



Plasma rico en factores de crecimiento en la reconstrucción endoscópica de la base del cráneo anterior

Andrade-Lozano P¹, Salas-Galicia JE², Chávez-Méndez M², Gutiérrez-Vargas R³, Vélez-Castillo R³, Chávez-Anaya AI⁴

Resumen

ANTECEDENTES: el plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento es una concentración autóloga de plaquetas humanas que contiene gran cantidad de factores de crecimiento tisular. Existe unanimidad acerca de las ventajas de su aplicación como adhesivo biológico.

OBJETIVO: determinar la utilidad del plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento como pegamento fibrilar autólogo en pacientes sometidos a reconstrucción de la base del cráneo anterior y reparación de fístulas de líquido cefalorraquídeo.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, retrospectivo en el que se utilizó sangre venosa autóloga y se realizó centrifugación hasta obtener el plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento, este último se activó con cloruro de calcio. Los injertos libres (grasa, injerto libre de cornete, cartílago, hueso o fascia) se sumergieron en plasma rico en factores de crecimiento previamente activado antes de su colocación. En el caso de los colgajos pediculados, el plasma rico en factores de crecimiento se aplicó directamente vía endoscópica.

RESULTADOS: se incluyeron 20 pacientes en los que se aplicó plasma rico en factores de crecimiento para reconstrucción multicapa de la base del cráneo anterior, logrando cierre de la fístula de líquido cefalorraquídeo en el 100% al primer intento. Se observó menor tiempo de cicatrización y menor formación de costras, con disminución de riesgos y de costos quirúrgicos al evitar uso de pegamentos fibrilares homólogos.

CONCLUSIÓN: las plaquetas son reservorio natural de factores de crecimiento angiogénicos, se activan en sitios de lesión tisular, promoviendo reparación y revascularización. Éstos pueden extraerse proporcionando una alternativa menos costosa y más segura al uso de productos recombinantes o animales.

PALABRAS CLAVE: plasma rico en plaquetas, plasma rico en factores de crecimiento, reconstrucción, base del cráneo anterior, fístulas de líquido cefalorraquídeo.

¹ Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, SS. Profesor Investigador en la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

² Otorrinolaringólogo y Cirujano de Cabeza y Cuello, Clínica Médica Santé, Veracruz, Ver.

³ Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁴ Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco.

Recibido: 18 de junio 2017

Aceptado: 26 de septiembre 2017

Correspondencia

Dra. Paulina Andrade Lozano
drapaulinaandrade15@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Andrade-Lozano P, Salas-Galicia JE, Chávez-Méndez M, Gutiérrez-Vargas R y col. Plasma rico en factores de crecimiento en la reconstrucción endoscópica de la base del cráneo anterior. An Orl Mex. 2017 jul;62(3):156-164.



An Orl Mex 2017 July;62(3):156-164.

Growth factor-rich platelet plasma in the endoscopic reconstruction of anterior skull base.

Andrade-Lozano P¹, Salas-Galicia JE², Chávez-Méndez M², Gutiérrez-Vargas R³, Vélez-Castillo R³, Chávez-Anaya AI⁴

Abstract

BACKGROUND: The rich platelet plasma (RPP) or growth factor-rich platelet plasma (GFRPP) is an autologous concentration of human platelets in a low volume human plasma that contains a huge amount of tissular growth factors. A unanimous opinion exists about the advantages of its usage as a biological adhesive.

OBJECTIVE: To determine the usefulness of RPP or GFRPP as an autologous biological fibrillar adhesive in patients subject to anterior skull base reconstruction and cerebrospinal fluid (CSF) leaks repair.

MATERIAL AND METHOD: A descriptive, retrospective study in which autologous venous blood was used and centrifuge was done until RPP and GFRPP were obtained, the least is activated with calcium chloride. The free grafts (fat, free turbinate graft, cartilage, bone or fascia) were submerged in the previously activated GFRPP before its placement. In the case of pediculated flaps, the GFRPP was directly applied with endoscopy.

RESULTS: Twenty patients were included to which rich platelet plasma was applied for multilayer anterior skull base reconstruction, achieving CSF leak closure in 100% at the very first attempt. Less time for cicatrization and custring formation was observed, avoiding the use of homologous fibrillar adhesives decreasing surgical risks and costs.

CONCLUSION: Platelets are a natural angiogenic growth factors reservoir, activating at tissular lesion sites, promoting revascularization and healing. These factors can be extracted, providing a less cost and more secure alternative to the use of recombinant or animal products.

KEYWORDS: rich platelet plasma; growth factor-rich platelet plasma; reconstruction; anterior skull base; cerebrospinal fluid leak

¹ Médico adscrito al servicio de Otorrinolaringología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, SS. Profesor Investigador en la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

² Otorrinolaringólogo y Cirujano de Cabeza y Cuello, Clínica Médica Santé, Veracruz, Ver.

³ Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

⁴ Médico residente de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Centro Regional Dr. Valentín Gómez Farfías, ISSSTE, Guadalajara, Jalisco.

Correspondence

Dra. Paulina Andrade Lozano
drapaulinaandrade15@gmail.com

ANTECEDENTES

Las plaquetas son fragmentos celulares que derivan del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. La función tradicional más conocida es el proceso de hemostasia primaria,

porque son indispensables para la formación del coágulo; sin embargo, juegan un papel importante en la inflamación, la inmunidad, la progresión tumoral y, por supuesto, la trombosis. Estas funciones precisamente han llevado a proponer el uso del plasma rico en plaquetas

autólogo para la reparación y regeneración de diversos tejidos.

Los gránulos alfa de las plaquetas contienen numerosas proteínas que influyen poderosamente en la cicatrización de las heridas. Entre ellas el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF), el factor plaquetario 4 (PF4), la IL-1, el factor angiogénico derivado de las plaquetas (PDAF), el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas (PDEGF), el factor de crecimiento de células epiteliales (ECGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), la osteocalcina, la osteoconectina, el fibrinógeno, la vitronectina, la fibronectina y la trombospondina (TSP)-1. Estas proteínas, denominadas proteínas secretoras, componen las familias de los factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas.¹⁻³

El plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento es una concentración autóloga de plaquetas humanas en un volumen pequeño de plasma que representa aumento de plaquetas respecto de las concentraciones basales normales, por lo que es una fuente de fácil acceso a los factores de crecimiento contenidos en ellas. Proviene de la propia sangre del paciente, por lo que está libre de enfermedades transmisibles y no puede ocasionar reacciones de hipersensibilidad.¹ Se considera plasma rico en plaquetas de calidad cuando la cantidad de plaquetas obtenida en el producto final supera 1,000,000/mm³.^{1,2,4} Marx da una definición más práctica de plasma rico en plaquetas como una concentración de 1,000,000 de plaquetas/ μ L en 5 mL de volumen de plasma.⁵ No se puede confiar en una concentración más baja para la cicatrización de heridas y mayores concentraciones aún no han demostrado que mejoren más la cicatrización.

El uso de plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento en la cirugía oral lo introdujeron en 1997 Whitman y su grupo⁶ y desde entonces se realizaron diferentes investigaciones en cirugía oral con resultados diversos acerca del efecto del plasma rico en plaquetas en la cicatrización. Marx⁷ apoyó el uso del plasma rico en plaquetas porque mejora la cicatrización de los tejidos blandos y mucosa.⁶ Una de las aplicaciones en las que existe unanimidad general de las ventajas de aplicar el preparado de plasma rico en plaquetas es en los casos en los que se busca el efecto adhesivo biológico. Se ha utilizado para cohesionar injertos óseos o biomateriales particulados, como membrana biológica o en forma de aerosol para aumentar la adhesividad de colgajos mucosos al lecho receptor.

En la actualidad los avances tecnológicos y de las técnicas quirúrgicas endoscópicas han disminuido las complicaciones trans y posquirúrgicas, en especial en fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), complicaciones relacionadas con el manejo endoscópico de la base del cráneo. Estas técnicas han reducido significativamente la incidencia de fístulas de líquido cefalorraquídeo y cuando éstas ocurren, se utilizan colgajos de mucosa pediculada vascular nasal, injertos libres autólogos con técnicas de reconstrucción multicapa (o ambos) donde es muy útil el uso de adhesivos fibrilares.^{3,8} Uno de los desafíos restantes de la cirugía endonasal de la base del cráneo es la reparación endoscópica de grandes defectos. Los objetivos de reconstrucción son: asegurar la separación de la cavidad craneal de la cavidad nasosinusal para prevenir la fuga de líquido cefalorraquídeo, neumoencéfalo y neuroinfecciones. En la mayoría de los casos, estos objetivos pueden lograrse usando técnicas sólo endoscópicas, con técnicas multicapa y pegamento de fibrina. Los factores de crecimiento de aplicación tópica sobre las heridas pueden acelerar la cicatrización estimulando la angiogénesis, la formación de



tejido de granulación, la maduración ósea y la epitelización (Marx et al., 1998).^{1,9}

Considerar los grandes beneficios que el plasma rico en plaquetas o plasma rico en factores de crecimiento ofrecen para acelerar y mejorar el proceso de cicatrización nos motivó a realizar este estudio utilizando como adhesivo plasma rico en factores de crecimiento en pacientes sometidos a reconstrucción de la base del cráneo multicapa por diversas enfermedades, principalmente para reparación de fistulas de líquido cefalorraquídeo de la base del cráneo anterior.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo, en el que se utilizó sangre venosa autóloga y se realizó centrifugación hasta obtener el plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento. Los criterios de inclusión de los pacientes aptos para el uso de plasma rico en factores de crecimiento fueron los siguientes: pacientes que sin importar el sexo o la edad tuvieran el diagnóstico (corroborado por imagen y laboratorio) de fístula de líquido cefalorraquídeo de la base del cráneo anterior, de alto o bajo gasto, de origen espontáneo o traumático. Se excluyeron del estudio los pacientes con alteraciones en la coagulación, hemostasia, en tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios.

Existen numerosos protocolos, la normativa vigente se refiere a la obtención abierta donde hay una exposición directa de la sangre o cualquiera de sus componentes durante la manipulación al medio ambiente en cuyo caso, todo debe realizarse de forma estéril.

Proceso de obtención de plasma rico en factores de crecimiento

Toma de muestra y centrifugado. Se extrae sangre venosa (20-30 cc) del paciente antes de pasar al

quirófano, se utilizan tubos anticoagulados con citrato sódico 3.8% (tapa azul claro). Se centrifugan los tubos por 8 minutos a 1800 rpm (280 G), es importante no separar la fórmula roja del plasma. Se observa en los tubos la separación de la serie roja, blanca y las tres fracciones en suero (**Figura 1**).

Extracción del plasma rico en factores de crecimiento. Se utilizaron 3 jeringas de 3 cc con aguja (números 1, 2 y 3); se identificó en los tubos la serie roja, la blanca, las fracciones 1 (plasma escaso en factores de crecimiento), 2 (plasma con factores de crecimiento) y 3 (plasma rico en factores de crecimiento). Si se identifica algún tubo de ensayo con el plasma turbio, rojizo o ambos se descarta sin desecharlo.

- Aspirar la fracción 1 con la jeringa núm. 1 (plasma escaso en factores de crecimiento).



Figura 1. La sangre venosa centrifugada se divide en 3 fracciones: 1) plasma escaso en factores de crecimiento; 2) plasma con factores de crecimiento; 3) plasma rico en factores de crecimiento.

- Aspirar la fracción 2 con la jeringa núm. 2 (plasma con factores de crecimiento).
- Aspirar la fracción 3 con la jeringa núm. 3 (plasma rico en factores de crecimiento) sin aspirar la serie blanca ni roja (se realizó lenta y cuidadosamente para no generar turbulencia). Repetir los mismos pasos con los tubos restantes (**Figura 2**).

Proceso de activación del plasma rico en factores de crecimiento. Vaciar 2 cc de la jeringa núm. 3 en un recipiente, se mezcla con 0.1 cc de cloruro de calcio en el recipiente, agregar el injerto al recipiente y esperar 5 a 8 minutos (**Figura 3**).

Técnica de aplicación en lecho quirúrgico

En el plasma rico en factores de crecimiento activado se agregan los injertos libres que se vayan a utilizar para la reconstrucción de la base del cráneo en cada caso, éstos pueden ser: grasa, colgajo libre de cornete, cartílago, hueso o fascia. Se hace una reacción de adhesión inmediata

del plasma rico en factores de crecimiento al injerto, lo que resulta en un pegamento fibrilar autólogo que al momento de colocarlo en el lecho quirúrgico se adhiere de inmediato. Cabe mencionar que el injerto libre se puede colocar de manera intracraneal o endonasal.

En el caso de colgajos pediculados, se toma el plasma rico en factores de crecimiento en una jeringa con un aplicador largo (yelco azul) y se aplica directamente sobre el colgajo antes y después de que éste sea colocado en su posición final (**Figura 4**). Se recomienda utilizar el plasma rico en factores de crecimiento sobre todos los injertos multicapa al final antes de colocar el taponamiento nasal anterior.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes en los que se aplicó plasma rico en factores de crecimiento, de éstos, en 90% (n = 18) fue para cierre de fístulas de líquido cefalorraquídeo y en 10% (n = 2) por resección tumoral con reconstrucción de la base



Figura 2. Proceso de obtención de plasma rico en factores de crecimiento. La muestra de sangre venosa se centrifuga por 8 min a 1800 rpm. **A.** Utilizamos tres jeringas de 3 cc. **B.** Se aspira la fracción 1 (plasma escaso en factores de crecimiento) de todos los tubos con la jeringa núm. 1, la fracción 2 (plasma con factores de crecimiento) con la jeringa núm. 2 y la fracción 3 (plasma rico en factores de crecimiento) con la jeringa núm. 3. **C.** Se tienen las fracciones separadas en jeringas. **D.** Se vacía en un recipiente el contenido de la jeringa núm. 3. **E.** Se activa con 0.1 cc de cloruro de calcio.

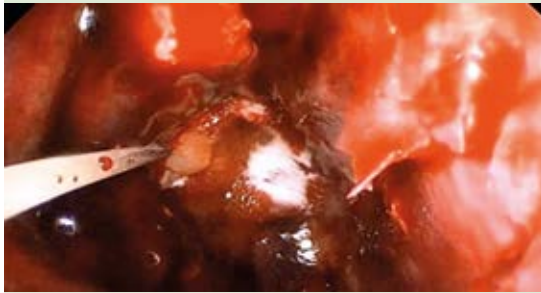


Figura 3. Injerto libre de cartílago cuadrangular dentro del plasma rico en factores de crecimiento activado. Enseguida se coloca en el lecho quirúrgico para reconstruir la base del cráneo.



Figura 4. El resto del plasma rico en factores de crecimiento se coloca con ayuda de una jeringa sobre el lecho quirúrgico en el caso de utilizar colgajo pediculado.

del cráneo. De los 18 pacientes con diagnóstico de fístula de líquido cefalorraquídeo hubo 12 mujeres (66%). En 72% (n = 13) las fístulas fueron de origen espontáneo (4 pacientes tenían meningocele) y en 28% (n = 5) fue traumática; 88% (n = 16) era de alto gasto y 12% (n = 2) de bajo gasto. Los dos pacientes a los que se realizó reconstrucción de la base del cráneo por resección tumoral eran hombres y ambos tenían fístula de alto gasto transquirúrgica. Todos los pacientes tuvieron reparación y cierre exitoso

en el primer tiempo quirúrgico. Observamos acortamiento en los tiempos de cicatrización de la mucosa y menor cantidad de formación de costras en las revisiones posquirúrgicas. Los pacientes han tenido seguimiento de seis meses a dos años, sin recurrencia de la fístula de líquido cefalorraquídeo. Además de lo anterior, el uso de pegamento fibrilar autólogo está libre de riesgos y a un costo más accesible, en lugar del pegamento fibrilar homólogo o heterólogo que tiene más riesgos y alto costo para el paciente.

DISCUSIÓN

Los objetivos de la reconstrucción endonasal endoscópica de la base del cráneo son idénticos a los de los abordajes externos convencionales, debemos separar la cavidad craneal del tracto nasosinusal, obliterar el espacio muerto y preservar la función neurovascular y ocular. Esto lo debemos asegurar con el cierre completo transoperatorio del defecto en la base del cráneo, de ser necesario utilizando fluoresceína a 10% intratecal.

La enorme cantidad de factores de crecimiento contenidos en los gránulos alfa plaquetarios, la capacidad de síntesis *de novo* de proteínas, así como su actividad microbicida y moduladora de la inflamación favorecen la proliferación e inmunomodulación celular y la síntesis de matriz extracelular, promoviendo la cicatrización más rápida y eficiente en los colgajos mucosos. El plasma rico en plaquetas también es rico en proteínas que actúan en la adhesión celular (fibrina, fibronectina y vitronectina), por lo que proporciona el soporte estructural necesario para la migración celular y para la proliferación y crecimiento tridimensional de los tejidos sobre los que actúa.^{2,10} El plasma rico en plaquetas tiene efectos no sólo directamente en las células diana para los factores de crecimiento, sino también como matriz extracelular para la estimulación de la reparación, regeneración o ambas del tejido de un modo global.

La activación del plasma rico en plaquetas requiere reemplazo del calcio e iniciación de la cascada de la coagulación sanguínea, esto se logra agregando cloruro de calcio a 1% (1 cc); otros autores usan conjuntamente con esta solución trombina bovina (1.5 cc).^{1,11} Administrar una mayor cantidad de solución activadora, lejos de ser benéfico, es contraproducente, debido a que un mayor volumen de esta solución no acelerará el proceso de activación de la coagulación, sino que reducirá su velocidad de formación o la inhibirá totalmente, diluyendo la concentración de fibrinógeno, factor importante en la formación del coágulo.

Un hecho que tradicionalmente se le ha atribuido al plasma rico en plaquetas es su posibilidad de producir un efecto oncogénico, mediante la actividad de los factores de crecimiento de poder activar ciertas vías antiapoptóticas de clonas tumorales en pacientes determinados. Este hecho sólo ha podido corroborarse *in vitro* explicado por la estimulación del antiportador Na⁺/K⁺ que teóricamente podría acelerar un proceso maligno localmente presente e incluso inducirlo *de novo*; si bien en la práctica médica no existe evidencia alguna que permita pensar que los procedimientos de aplicación de los factores de crecimiento pudieran constituir un peligro de degeneración neoplásica ni influir en la progresión tumoral o la diseminación metastásica en pacientes sin previo diagnóstico de proceso oncológico maligno.^{1,2,12}

Se contraindica el plasma rico en plaquetas en los pacientes con alteraciones en la coagulación, hemostasia, en tratamiento con anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios o ambos, con recuentos plaquetarios en sangre total menores de 100,000/mm³, en embarazo, infección activa y en tumores, estos dos últimos para evitar la posible progresión del proceso inflamatorio mediado por la infección, así como de diseminación tumoral en pacientes ya diagnosticados.

Los polímeros sintéticos utilizados normalmente en las cirugías endoscópicas de la base del cráneo no se adhieren eficazmente al tejido diana y en ocasiones carecen del perfil de degradación ideal. Por otro lado, los biomateriales derivados de animales pueden naturalmente superar estos problemas, pero su aprobación para la utilización puede ser problemática debido a posibles reacciones adversas a los productos de origen animal.

Hay estudios reportados, como el de Chauvet y colaboradores,¹³ que en 2011 compararon *in vitro* 4 sellantes sintéticos en modelos porcinos y determinaron que los sellantes y hemostáticos (DuraSeal®) tienen mejores resultados en comparación con los que sólo son sellantes (tuvieron fuga). Chin y su grupo,¹⁴ en 2010, presentaron un estudio de cinco pacientes con diagnóstico de fístula de líquido cefalorraquídeo y cierre endoscópico que usaron DuraSeal® como pegamento fibrilar, tuvieron éxito en 4 de 5 pacientes, no reportaron complicaciones secundarias al pegamento; sin embargo, no fueron claros si la falla en un paciente se debió a la técnica quirúrgica o se relacionó con el pegamento fibrilar heterólogo usado.

En 2003, Fandiño y su grupo¹⁵ también realizaron un estudio con modelos porcinos en el que hicieron diferentes combinaciones de pegamentos fibrilares heterólogos más tejidos y concluyeron que la combinación que tuvo mejores resultados fue Tisseel + pericráneo. Por último, Correa y su grupo¹⁶ hicieron en 2012 un estudio comparativo entre pegamento fibrilar heterólogo (Tissucol) y plasma rico en factores de crecimiento, en el que reportaron mejores resultados con el uso de Tissucol; sin embargo, este estudio es de origen veterinario (perros) para tratamiento de heridas en la piel. Hasta el momento no se ha publicado en la bibliografía algún estudio en vivo y en humanos que compare la tasa de éxito entre un pegamento fibrilar heterólogo y plasma rico en factores de crecimiento.



Las plaquetas en plasma rico en plaquetas también participan en el mecanismo de defensa del huésped en el sitio de la herida produciendo proteínas de señalización que atraen a los macrófagos. Los estudios previos de plasma rico en plaquetas demostraron actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, incluido *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Candida albicans* y *Cryptococcus neoformans*.^{13,17}

Los principios generales establecidos para el tratamiento de una fístula del líquido cefalorraquídeo se siguen en el posoperatorio para facilitar la cicatrización. Éstos incluyen evitar sonarse la nariz o estornudar con la boca cerrada, así como las actividades que aumentan la presión intracraneal, como el esfuerzo físico y realizar maniobras de Valsalva, el estreñimiento y las relaciones sexuales. La administración de antibióticos profilácticos para la prevención de la meningitis en pacientes con fístulas de líquido cefalorraquídeo es controvertida; sin embargo, prescribimos una cefalosporina de segunda y tercera generación hasta que se retire el taponamiento nasal anterior.

CONCLUSIÓN

Aunque es imposible predeterminar la magnitud del efecto estimulador del proceso de curación de las heridas mediante el uso de plasma rico en plaquetas por la gran variabilidad y la influencia de factores propios de cada caso y de cada herida en particular, está científicamente demostrada la correlación estadísticamente positiva entre la aplicación del mismo y el acortamiento temporal del proceso, esto gracias a su riqueza en factores de crecimiento y a sus propiedades mitogénicas y quimiotácticas. Corroboramos que en nuestros pacientes fue de gran utilidad el uso de plasma rico en plaquetas y plasma rico en factores de crecimiento observando una cicatrización rápida y eficaz, además de evitar otras complicaciones posquirúrgicas menores.

La utilización de esta técnica, siempre que se haga siguiendo la normativa vigente en cuanto a control de calidad, está exenta prácticamente de efectos colaterales porque se trata de un producto autólogo. Los efectos comunicados en la mayoría de los casos son menores: pequeño hematoma o eritema en el lugar de la punción o infiltración. Las plaquetas son un reservorio natural de factores de crecimiento angiogénicos y se activan en sitios de lesión tisular, donde promueven la reparación tisular, incluida la revascularización. Por tanto, mediante la lisis de plaquetas humanas, pueden extraerse factores de crecimiento, proporcionando una alternativa efectiva, de menor costo y segura en comparación con el uso de productos recombinantes o animales.

Por último, nos encontramos ante un gran campo de oportunidad porque la carencia de estudios comparativos en humanos nos da la pauta de empezar a hacerlos y de esta manera soportar la idea de que el plasma rico en factores de crecimiento es una excelente opción para lograr el cierre hermético en las reconstrucciones de la base del cráneo.

REFERENCIAS

1. Alcaraz-Rubio J, Oliver-Iguacel A, Sánchez-López JM. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev Hematol Mex* 2015;16:128-142.
2. Rodríguez Flores J, Palomar Gallegob MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac* 2012;34(1):8-17.
3. El-Sayed IH, Roediger FC, Goldberg AN, Parsa AT, McDermott MW. Endoscopic reconstruction of skull base defects with the nasal septal flap. *Skull Base* 2008;18(6)Nov:385-94. doi: 10.1055/s-0028-1096202.
4. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immunity & Ageing* 2013;10:23.
5. Marx RE. Platelet-Rich Plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP: *Implant Dent* 2001;10:255-8.

6. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1294-1299.
7. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(4):489-96.
8. Wang X, Zhang X, Hu F, et al. Turbinate mucosal flap in endoscopic skull base reconstruction. *Turk Neurosurg* 2016;26(2):200-204. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.6250-12.0
9. Lindeboom JAH, Mathura KR, Aartman IHA, et al. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clin Oral Impl Res* 2007;18:133-139.
10. Rice DH. Platelet-rich plasma in endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 2006;85(8)Aug:516, 518.
11. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope* 2006;116(10)Oct:1882-6. doi:10.1097/01.mlg.0000234933.37779.e4
12. Bernal-Sprekelsen M, Rioja E, Enseñat J, Enriquez K, et al. Management of anterior skull base defect depending on its size and location. *BioMed Research Int* 2014, Article ID 346873, 7. doi.org/10.1155/2014/346873
13. Chauvet D, Tran V, Mutlu G, George B, Allain JM. Study of dural suture watertightness: an in vitro comparison of different sealants. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(12)Dec:2465-72. doi: 10.1007/s00701-011-1197-9.
14. Chin CJ, Kus L, Rotenberg BW. Use of duraseal in repair of cerebrospinal fluid leaks. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39(5)Oct:594-9.
15. Fandiño M, Macdonald K, Singh D, Whyne C, Witterick I. Determining the best graft-sealant combination for skull base repair using a soft tissue *in vitro* porcine model *International Forum Allergy Rhinol* 2013;3:212-216. doi: 10.1002/alr.21085
16. Correa HL, de Rossi R, Benites PS, Jardim PE, Evangelista SA. Comparative study between fibrin glue and platelet rich plasma in dogs skin grafts. *Acta cirurgica brasileira* 2012;27:789-794.
17. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: Support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med* 2010;83:1-9.