as the within-group factor and the intervention type as the between-group factor. To determine the independent relationship between platelet count and the other outcomes (HGS, WBFS, BCTSQs, and BCTSQf), we also calculated bivariate correlations for all the patients using the Pearson correlation coefficient.

Assessment of the normality of the data distribution (using the Shapiro–Wilk test) revealed that the leave taken from work after the surgery and SWAS scores at the 6-weeks follow-up were normally and non-normally distributed, respectively. Thus, independent sample *t*-tests (days off from work) and non-parametric Mann–Whitney U tests (SWAS scale scores) were used to compare the study variables between these groups. We performed the statistical analyses using version 19.0 of the SPSS statistical package (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Probabilities exceeding 95% (alpha *P*-values less than 0.05) were used as the threshold cut-off for statistical significance.

## Results

A total of 64 participants were consecutively recruited to this study. Fourteen were not allocated for randomization because they declined to participate ( $n = 6$ ) or did not meet the inclusion criteria because of a concomitant hand pathology ( $n = 4$ ), surgery for a radius fracture ( $n = 1$ ) or for breast cancer on the side affected by CTS ( $n = 1$ ), rheumatic disease ( $n = 1$ ), and insulin-dependent diabetes ( $n = 1$ ). Figure 2 shows the progression of the participants through the trial.

Regarding the blood samples analysis, the mean platelet concentration in the whole blood were  $261,000 \pm 55,908$  platelets/ $\mu\text{L}$  in the PRP group and  $285,955 \pm 74,650$  platelets/ $\mu\text{L}$  in the PPP group. After centrifugation, the mean platelet concentration were  $1,021,488 \pm 355,603$  platelets/ $\mu\text{L}$  in the PRP fraction and  $32,439 \pm 19,429$  platelets/ $\mu\text{L}$  in the PPP fraction. The platelet capture efficiency of the device was 50.7% and the factor increase in platelet concentration for PRP was  $3.91 \pm 1.36$ . Regarding the doses received by the patients, these were  $9.7 \times 10^7$  platelets in the PPP group and  $3.1 \times 10^9$  platelets in the PRP group. All these data agree previous studies<sup>28–31</sup>. No significance correlation was found between the mean platelet count in the PRP with any primary or secondary outcome (HGS:  $r = 0.080$ ,  $P = 0.680$ ; WBFS:  $r = 0.054$ ,  $P = 0.749$ ; BCTSQs:  $r = -0.021$ ,  $P = 0.206$ ; BCTSQf:  $r = -0.139$ ,  $P = 0.407$ ). Thus, and according to the *Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma* from the International Cellular Medicine Society and similar studies conducted by Uzun *et al.*, higher platelet count does not seem to lead better clinical results<sup>15,32</sup>.

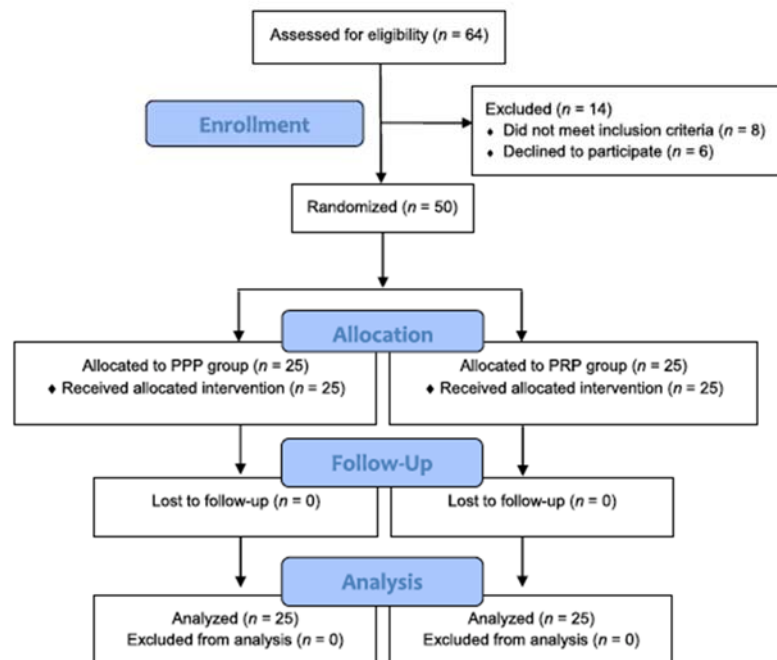


Figure 2. Flow of participants through the trial.

Variables	Group	
	PRP	PPP
Age (years)	46.1 ± 6.8	46.4 ± 10.6
Sex (male/female)	6/19	7/18
Dominant hand (right/left)	23/2	23/2
Affected hand (right/left)	13/12	14/11
Padua grading score (mild/moderate/severe/extreme)	(3/9/12/1)	(1/12/11/1)
Occupation		
Restoration and trade-sector workers	10	13
Skilled workers in manufacturing industries	3	3
Installation or fixed machinery operators	2	1
Drivers and mobile machinery operators	2	1
Unskilled services workers	3	3
Agriculture, fishing, and construction workers	5	4
HGS (kg)	20.7 ± 9.9	22.1 ± 9.9
WBFS (0–10)	7.4 ± 2.3	7.6 ± 2.3
BCTSQs (1–5)	3.5 ± 0.8	3.6 ± 0.6
BCTSQf (1–5)	3.4 ± 0.8	3.3 ± 0.9

Table 1. Baseline demographics and clinical characteristics of the study participants. HGS = Hand Grip Strength; WBFS = Wong-Baker Faces Scale; BCTSQ = Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire (s = severity and f = function).

The baseline demographic and clinical characteristics of the study participants are shown in Table 1. At baseline, there were no differences between the groups in terms of age, sex, dominant and affected hand, Padua grading, HGS, WBFS, BCTSQs and BCTSQf, or occupation. As expected, the pain, severity of symptoms, and functional status (WBFS, BCTSQs, and BCTSQf) improved after surgery in both the PRP and PPP group ( $P < 0.001$ , baseline vs. 6-weeks follow-up; Table 2). In the intra-group analysis after 6-weeks, only the patients in the PPP group showed significant differences in HGS ( $P = 0.016$ ; Table 2). Thus, patients treated with PRP regained their pre-surgery HGS significantly earlier than those in the PPP group, although no differences were found in the between-group analysis at 6-weeks follow-up.

There were no statistically significant differences between groups for the SWAS scores at the 6-weeks follow-up ( $P = 0.609$ ,  $Z = -0.969$ ). Moreover, the median and interquartile range for this variable at 6 weeks was 0 in both

Variables	Group	Baseline	Follow-up (6 weeks)	Diff. (95% CI)	P
HGS (kg)	PRP	20.7 ± 9.9	18.0 ± 10.2	2.7 [-3.1 to 8.5]	0.348
	PPP	22.1 ± 9.9	14.7 ± 6.9	7.4 [1.5 to 13.2]	0.016
WBFS (0–10)	PRP	7.4 ± 2.3	2.6 ± 1.8	4.8 [3.6 to 6.0]	<0.001
	PPP	7.6 ± 2.3	2.5 ± 2.2	5.1 [3.9 to 6.3]	<0.001
BCTSQs (1–5)	PRP	3.5 ± 0.8	1.8 ± 0.6	1.8 [1.4 to 2.1]	<0.001
	PPP	3.6 ± 0.6	2.0 ± 0.6	1.6 [1.2 to 1.9]	<0.001
BCTSQf (1–5)	PRP	3.4 ± 0.8	2.2 ± 0.8	1.2 [0.8 to 1.6]	<0.001
	PPP	3.3 ± 0.9	2.4 ± 0.6	0.9 [0.5 to 1.4]	<0.001

**Table 2.** Intragroup comparisons. HGS = Hand Grip Strength; WBFS = *Wong–Baker Faces Scale*; BCTSQ = *Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire* (s = severity and f = function).

cases, indicating that the wound healing was normal in both groups. In addition, both groups also took a similar amount of leave from work after their surgery, although there was a non-statistical significant trend towards a faster return to work by the PRP group compared to the PPP group ( $110 \pm 70$  vs.  $124 \pm 111$  days, respectively). Finally, no surgical complications were reported at the 6-weeks follow-up in either the PRP or PPP groups.

### Discussion

This is the first prospective, randomized, triple-blinded controlled trial to explore the efficacy of localized irrigation with PRP as an adjuvant to open carpal tunnel surgery. We demonstrated that participants in the PRP group regained their pre-operative HGS earlier than those in the PPP group. However, contrary to our expectations, we did not find any statistically significant differences between the groups for the remaining variables.

The idea of using PRP as adjuvant to surgical CTS treatment originated in several studies reporting its positive effects on the healing and recovery of structures potentially related to open carpal tunnel surgery. Moreover, PRP also has anti-inflammatory properties in several tissues and pathologies, particularly those related to the skeletal muscle system<sup>33,34</sup>. Thus, we reasoned that patients treated with this adjuvant would also benefit from these effects, particularly in the MN, flexor tendons, and carpal tunnel soft tissues. Our work showed that even though surgery alone would have resolved the ligamental compression present in all our patients, the group injected with PRP appeared to experience a faster reduction in post-surgical inflammation resulting in significantly earlier HGS recovery compared to the PPP group. This improvement may have been related to the enhanced recuperation of the MN, flexor tendons (synovial sheaths), and/or carpal tunnel soft tissues.

**Median nerve.** Given that 92% of the patients included in this study reported moderate to extreme CTS, the earlier recovery of HGS among the PRP group may have been associated with neural (i.e. MN) motor improvements. In this sense, several growth factors have been suggested to play a positive role in the regeneration of injured peripheral nerves and the elimination of neuropathic pain<sup>35–41</sup>. Indeed, based on data from animal models, some researchers have hypothesized that PRP specifically promotes angiogenesis, neurogenesis, and regeneration by directly acting upon the nerve itself<sup>42–46</sup>.

PRP also has an anti-inflammatory effect in nervous tissue and can attenuate inflammation in mouse models of neurodegenerative diseases<sup>47,48</sup>. Moreover, it can reduce MN swelling and reduce the subsynovial connective tissue thickness within the carpal tunnel in a rabbit model of MN injury<sup>45</sup>. Additionally, there is mounting evidence that PRP positively affects human peripheral nerve regeneration<sup>11–18</sup>, and it has recently been used in the conservative treatment of mild to moderate CTS<sup>14–20</sup>. For instance, in a quasi-experimental uncontrolled study, an ultrasound-guided injection of 1–2 mL of PRP in 14 patients with mild CTS produced positive outcomes in terms of pain at 1 and 3 months' follow-up<sup>14</sup>. Compared to a steroid control, PRP injection in a non-randomized, single-blinded trial involving 40 patients with minimal to mild CTS resulted in significantly improved symptomatology (BCTSQs) and functional status (BCTSQf) at 3 months but not at the 6 month follow-up<sup>15</sup>.

Another well-designed prospective randomized, single-blinded, controlled trial by Wu *et al.* tested the effects of ultrasound-guided injection of 3 mL of PRP in 60 patients with mild to moderate CTS<sup>16</sup>. At 6 months post-treatment, these authors showed significant reductions in pain (measured with the visual analogue scale), global BCTSQ scores, and the cross-sectional area of the MN compared to the night splint control group; they concluded that PRP is safe and effectively relieves pain and improves disability in these patients. Similarly, the ultrasound-guided injection of 2 mL of PRP in 50 patients with mild to moderate CTS improved disability of the shoulder, arm, and hand (Q-DASH questionnaire) at 4 and 12 weeks' follow-up, in a prospective, randomized, placebo-controlled trial<sup>17</sup>. More recently, Güven *et al.* found that a single injection of 1 mL of PRP combined with the use of a night-splint for 4 weeks improved the electrophysiological metrics in these CTS patients and reduced the cross-sectional area of the MN compared with the night-splint only control<sup>18</sup>. Finally, in patients with CTS, a single injection of 2 mL of PRP in 18 patients compared to the injection of corticosteroids in 18 controls resulted in significant improvements in the VAS and BCTSQ scores at the 1 and 3-month follow-up, but produced minimal differences in the motor and sensory nerve conduction studies<sup>19</sup>.

Despite these aforementioned studies, only the thenar muscles were affected by our treatment while several other muscles also contribute to HGS. This makes it unlikely that enhanced MN recovery was responsible for all of the HGS improvement we saw in this study. Moreover, even though the use of PRP as a conservative treatment for mild to moderate CTS is promising, these results should be taken with caution because there is still no

consensus about its effects. Some studies have presented limitations or suggest that different doses may lead to different outcomes and univocal guidelines about the preparation PRP are not yet available. In addition, the molecular mechanism of PRP in this context has not yet been fully elucidated.

**Carpal tunnel flexor tendons.** It is also possible that the earlier recovery of HGS among the patients injected with PRP in our study was related to improved flexor tendon healing and reduced inflammation in this group. In occupational settings, CTS is usually caused by repetitive movements of the wrist and fibrous hypertrophy of the synovial flexor sheath<sup>49</sup>; this flexor tenosynovitis often results in intracarpal swelling and MN compression, eventually resulting in or perpetuating CTS<sup>50</sup>. All patients in our study were manual occupational workers recruited from a mutual insurance company who fit this previously mentioned profile. Injection of PRP in these patients may have reduced the carpal tunnel tendon and MN inflammation present in this cohort, thus benefiting, not only the muscles innervated by the distal branches of the MN, but all the irrigated flexor tendons within the carpal tunnel which are the primarily responsible for transferring tensile loads to hand grip (digitatorum profundus and superficialis tendons). In this sense, several *in vitro* and *in vivo* studies have shown that PRP has anti-inflammatory effects and improves tendon healing, and have elucidated its molecular mechanism of action in this context<sup>51–61</sup>. Nonetheless, other human studies reported that PRP had no beneficial effects on tendon healing<sup>62–66</sup>, or only found them after longer follow-ups<sup>67–70</sup>. Thus, the controversy surrounding the clinical efficacy of PRP leaves the tendon-healing explanation for the earlier recovery of HGS in our study partially in question.

**Carpal tunnel soft tissues.** Finally, the positive effects of PRP could also be associated with improved carpal tunnel soft tissue wound healing. There is a growing consensus for the positive effects of PRP as an adjuvant therapy to aid the healing of surgical wounds and injuries. In fact, the growth factors present in PRP are involved in every stage of wound healing<sup>71–73</sup>, and several reviews<sup>74–78</sup>, systematic reviews<sup>79–81</sup>, and clinical studies<sup>82–84</sup> have reported their involvement in enhanced soft-tissue healing outcomes. Our results did not show statistically significant differences in the SWAS scores between the groups because they both obtained the best possible score. Moreover, the SWAS evaluates the external appearance of healing wounds but may not accurately assess the healing of the deeper tissues in contact with PRP. Furthermore, we evaluated the healing at 6-weeks and so we have no data about the effectiveness of PRP in the initial stages of healing.

As expected, and in agreement with the effects reported elsewhere<sup>6,85,86</sup>, surgical release of the carpal ligament nearly normalized the pain (WBFS) and symptomology (e.g. numbness or tingling sensations; BCTSQs) and low or medium hand-strength motor function of activities (e.g. writing, buttoning up clothes, holding a book while reading, gripping of a telephone, opening jars, performing household chores, carrying a grocery basket, or bathing and dressing; BCTSQf) scores<sup>87,88</sup> in both groups. However, in agreement with the results reported by Malahias *et al.*<sup>17</sup>, Wu *et al.*<sup>16</sup>, and Güven *et al.*<sup>18</sup> these improvements did not differ between these two patient groups in our study.

The use of dynamometry is a well-documented method for objectively quantifying motor outcomes and HGS and is a particularly useful for evaluating the outcome of carpal tunnel release surgery<sup>89</sup>. Unlike the WBFS and BCTSQs, the HGS test measures the motor component of all the muscles involved in forming a hand grip. In addition, unlike the BCTSQf, the HGS test measures maximum-effort motor function by verbally encouraging patients to squeeze the dynamometer as hard as possible for 3 to 5 seconds. Therefore, even though there were no significant differences between the groups in our study when measuring resting pain (WBFS), symptomology (e.g. numbness or tingling sensations; BCTSQs) and low or medium hand-strength motor function of activities (BCTSQf), it is plausible to speculate that the PRP group felt comparatively less discomfort during the HGS test than the PPP group.

This may be because of better healing of the soft tissues (skin, subcutaneous tissue, palmar fascias, and transverse carpal ligament) affected during carpal tunnel surgery, allowing them to recover their pre-surgery HGS levels earlier. Reduced post-surgical HGS may also result from muscle contraction-related pain, either directly or indirectly via contraction of the muscles originating from the flexor retinaculum; these would transmit tension to the cut and healing transverse carpal ligament, causing increased pillar region and/or scar sensitivity<sup>90</sup>. In the same vein, Ludlow *et al.*<sup>91</sup> pointed out that grip and post-operative scar tenderness predict the return to manual work. In our study the PRP group returned to work an average two weeks earlier than the PPP group, although this difference was not statistically significant. In short, patients treated with PRP after open carpal tunnel surgery may benefit both from enhanced healing and diminished inflammation, resulting in reduced discomfort at maximum effort levels when using a dynamometer to test HGS.

It is also important to mention the limitations of this study. First, the follow-up periods should be reconsidered in order to properly evaluate both the short-term effects of PRP in inflammation and healing, and its long-term efficacy in reducing the severity of symptoms and increasing functional status. Moreover, the tissue fibrosis should be evaluated to rule out unwanted side effects due this therapy. Second, the leukocyte and erythrocyte counting were not included in our study. Others have published the cellular content of PRP after blood centrifugation with the GPS III Mini Platelet Concentrate Separation Kit, reporting a leukocyte and erythrocyte content ranging  $23.7–34.4 \times 10^3$  and  $1–4.82 \times 10^6$  respectively<sup>28–31</sup>. Considering, on the one hand the platelet data, and on the other hand the reliability of the device, it could be presumed similar results in our samples. Nevertheless, further experiments are required to analyze the content and influence of all the cellular components of PRP in the surgical treatment of CTS. Third, we did not evaluate the mechanism of PRP action in this study because it was beyond the scope of our design and therefore this aspect should be explored in future studies. Finally, future work should aim to standardize PRP preparation methods and optimize the treatment procedures using it.

In conclusion, this study shows the feasibility of using PRP to treat patients with CTS scheduled for treatment by open carpal ligament release surgery. Because the procedure involves injecting PRP immediately after suturing the wound, it could easily be adapted for use in endoscopic carpal tunnel surgery. Our results showed that



patients in which the carpal tunnel was irrigated with PRP as an adjuvant to surgical release of the carpal ligament regained their pre-operative HGS earlier than patients who received the placebo control. However, PRP did not improve pain or the severity of symptoms or functional status more effectively than the control at the 6-week follow-up. Exploration of the efficacy of PRP as an adjuvant to surgical CTS treatment merits further study, although future experiments should address the mechanism by which PRP irrigation aids the early recovery of HGS and should optimize the conditions of its use to maximize the benefits of this potential therapy.

#### Data availability

Data available on request from the authors.

Received: 12 July 2019; Accepted: 24 January 2020;

Published online: 07 February 2020

#### References

- Atroshi, I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in a General Population. *JAMA* **282**, 153 (1999).
- Ghasemi-rad, M. A handy review of carpal tunnel syndrome: From anatomy to diagnosis and treatment. *World J. Radiol.* **6**, 284 (2014).
- Keir, P. J. & Rempel, D. M. Pathomechanics of Peripheral Nerve Loading. *J. Hand Ther.* **18**, 259–269 (2008).
- Cranford, C. S., Ho, J. Y., Kalainov, D. M. & Hartigan, B. J. Carpal tunnel syndrome. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* **15**, 537–48 (2007).
- Newington, L., Harris, E. C. & Walker-Bone, K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **29**, 440–453 (2015).
- Padua, L. *et al.* Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* **15**, 1273–1284 (2016).
- Aroori, S. & Spence, R. A. J. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med. J.* **77**, 6–17 (2008).
- Turner, A., Kimble, F., Gulyás, K. & Ball, J. Can the outcome of open carpal tunnel release be predicted?: a review of the literature. *ANZ J. Surg.* **80**, 50–54 (2010).
- Middleton, S. D. & Anakwe, R. E. Carpal tunnel syndrome. *BMJ* **349**, g6437–g6437 (2014).
- Boya, H., Özcan, O. & Öztekin, H. H. Long-term complications of open carpal tunnel release. *Muscle Nerve* **38**, 1443–1446 (2008).
- Anjayani, S. *et al.* Sensory improvement of leprosy peripheral neuropathy in patients treated with perineural injection of platelet-rich plasma. *Int. J. Dermatol.* **53**, 109–113 (2014).
- Sánchez, M., Yoshioka, T., Ortega, M., Delgado, D. & Anitua, E. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of common peroneal nerve palsy associated with multiple ligament injuries of the knee. *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* **22**, 1084–1089 (2014).
- Scala, M. *et al.* The use of platelet-rich plasma gel in patients with mixed tumour undergoing superficial parotidectomy: a randomized study. *In Vivo* **28**, 121–4 (2014).
- Malahias, M. A., Johnson, E. O., Babis, G. C. & Nikolaou, V. S. Single injection of platelet-rich plasma as a novel treatment of carpal tunnel syndrome. *Neural Regen. Res.* **10**, 1856–1859 (2015).
- Uzun, H., Bitik, O., Uzun, Ö., Ersoy, U. S. & Aktaş, E. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome. *J. Plast. Surg. Hand Surg.* **51**, 301–305 (2017).
- Wu, Y. T. *et al.* Six-month efficacy of platelet-rich plasma for carpal tunnel syndrome: A prospective randomized, single-blind controlled trial. *Sci. Rep.* **7**, 1–11 (2017).
- Malahias, M. A. *et al.* Platelet-rich plasma ultrasound-guided injection in the treatment of carpal tunnel syndrome: A placebo-controlled clinical study. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **12**, e1480–e1488 (2018).
- Güven, S. C., Özçakar, L., Kaymak, B., Kara, M. & Akıncı, A. Short-term effectiveness of platelet-rich plasma in carpal tunnel syndrome: A controlled study. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **13**, 709–714, <https://doi.org/10.1002/term.2815> (2019).
- Atwa, E. T., Esh, A. M., Abd El Al, I. T. & Awad, Y. M. Platelet-rich plasma versus corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome: Clinical and electrophysiological study. *Egypt. Rheumatol.* <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2018.07.008> (2018).
- Malahias, M.-A. *et al.* Platelet-rich plasma injections for carpal tunnel syndrome: a systematic and comprehensive review. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* **29**, 1–8 (2019).
- Moher, D. *et al.* CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* **340**, c869–c869 (2010).
- Padua, L. *et al.* Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol. Scand.* **96**, 211–7 (1997).
- Mathiowetz, V., Weber, K., Volland, G. & Kashman, N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J. Hand Surg. Am.* **9**, 222–6 (1984).
- Wong, D. L. *Whaley & Wong's nursing care of infants and children.* (Mosby, 1999).
- Levine, D. W. *et al.* A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J. Bone Joint Surg. Am.* **75**, 1585–92 (1993).
- Oteo-Álvarez, A., Marín, M. T., Matas, J. A. & Vaquero, J. Validación al castellano de la escala Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *Med. Clin. (Barc).* **146**, 247–253 (2016).
- Bailey, I. S. *et al.* Community surveillance of complications after hernia surgery. *BMJ* **304**, 469–71 (1992).
- Castillo, T. N., Pouliot, M. A., Kim, H. J. & Drago, J. L. Comparison of Growth Factor and Platelet Concentration From Commercial Platelet-Rich Plasma Separation Systems. *Am. J. Sports Med.* **39**, 266–271 (2011).
- Sundman, E. A., Cole, B. J. & Fortier, L. A. Growth Factor and Catabolic Cytokine Concentrations Are Influenced by the Cellular Composition of Platelet-Rich Plasma. *Am. J. Sports Med.* **39**, 2135–2140 (2011).
- Magalon, J. *et al.* Characterization and Comparison of 5 Platelet-Rich Plasma Preparations in a Single-Donor Model. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* **30**, 629–638 (2014).
- Degen, R. M., Bernard, J. A., Oliver, K. S. & Dines, J. S. Commercial Separation Systems Designed for Preparation of Platelet-Rich Plasma Yield Differences in Cellular Composition. *HSS J.* **13**, 75–80 (2017).
- Harmon, K. *et al.* Guidelines for the Use of Platelet Rich Plasma. [http://www.cellmedsociety.org/attachments/370\\_Section%2010%20-%20Platelet%20Rich%20Plasma%20\(PRP\)%20Guidelines.pdf](http://www.cellmedsociety.org/attachments/370_Section%2010%20-%20Platelet%20Rich%20Plasma%20(PRP)%20Guidelines.pdf) (2011).
- Scully, D., Naseem, K. M. & Matsakas, A. Platelet biology in regenerative medicine of skeletal muscle. *Acta Physiol.* **223**, e13071 (2018).
- Sánchez, M. *et al.* PRP Injections in Orthopaedic Surgery: Why, When and How to Use PRP Dynamic Liquid Scaffold Injections in Orthopaedic Surgery. In *Plasma Medicine - Concepts and Clinical Applications* (Intech). <https://doi.org/10.5772/intechopen.76091> (2018).
- Sánchez, M. *et al.* Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. *Expert Opin. Biol. Ther.* **17**, 197–212 (2017).
- Chen, Y.-S. *et al.* Effects of Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF)-Neutralizing Antibody and Platelet Factor 4 on Facial Nerve Regeneration. *Exp. Neurol.* **155**, 274–283 (1999).

37. Oya, T. *et al.* Platelet-derived growth factor-b expression induced after rat peripheral nerve injuries. *Glia* **38**, 303–312 (2002).
38. McTigue, D. M., Popovich, P. G., Morgan, T. E. & Stokes, B. T. Localization of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 and Receptor mRNA after Experimental Spinal Cord Injury. *Exp. Neurol.* **163**, 220–230 (2000).
39. Ozdinler, P. H. & Macklis, J. D. IGF-1 specifically enhances axon outgrowth of corticospinal motor neurons. *Nat. Neurosci.* **9**, 1371–1381 (2006).
40. Farrag, T. Y., Lehar, M., Verhaegen, P., Carson, K. A. & Byrne, P. J. Effect of Platelet Rich Plasma and Fibrin Sealant on Facial Nerve Regeneration in a Rat Model. *Laryngoscope* **117**, 157–165 (2007).
41. Kuffler, D. P. Platelet-Rich Plasma and the Elimination of Neuropathic Pain. *Mol. Neurobiol.* **48**, 315–332 (2013).
42. Sariguney, Y. *et al.* Effect of Platelet-Rich Plasma on Peripheral Nerve Regeneration. *J. Reconstr. Microsurg.* **24**, 159–167 (2008).
43. Ding, X.-G. *et al.* The effect of platelet-rich plasma on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Asian J. Androl.* **11**, 215–221 (2009).
44. Giannessi, E. *et al.* An Autologously Generated Platelet-Rich Plasma Suturable Membrane May Enhance Peripheral Nerve Regeneration after Neurotomy in an Acute Injury Model of Sciatic Nerve Neurotomy. *J. Reconstr. Microsurg.* **30**, 617–626 (2014).
45. Park, G.-Y. & Kwon, D. R. Platelet-rich plasma limits the nerve injury caused by 10% dextrose in the rabbit median nerve. *Muscle Nerve* **49**, 56–60 (2014).
46. Sánchez, M. *et al.* Ultrasound-guided plasma rich in growth factors injections and scaffolds hasten motor nerve functional recovery in an ovine model of nerve crush injury. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **11**, 1619–1629 (2017).
47. Anitua, E. *et al.* Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) reduces neuropathologic hallmarks and improves cognitive functions in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol. Aging* **35**, 1582–1595 (2014).
48. Anitua, E., Pascual, C., Pérez-González, R., Orive, G. & Carro, E. Intranasal PRGF-Endoret enhances neuronal survival and attenuates NF- $\kappa$ B-dependent inflammation process in a mouse model of Parkinson's disease. *J. Control. Release* **203**, 170–180 (2015).
49. Aboonq, M. S. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*, **20**, 4–9 (2015).
50. Saint-Lary, O., Rébois, A., Mediouni, Z. & Descatha, A. Carpal Tunnel Syndrome: Primary Care and Occupational Factors. *Front. Med.* **2**, (2015).
51. Andia, I., Sanchez, M. & Maffulli, N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin. Biol. Ther.* **10**, 1415–1426 (2010).
52. Andia, I., Martin, J. I. & Maffulli, N. Advances with platelet rich plasma therapies for tendon regeneration. *Expert Opin. Biol. Ther.* **18**, 389–398 (2018).
53. Miller, L. E., Parrish, W. R., Roides, B. & Bhattacharyya, S. Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomised injection-controlled trials. *BMJ Open Sport Exerc. Med.* **3**, e000237 (2017).
54. Zhou, Y. & Wang, J. H.-C. PRP Treatment Efficacy for Tendinopathy: A Review of Basic Science. *Studies. Biomed Res. Int.* **2016**, 1–8 (2016).
55. Kia, C. *et al.* Platelet-Rich Plasma: Review of Current Literature on its Use for Tendon and Ligament Pathology. *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* **11**, 566–572 (2018).
56. Chen, X., Jones, I. A., Park, C. & Vangsness, C. T. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Tendon and Ligament Healing: A Systematic Review and Meta-analysis With Bias Assessment. *Am. J. Sports Med.* **46**, 2020–2032 (2018).
57. Yuan, T., Zhang, C.-Q. & Wang, J. H.-C. Augmenting tendon and ligament repair with platelet-rich plasma (PRP). *Muscles. Ligaments Tendons J.* **3**, 139–49 (2013).
58. Zhang, J., Middleton, K. K., Fu, F. H., Im, H.-J. & Wang, J. H.-C. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS One* **8**, e67303 (2013).
59. Kim, S. J., Lee, S. M., Kim, J. E., Kim, S. H. & Jung, Y. Effect of platelet-rich plasma with self-assembled peptide on the rotator cuff tear model in rat. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **11**, 77–85 (2017).
60. Andia, I., Rubio-Azpeitia, E. & Maffulli, N. Platelet-rich Plasma Modulates the Secretion of Inflammatory/Angiogenic Proteins by Inflamed Tenocytes. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **473**, 1624–1634 (2015).
61. Jo, C. H., Lee, S. Y., Yoon, K. S., Oh, S. & Shin, S. Allogenic Pure Platelet-Rich Plasma Therapy for Rotator Cuff Disease: A Bench and Bed Study. *Am. J. Sports Med.* **46**, 3142–3154 (2018).
62. Kollitz, K. M., Parsons, E. M., Weaver, M. S. & Huang, J. I. Platelet-Rich Plasma for Zone II Flexor Tendon Repair. *HAND* **9**, 217–224 (2014).
63. Chahal, J. *et al.* The Role of Platelet-Rich Plasma in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Systematic Review With Quantitative Synthesis. *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg.* **28**, 1718–1727 (2012).
64. de Vos, R. J. *et al.* No effects of PRP on ultrasonographic tendon structure and neovascularisation in chronic midportion Achilles tendinopathy. *Br. J. Sports Med.* **45**, 387–392 (2011).
65. de Vos, R. J. *et al.* Platelet-Rich Plasma Injection for Chronic Achilles Tendinopathy. *JAMA* **303**, 144 (2010).
66. Krogh, T. P. *et al.* Treatment of Lateral Epicondylitis With Platelet-Rich Plasma, Glucocorticoid, or Saline. *Am. J. Sports Med.* **41**, 625–635 (2013).
67. Gosens, T., Peerbooms, J. C., van Laar, W. & den Ouden, B. L. Ongoing Positive Effect of Platelet-Rich Plasma Versus Corticosteroid Injection in Lateral Epicondylitis. *Am. J. Sports Med.* **39**, 1200–1208 (2011).
68. Peerbooms, J. C., Sluimer, J., Bruijn, D. J. & Gosens, T. Positive Effect of an Autologous Platelet Concentrate in Lateral Epicondylitis in a Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Am. J. Sports Med.* **38**, 255–262 (2010).
69. Randelli, P., Arrigoni, P., Ragone, V., Aliprandi, A. & Cabitza, P. Platelet rich plasma in arthroscopic rotator cuff repair: a prospective RCT study, 2-year follow-up. *J. Shoulder Elb. Surg.* **20**, 518–528 (2011).
70. Schepull, T. *et al.* Autologous Platelets Have No Effect on the Healing of Human Achilles Tendon Ruptures. *Am. J. Sports Med.* **39**, 38–47 (2011).
71. Chicharro-Alcántara, D. *et al.* Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J. Funct. Biomater.* **9**, 10 (2018).
72. Wroblewski, A. P., Mejia, H. A. & Wright, V. J. Application of Platelet-Rich Plasma to Enhance Tissue Repair. *Oper. Tech. Orthop.* **20**, 98–105 (2010).
73. Barrientos, S., Stojadinovic, O., Golinko, M. S., Brem, H. & Tomic-Canic, M. Perspective Article: Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* **16**, 585–601 (2008).
74. Fernandez-Moure, J. S. *et al.* Platelet-rich plasma: a biomimetic approach to enhancement of surgical wound healing. *J. Surg. Res.* **207**, 33–44 (2017).
75. Picard, F., Hersant, B., Bosc, R. & Meningaud, J.-P. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: A review and a proposal for a new standard care. *Wound Repair Regen.* **23**, 638–643 (2015).
76. Picard, F., Hersant, B., Bosc, R. & Meningaud, J.-P. Should we use platelet-rich plasma as an adjunct therapy to treat “acute wounds,” “burns,” and “laser therapies”: A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies. *Wound Repair Regen.* **23**, 163–170 (2015).
77. Liao, H.-T., Marra, K. G. & Rubin, J. P. Application of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Fat Grafting: Basic Science and Literature Review. *Tissue Eng. Part B Rev.* **20**, 267–276 (2014).
78. Chellini, F., Tani, A., Zecchi-Orlandini, S. & Sassoli, C. Influence of Platelet-Rich and Platelet-Poor Plasma on endogenous mechanisms of skeletal muscle repair/regeneration. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 683 (2019).
79. Miron, R. J. *et al.* Platelet-Rich Fibrin and Soft Tissue Wound Healing: A Systematic Review. *Tissue Eng. Part B Rev.* **23**, 83–99 (2017).

80. Mostafaei, S., Norooznezhad, F., Mohammadi, S. & Norooznezhad, A. H. Effectiveness of platelet-rich plasma therapy in wound healing of pilonidal sinus surgery: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Wound Repair Regen.* **25**, 1002–1007 (2017).
81. Tambella, A. M. *et al.* Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **13**, e0191093 (2018).
82. Parra, F., Morales-Rome, D. E., Campos-Rodríguez, R., Cruz-Hernández, T. R. & Drago-Serrano, M. E. Effect of platelet-rich plasma on patients after blepharoplasty surgery. *Orbit* **37**, 81–86 (2018).
83. Tsai, H.-C., Lehman, C. W. & Chen, C.-M. Use of platelet-rich plasma and platelet-derived patches to treat chronic wounds. *J. Wound Care* **28**, 15–21 (2019).
84. Tehranian, A. *et al.* Application of Autologous Platelet-Rich Plasma (PRP) on Wound Healing After Caesarean Section in High-Risk Patients. *Iran. Red Crescent Med. J.* **18**, (2016).
85. Huisstede, B. M., van den Brink, J., Randsdorp, M. S., Geelen, S. J. & Koes, B. W. Effectiveness of Surgical and Postsurgical Interventions for Carpal Tunnel Syndrome—A Systematic Review. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **99**, 1660–1680.e21 (2018).
86. Kim, P.-T., Lee, H.-J., Kim, T.-G. & Jeon, I.-H. Current Approaches for Carpal Tunnel Syndrome. *Clin. Orthop. Surg.* **6**, 253 (2014).
87. Boonstra, A. M., Schiphorst Preuper, H. R., Balk, G. A. & Stewart, R. E. Cut-off points for mild, moderate, and severe pain on the visual analogue scale for pain in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* **155**, 2545–2550 (2014).
88. Meirelles, L. M. *et al.* Evaluation of the Boston questionnaire applied at late post-operative period of carpal tunnel syndrome operated with the paine retinaculotome through palmar port. *Acta Ortopédica Bras.* **14**, 126–132 (2006).
89. Stuart Simpson, C. *Hand Assessment: A Clinical Guide for Therapists.* (APS Publishing, 2004).
90. Geere, J., Chester, R., Kale, S. & Jerosch-Herold, C. Power grip, pinch grip, manual muscle testing or thenar atrophy - which should be assessed as a motor outcome after carpal tunnel decompression? A systematic review. *BMC Musculoskelet. Disord.* **8**, 114 (2007).
91. Ludlow, K. S., Merla, J. L., Cox, J. A. & Hurst, L. N. Pillar pain as a postoperative complication of carpal tunnel release: a review of the literature. *J. Hand Ther.* **10**, 277–82.

### Acknowledgements

This work was supported by grants from the Generalitat Valenciana (Subvenciones para grupos de Investigación consolidables- AICO/2019/331) and from the University CEU Cardenal Herrera (ICLINIC19/01). CIBERobn is an initiative of ISCIII.

### Author contributions

C.T. applied the interventions and wrote the main manuscript text. D.S. and J.C. assisted with the interventions and acquisition of data. J.F.L. and M.V. assisted with the writing of the manuscript and analyzed the data. All authors contributed to the conception and design of the study and reviewed the manuscript.

### Competing interests

The authors declare no competing interests.

### Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to M.V.-C. or J.F.L.

Reprints and permissions information is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2020

**9.2 Anexo 2. Relación de actividades realizadas dentro del programa de doctorado en Medicina Traslacional de CEINDO**



**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA TRASLACIONAL**

Nombre y apellidos del Doctorando: Carmen Trull Ahuir

**ACTIVIDAD 1 (AF1)**

**DENOMINACIÓN:** Técnicas avanzadas de Búsqueda y Gestión de la Documentación aplicadas a la investigación.

**PROFESOR RESPONSABLE:** M<sup>º</sup> Angeles García Esparza

Fecha Inicio: 31/01/17

Fecha Fin: 03/02/17

Nº de horas:12

Año en que se matricula:2016/17

Resultados de aprendizaje: Conocimiento sobre bases de datos y plataformas de documentación biomédica, los métodos de búsqueda y gestión de la información científica.

Calificación: **APTO**



**Firma Profesor Responsable**



## PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA TRASLACIONAL

Nombre y apellidos del Doctorando: **Carmen Trull Ahuir**

### **ACTIVIDAD (AF02)**

**DENOMINACIÓN:** EVALUACIÓN Y VALORACIÓN DE LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

**PROFESOR RESPONSABLE:** Dr. José Miguel Soria López

Fecha de inicio: 2/ 02/ 2021

Fecha fin: 4/ 02 / 2021

Nº de horas: 12 horas

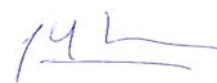
Año en que se matricula: 2020/ 21

### **RESULTADOS DEL APRENDIZAJE:**

- Bibliometría, principales leyes y aplicación
- Indicadores bibliométricos definición y clasificación
- Indicios de calidad de las publicaciones
- Impacto de un autor investigador, índice H e impacto normalizado
- Citación de artículos, índices de citas y citas de autor
- Visibilidad de la investigación, indicadores digitales
- Difusión de la investigación: Altmetrics, Redes sociales académicas, open access

Calificación: **APTO**

En Alfara del Patriarca (Valencia), 25 de mayo de 2021



Fdo. Dr. José Miguel Soria Lopez



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA TRASLACIONAL

Nombre y apellidos del Doctorando: **CARMEN TRULL AHUIR**

**ACTIVIDAD (AF03)**

**DENOMINACIÓN: Uso ético de la documentación científica**

**PROFESOR RESPONSABLE: Dr. D. Juan Francisco Lisón Párraga**

Fecha de inicio: 14/ 02/ 2019

Fecha fin: 22/ 02/ 2019

Nº de horas: 12 horas

Año en que se matricula: 2018/ 19

**RESULTADOS DEL APRENDIZAJE:**

El alumno conoce qué documentación puede utilizar y cómo para el desarrollo de su investigación, de forma ética y legal. El tratamiento que debe dar a la documentación utilizada en su trabajo, así como todo lo referente a la protección de la documentación que en el desarrollo de su investigación se genere de acuerdo con las normas de protección de datos y propiedad intelectual. Es capaz de analizar los distintos tipos de contenidos y soportes junto con la legislación aplicable a cada caso.

Calificación: **APTO**

En Alfara del Patriarca, 02 de mayo de 2019

Fdo. Dr. D. Juan Francisco Lisón Párraga



PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA TRASLACIONAL

Nombre y apellidos del Doctorando: **Carmen Trull Ahuir**

**ACTIVIDAD 4 (AF4)**

**DENOMINACIÓN:** ESTADÍSTICA APLICADA A LA INVESTIGACIÓN.

**PROFESOR RESPONSABLE:** Mónica Alacreu García.

Fecha de inicio: 31/ 05/ 2017

Fecha fin: 26/ 06/ 2017

Nº de horas: 20 horas

Año en que se matricula: 2016/ 17

**RESULTADOS DEL APRENDIZAJE:**

Comprender la necesidad de la Estadística como herramienta para analizar y obtener resultados que provienen de una investigación científica y emitir las conclusiones objetivas que se deducen de dichos resultados. Aprender el correcto almacenamiento de la información para que pueda ser analizada estadísticamente. Con el apoyo de un software informático (R Commander), resumir la información mediante estadística descriptiva. A continuación, conocer la aplicación y utilizad de las principales técnicas de inferencia estadística clásica.

Calificación: **APTO.**

En Alfara del Patriarca, 30 de junio de 2017

Fdo. Dra. Mónica Alacreu García



PROGRAMA DE DOCTORADO EN Medicina Traslacional

Nombre y apellidos del Doctorando: **CARMEN TRULL AHUIR**

**ACTIVIDAD (AF06)**

**DENOMINACIÓN:** Seminario de bioética en Investigación Traslacional

**PROFESOR RESPONSABLE:** *Dra. Dña. Paula Sánchez thevenet*

Fecha de inicio: 01/ 06/ 2018

Fecha fin: 05/ 06/ 2018

Nº de horas: 10 horas

Año en que se matricula: 2017/ 18

**RESULTADOS DEL APRENDIZAJE:**

**RESULTADOS DEL APRENDIZAJE:**

La alumna ha desarrollado un pensamiento crítico sobre su propia praxis investigadora, reflexionando sobre el valor social de la investigación que realiza y la conducta responsable que aplicar en respeto a los principios fundamentales de investigación con humanos. Además, reconoce los escenarios más frecuentes que se producen en la investigación traslacional donde se incluyen el tratamiento de muestras humanas, manejo de animales, tratamiento de datos de los pacientes, comisiones éticas, y lo necesario para poder diseñar un proyecto de Tesis que cuide los aspectos éticos de la ciencia.

Calificación: **APTO**

En Alfara del Patriarca, 12 de Junio de 2018

Fdo. Dra. Dña. Paula Sánchez Thevenet





**ASISTENCIA O PARTICIPACIÓN EN ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del doctorando: **CARMEN TRULL AHUIR**

Lugar: FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

Fecha: Curso Académico 2018-19

Título de la actividad: SEMINARIOS BIBLIOGRÁFICOS


Tipo de participación:

Asistente

Ponente

Nº de horas: **7**

Firma del organizador de la actividad:




Enric Poch Jiménez

*A rellenar por el profesor responsable de la actividad formativa correspondiente:*

Actividad Formativa en la que se engloba esta actividad: **AF7. Asistencia a Seminarios o Jornadas de Investigación de materias afines al programa de Doctorado.**

Nº de horas reconocidas: 7

En Moncada, a 2 de Junio de 2021

Fdo.  Joaquín J Sopena Juncosa

**ASISTENCIA O PARTICIPACIÓN EN ACTIVIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Nombre del doctorando: **CARMEN TRULL AHUIR**

Lugar: FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

Fecha: Curso Académico 2018-19

Título de la actividad: SEMINARIOS BIBLIOGRÁFICOS


Tipo de participación:

Asistente

Ponente

Nº de horas: **5**

Firma del organizador de la actividad:


  
Enric Poch Jiménez

*A rellenar por el profesor responsable de la actividad formativa correspondiente:*

Actividad Formativa en la que se engloba esta actividad: **AF14. Seminarios Bibliográficos.**

Nº de horas reconocidas: **5**

En Moncada, a 6 de junio de 2019

Fdo.   
Enric Poch Jiménez

**CARTA DE FINALIZACIÓN ESTANCIA DE INVESTIGACIÓN**

D. **JOSÉ VICENTE AMAYA VALERO**, jefe de Sección del Servicio de Traumatología Oncológica del Hospital La Fe

**CERTIFICA** que Dña. Carmen Trull Ahuir realizó una estancia de investigación desde el 1 de julio hasta el 31 de julio de 2019, para colaborar en el Proyecto que lleva por título: *“Consecuencias en el patrón de marcha de los diferentes tipos de megaprótesis de miembro inferior. Análisis comparativo”*.

Y para que conste y surta los efectos oportunos,



Válencia a 31 de julio de 2019

### 9.3 Anexo 3. Informe del comité de bioética



Vicerrectorado de Investigación  
Comité de Ética para la Investigación Biomédica

#### INFORME CEI16/029

**TÍTULO DEL PROYECTO: Efectos del plasma rico en plaquetas sobre la herida de pacientes intervenidos quirúrgicamente para la liberación del túnel carpiano en UMIVALE.**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. D. Juan Francisco Lisón Párraga.**

El Comité de Ética para la Investigación Biomédica de la Universidad CEU-Cardenal Herrera, reunido en sesión presencial con fecha del 30 de junio de 2016 ha revisado dicho proyecto y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.

Por lo que acepta que dicho estudio sea realizado.

A blue ink signature of Ignacio Pérez Roger is written over a rectangular stamp. The stamp contains the CEU logo and the text "CEU Universidad Cardenal Herrera Vicerrectorado de Investigación".

Fdo. Ignacio Pérez Roger

Presidente del comité de Ética para la Investigación Biomédica

## 9.4 Anexo 4. Registro del ensayo clínico en *clinicaltrials.gov*

### **ClinicalTrials.gov PRS** *Protocol Registration and Results System*

ClinicalTrials.gov PRS **DRAFT Receipt (Working Version)**  
Last Update: 06/05/2018 15:17

ClinicalTrials.gov ID: NCT03548259

#### Study Identification

Unique Protocol ID: UNIVERSITY CARDENAL HERRERA-18  
Brief Title: Effects of Platelet-rich Plasma in the Surgery of Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Controlled Trial (PRP-CTS)  
Official Title: Effects of Platelet-rich Plasma in the Surgery of Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized  
Secondary IDs:

#### Study Status

Record Verification: June 2018  
Overall Status: Recruiting  
Study Start: June 5, 2018 [Actual]  
Primary Completion: November 5, 2018 [Anticipated]  
Study Completion: November 5, 2018 [Anticipated]

#### Sponsor/CoLaborators

Sponsor: Cardenal Herrera University  
Responsible Party: Principal Investigator  
Investigator: Juan F. Lisón Pámaga, Dr [pámaga]  
Official Title: Head of Medicine  
Affiliation: Cardenal Herrera University  
CoLaborators:

#### Oversight

U.S. FDA-regulated Drug: No  
U.S. FDA-regulated Device: No  
U.S. FDA IND/IDE: No  
Human Subjects Review: Board Status: Approved  
Approval Number: CE116/029  
Board Name: UNIVERSIDAD CEU CARDENAL HERRERA  
Board Affiliation: MEDICINE  
Phone: +34961369000  
Email: juanfran@uchceu.es  
Address:

C/Ramón y Cajal s/n

Data Monitoring: Yes

FDA Regulated Intervention: No

## Study Description

**Brief Summary:** The Platelet-rich plasma (PRP) has been proved to be efficient in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome (CTS). Here we propose to assess the effectiveness of PRP as co-adjutant in surgical treatment of CTS by open carpal tunnel release.

**Design:** Randomized Controlled Trial. Setting: Local Hospital.

**Detailed Description:** Carpal tunnel syndrome (CTS) is a common disorder with an estimated annual incidence of 125-542 in adults, and an estimated prevalence of 1 to 5 percent in the general population. CTS is the most frequent compressive focal mononeuropathy and causes pain, paresthesia and weakness of the median nerve distribution in patients.

The treatment of the CTS includes both, conservative and surgical treatment depending on the severity of the symptoms.

Platelet-rich plasma (PRP) has been proved to be efficient in the non-surgical treatment of CTS, however its potential used as co-adjutant in surgical treatment has not been assessed.

We propose a randomized clinical trial in patients in which the surgical treatment is indicated. Participants in the intervention group receive a PRP injection, and in the control group a platelet-poor plasma injection after open carpal tunnel release. The evaluation is performed pretreatment as well as on the 6st week after treatment. Outcome measures include: hand grip strength (primary outcome), pain, symptom severity and functional status.

## Conditions

**Conditions:** Carpal Tunnel Syndrome

**Keywords:** Carpal Tunnel Syndrome  
Platelet-rich plasma  
Surgery

## Study Design

**Study Type:** Interventional

**Primary Purpose:** Treatment

**Study Phase:** N/A

**Interventional Study Model:** Parallel Assignment  
Randomized Controlled Trial (Parallel Assignment)

**Number of Arms:** 2

**Masking:** Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)  
Double blind

**Allocation:** Randomized

**Enrollment:** 50 [Anticipated]

**Arms and Interventions**

Arms	Assigned Interventions
Experimental: Experimental Platelet-rich plasma	Procedure/Surgery: Platelet-rich plasma Platelet-rich plasma injection Procedure/Surgery: Platelet-poor plasma Platelet-poor plasma injection
Placebo Comparator: Platelet-poor plasma Platelet-poor plasma	Procedure/Surgery: Platelet-rich plasma Platelet-rich plasma injection Procedure/Surgery: Platelet-poor plasma Platelet-poor plasma injection

**Outcome Measures**

Primary Outcome Measure:

1. Hand grip strength  
Hand grip strength measured with dynamometer  
[Time Frame: 6 weeks]

Secondary Outcome Measure:

2. Pain  
Pain measured with the Wong-Baker Faces Pain Rating Scale. The scale shows a series of faces ranging from a happy face at 0 which represents "no hurt" to a crying face at 10 which represents "hurts worst".  
[Time Frame: 6 weeks]
3. Symptom severity  
Symptom severity measured with the symptom severity scale of the Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire. The Symptom Severity Scale (SSS) contains 11 questions and uses a five-point rating scale that generates a final score (sum of individual scores divided by number of items) which ranges from 1 to 5, with a higher score indicating greater disability.  
[Time Frame: 6 weeks]
4. Functional status  
Functional status measured with the symptom severity scale of the Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire. The Functional Status Scale (FSS) contains 8 items and uses a five-point rating scale that generates a final score (sum of individual scores divided by number of items) which ranges from 1 to 5, with a higher score indicating greater disability.  
[Time Frame: 6 weeks]
5. Wound healing  
Wound healing measured with the Southampton Wound Assessment Scale. Wounds are scored as 0, I, II, III, IV and V, with a higher score indicating worst healing.  
[Time Frame: 6 weeks]

**Eligibility**

- Minimum Age: 18 Years
- Maximum Age: 65 Years
- Sex: All
- Gender Based: No
- Accepts Healthy Volunteers: No
- Criteria: Inclusion Criteria:

- Patients with Carpal Tunnel Syndrome (CTS)
- Conservative treatment failure

Exclusion Criteria:

- Previous CTS surgery on the same side
- Wrist fracture/trauma in history
- Polyneuropathy
- Diabetes mellitus
- Cervical neuropathy

### Contacts/Locations

Central Contact Person: JF Lisón  
Telephone: 0034606503108 Ext. 64349  
Email: [juanfran@uchceu.es](mailto:juanfran@uchceu.es)

Central Contact Backup: Carmen Trull  
Telephone: 0034630968861  
Email: [carmen\\_trull@uchceu.es](mailto:carmen_trull@uchceu.es)

Study Officials: Ignacio Pérez, PhD  
Study Chair  
Universidad CEU-Cardenal Herrera

Locations: Spain  
Universidad CEU Cardenal Herrera  
[Recruiting]  
Valencia, Spain, 46113  
Contact: JF Lisón, PhD 0034606503108 [juanfran@uchceu.es](mailto:juanfran@uchceu.es)  
Contact: MA López, Dr 0034961369000 [maria\\_amparo.vila@uchceu.es](mailto:maria_amparo.vila@uchceu.es)

### IPDSharing

Plan to Share IPD: Undecided

### References

Citations:

Links:

Available IPD/Information:



**9.5 Anexo 5. Cuestionario Quick-DASH**

**Formulario *Quick* - DASH**

Datos del Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Período: \_\_\_\_\_

Este cuestionario le pregunta sobre sus síntomas, así como su capacidad para realizar ciertas actividades o tareas. Por favor conteste cada pregunta basándose en su condición o capacidad durante la última semana. Para ello, marque un círculo en el número apropiado. Si usted no tuvo la oportunidad de realizar alguna de las actividades durante la última semana, por favor intente aproximarse a la respuesta que considere que sea la más exacta. No importa qué mano o brazo usa para realizar la actividad; por favor conteste basándose en la habilidad o capacidad y cómo puede llevar a cabo dicha tarea o actividad.

**Por favor, puntúe su actividad o capacidad para realizar las siguientes actividades durante la última semana. Marque con un círculo el número apropiado para cada respuesta:**

	Ninguna dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Mucha dificultad	Imposible de realizar
1. Abrir un bote de cristal nuevo	1	2	3	4	5
2. Realizar tareas duras de casa (como fregar el piso o limpiar paredes)	1	2	3	4	5
3. Cargar una bolsa del supermercado o un maletín	1	2	3	4	5
4. Lavarse la espalda	1	2	3	4	5
5. Usar un cuchillo para cortar la comida	1	2	3	4	5
6. Actividades de entretenimiento que requieren algo de esfuerzo o impacto para su brazo, hombro o mano (martillar, tenis, petanca)	1	2	3	4	5

	No, para nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
7. Durante la última semana, su problema en el hombro, brazo o mano, ¿ha interferido con sus actividades sociales normales con la familia, sus amigos o grupos?	1	2	3	4	5
8. Durante la última semana, ¿ha tenido usted dificultad para realizar su trabajo u otras actividades cotidianas debido a su problema en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5

**Por favor, ponga puntuación a la gravedad o severidad de los siguientes síntomas:**

	Ninguna	Leve	Moderado	Grave	Muy grave
9. Dolor en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
10. Sensación de calambres, hormigueo o pinchazos en su brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
	No	Leve	Moderado	Grave	Dificultad extrema que me impedía dormir
11. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad ha tenido para dormir debido al dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5

## 9.6 Anexo 6. Formulario del túnel carpiano de Boston

### Cuestionario del Síndrome del Túnel Carpiano (CTC)

Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Período: \_\_\_\_\_

#### Escala de estatus funcional

En un día normal durante las últimas dos semanas, ¿ha tenido alguna dificultad para realizar las actividades enumeradas a continuación, debido a síntomas de la mano o de la muñeca? Por favor, marque con un círculo en cada línea el número que mejor defina su capacidad para realizar la actividad.

	<i>Ninguna dificultad</i>	<i>Dificultad leve</i>	<i>Dificultad moderada</i>	<i>Mucha dificultad</i>	<i>Imposible de realizar</i>
A. Escribir	1	2	3	4	5
B. Abrocharse los botones de la ropa	1	2	3	4	5
C. Sujetar un libro mientras lee	1	2	3	4	5
D. Sujetar el teléfono	1	2	3	4	5
E. Abrir botes	1	2	3	4	5
F. Hacer las tareas de casa	1	2	3	4	5
G. Llevar una bolsa de la compra	1	2	3	4	5
H. Bañarse o vestirse	1	2	3	4	5

#### Escala de severidad de los síntomas

Las siguientes preguntas se refieren a sus síntomas durante las últimas dos semanas.

¿Cuál es la intensidad del dolor en la mano o la muñeca por la noche?

1. No tengo dolor en la mano o la muñeca.
2. Dolor leve.
3. Dolor moderado.
4. Dolor severo.
5. Dolor muy severo.

¿Con qué frecuencia le despertó el dolor en la mano o muñeca durante una noche normal en las últimas dos semanas?

1. Nunca.
2. Una vez.
3. Dos o tres veces.
4. Cuatro o cinco veces.
5. Más de cinco veces.

¿Tiene usted dolor normalmente en su mano o muñeca durante el día?

1. Nunca tengo dolor durante el día.
2. Tengo dolor leve durante el día.
3. Tengo dolor moderado durante el día.
4. Tengo dolor severo durante el día.
5. Tengo dolor muy severo durante el día.

¿Con qué frecuencia tiene usted dolor en la mano o la muñeca durante el día?

1. Nunca.
2. Una o dos veces.
3. Tres a cinco veces.
4. Más de cinco veces.
5. El dolor es constante.

¿Cuánto tiempo le dura, como promedio, un episodio de dolor durante el día?

1. Nunca tengo dolor durante el día.
2. 10 minutos o menos.
3. De 10 a 60 minutos.
4. Más de 60 minutos.
5. El dolor es constante.

¿Tiene usted adormecimiento (pérdida de sensibilidad) en su mano?

1. No.
2. Tengo un leve adormecimiento.
3. Tengo un adormecimiento moderado.
4. Tengo un adormecimiento grave.
5. Tengo un adormecimiento muy grave.

¿Tiene usted debilidad o falta de fuerza en la mano o muñeca?

1. No.
2. Debilidad leve.
3. Debilidad moderada.
4. Debilidad grave.
5. Debilidad muy grave.

¿Tiene usted sensación de hormigueos en su mano?

1. No.
2. Hormigueos de carácter leve.
3. Hormigueos de carácter moderado.
4. Hormigueos de carácter grave.
5. Hormigueos de carácter muy grave.

¿Cómo de grave es el adormecimiento (pérdida de sensibilidad) o los hormigueos por la noche?

1. No tengo adormecimiento ni hormigueos por la noche.
2. Leve.
3. Moderado.
4. Grave.
5. Muy grave.

¿Con qué frecuencia le despertó el adormecimiento u hormigueo en la mano durante una noche normal en las últimas dos semanas?

1. Nunca.
2. Una vez.
3. Dos o tres veces.
4. Cuatro o cinco veces.
5. Más de cinco veces.

¿Tiene usted dificultad para agarrar y usar objetos pequeños como llaves, bolígrafo, etc?

1. No.
2. Dificultad leve.
3. Dificultad moderada.
4. Dificultad grave.
5. Dificultad muy grave.

**9.7 Anexo 7. Formulario de evaluación de la herida (escala Southampton)**

**Clasificación evolutiva de las heridas**

*Escala de Southampton*

Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Período: \_\_\_\_\_

<b>Grado</b>	<b>Aspecto de la herida</b>	
0	Cicatrización normal	0
I	Cicatrización normal con leve hematoma o inflamación	
	<i>A Algo de hematoma</i>	1
	<i>B Hematoma considerable</i>	2
	<i>C Leve eritema</i>	3
II	Eritema más otros signos inflamatorios	
	<i>A En un punto</i>	4
	<i>B Alrededor de las suturas</i>	5
	<i>C En toda la herida</i>	6
	<i>D Alrededor de toda la herida</i>	7
III	Secreción clara o serohemática	
	<i>A Sólo en un punto (&lt; 2cm)</i>	8
	<i>B En toda la herida (&gt; 2cm)</i>	9
	<i>C Volumen cuantioso</i>	10
	<i>D Prolongada en el tiempo (&gt; 3 días)</i>	11
IV	Complicación mayor (Pus)	
	<i>A Sólo en un punto (&lt; 2cm)</i>	12
	<i>B En toda la herida (&gt; 2cm)</i>	13
V	Infección profunda o severa con destrucción de tejidos y hematoma que requiera drenaje	14

La puntuación de la escala es el número mayor que presente la herida.

## 9.8 Anexo 8. Historial clínico-laboral

### Protocolo de Estudio Síndrome del Túnel Carpiano

#### Evaluación inicial

Nº de Proceso: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Investigador: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Lado dominante: \_\_\_\_\_

Antigüedad en el puesto de trabajo: \_\_\_\_\_ (meses).

Tipo de trabajo (descripción): \_\_\_\_\_

#### Antecedentes de salud:

- Enfermedades metabólicas: \_\_\_\_\_
- Intervenciones previas: \_\_\_\_\_
- Lesiones traumáticas o por sobrecarga en el mismo miembro: \_\_\_\_\_
- Lado afecto: \_\_\_\_\_

#### Exploración:

- Dolor (Wong-Baker): \_\_\_\_\_
- Fuerza (dinamómetro): \_\_\_\_\_

#### Evaluación funcional:

- Puntuación Q-DASH: \_\_\_\_\_
- Puntuación BCTQ: \_\_\_\_\_

#### Estudios complementarios:

- Electromiografía:
  - Severidad: \_\_\_\_\_
  - Cronicidad: \_\_\_\_\_
  - Bilateralidad: \_\_\_\_\_

**Seguimiento 6º semana** Fecha: \_\_\_\_\_ Investigador: \_\_\_\_\_

**Exploración:**

- Dolor (Wong-Baker): \_\_\_\_\_
- Fuerza (dinamómetro): \_\_\_\_\_

**Valoración clínica de la herida:**

- Estado de la herida (Southampton): \_\_\_\_\_
- Módulo de valoración de la cicatriz: \_\_\_\_\_

**Evaluación funcional:**

- Puntuación Q-DASH: \_\_\_\_\_
- Puntuación BCTQ: \_\_\_\_\_



## **9.9 Anexo 9. Consentimiento informado para la obtención de plasma rico en plaquetas**

### **¿Qué es el plasma rico en plaquetas (PRP)?**

Es un medicamento que se obtiene del propio paciente mediante la extracción y posterior procesamiento de una muestra de su propia sangre. La muestra de sangre se le extrae y procesa en el quirófano, con una técnica que garantiza su esterilidad. El plasma rico en plaquetas así obtenido contiene una concentración cinco veces superior a la sangre.

### **¿Para qué se utiliza el PRP?**

Los campos en los que se aplica el PRP son variados, abarcando usos en odontología y cirugía maxilofacial, traumatología, medicina deportiva, reumatología, cirugía plástica, medicina estética, oftalmología, entre otros. Las plaquetas contienen sustancias en su interior que se liberan cuando existe inflamación en el tejido que las rodea. La justificación del uso de esta técnica el beneficio potencial que las sustancias liberadas por las plaquetas producen en los procesos de cicatrización y regeneración de los tejidos.

### **¿Cómo se va a utilizar el PRP?**

En el caso concreto del estudio, el PRP obtenido del propio paciente se colocará en el interior de la herida quirúrgica. Después se aplicará una cura oclusiva de forma convencional.

### **¿Qué exploraciones se le van a realizar?**

Aunque se trate de un producto derivado de su propia sangre, se realizarán estudios que están incluidos en el preoperatorio habitual de la intervención del túnel carpiano. Si las pruebas serológicas realizadas en el preoperatorio habitual fueran positivas, se realizaría la intervención para su síndrome del túnel carpiano pero se le excluiría del estudio.

**Declaración de Consentimiento Informado:**

Declaro que:

- He sido informado del propósito de la extracción que se me va a realizar, así como del uso que se le va a dar al PRP que se obtenga de ella en la intervención que se me va a realizar.
- Doy mi consentimiento para que se me extraiga la cantidad de sangre necesaria para la preparación del PRP.
- En cualquier momento puedo revocar este consentimiento y rechazar la realización de la técnica.
- Conozco que puede no ser posible, por razones técnicas, la realización del procedimiento a pesar de haberseme extraído la sangre.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

DNI: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Revocación del Consentimiento Informado:**

Con fecha de hoy, \_\_\_\_\_ revoco mi consentimiento previamente dado en este documento.

Firma: \_\_\_\_\_

### **9.10 Anexo 10. Consentimiento informado para la liberación quirúrgica del túnel carpiano**

**PREOPERATORIO:** Antes de la cirugía será necesario realizarle algunas pruebas diagnósticas, como analítica, radiografías o electrocardiograma. También le indicaremos desde qué hora debe permanecer en ayunas.

**PROCEDIMIENTO:** Consiste en la liberación de un nervio que va hacia la mano o el pie en su paso por un canal estrecho, constituido generalmente por unas estructuras óseas cerradas por un ligamento. Suele ser un proceso muy común que se manifiesta por dolor en la extremidad y hormigueos en una parte de la mano o del pie, que se presenta en pacientes que utilizan las manos en un movimiento repetitivo, trabajadores de fuerza o que utilizan máquinas vibratorias, que presentan artrosis, que han sufrido una fractura, pacientes que se están dializando o durante el último trimestre del embarazo. La intervención suele precisar anestesia del brazo o de la cintura para abajo si se opera un lado y anestesia general en el caso de que se intervengan los dos. El Servicio de Anestesia y Reanimación estudiará sus características personales, informándole en su caso de cuál es la más adecuada. El propósito principal de la operación consiste en mejorar los síntomas (dolor y hormigueos) e impedir la progresión de la compresión del nervio. Dependiendo del tipo de lesión, de sus características o del procedimiento que realizar, puede requerir la administración de la medicación oportuna para reducir la incidencia de aparición de trombosis en las venas.

**CONSECUENCIAS SEGURAS:** La decisión quirúrgica puede demorarse hasta la presencia de déficit de los movimientos de la mano o del pie que están a cargo del nervio atrapado. Cuanto más evolucionado esté el cuadro, menores serán las posibilidades de recuperación total. Después de la intervención presentará molestias en la zona de la herida debidas a la cirugía y al proceso de cicatrización, que pueden prolongarse durante algunas semanas o meses, o bien hacerse continuas. Durante unos días precisará reposo con el miembro intervenido en alto. Igualmente, recibirá instrucciones de los ejercicios de rehabilitación que realizar. Inicialmente presentará pérdida de fuerza que recuperará paulatinamente a medida que vaya ejercitando la extremidad.

DESCRIPCIÓN DE LOS RIESGOS TÍPICOS: Las complicaciones del tratamiento quirúrgico del TÚNEL DEL CARPO son:

- Toda intervención quirúrgica, tanto por la propia técnica operatoria como por la situación vital de cada paciente (diabetes, cardiopatía, hipertensión, edad avanzada, anemia, obesidad...), lleva implícitas una serie de complicaciones, comunes y potencialmente serias, que podrían requerir tratamientos complementarios, tanto médicos como quirúrgicos y que, en un mínimo porcentaje de casos, pueden ser causa de muerte.
- Lesión de vasos de la extremidad.
- Lesión de nervios de la extremidad, que puede condicionar una disminución de la sensibilidad o una parálisis. Dicha lesión puede ser temporal o definitiva.
- Obstrucción venosa con formación de trombos e hinchazón de la pierna correspondiente que, en raras ocasiones, se complica con dolor torácico y dificultad respiratoria (embolia pulmonar) y que puede conducir incluso a la muerte.
- Infección de la herida.
- Cicatriz de la herida dolorosa.
- Rigidez de las articulaciones adyacentes, que puede ir aislada o asociada a descalcificación de los huesos e inflamación del miembro (atrofia ósea).
- Reparación de la sintomatología, con el tiempo.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Inicialmente se puede tratar con medicación antiinflamatoria, férula de inmovilización o infiltraciones. El tratamiento quirúrgico se recomienda cuando existe un dolor importante, el tratamiento realizado con anterioridad es ineficaz o si existe el riesgo de desarrollar lesiones permanentes.

**Declaración de Consentimiento:**

Don/Doña \_\_\_\_\_,

con DNI: \_\_\_\_\_

Declaro que el Dr. Diego Sala Cuartero, con número de colegiado 46-16337 me

ha explicado que es conveniente o necesario en mi situación realizar la intervención: Túnel Carpiano. Al mismo tiempo declaro que he comprendido adecuadamente la información que se me ha proporcionado.

En Valencia \_\_\_\_\_

Fdo. el Médico: \_\_\_\_\_

Fdo. el Paciente: \_\_\_\_\_

**Revocación de Consentimiento**

Revoco el consentimiento prestado en fecha y no deseo continuar con el tratamiento que doy por terminado en la siguiente fecha: \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Fdo. el Paciente: \_\_\_\_\_