



Localizador: 14009

Concentrado de plasma rico en plaquetas: revisión y uso en úlceras de larga evolución

Platelet-rich plasma: a review and management in non-healing cutaneous ulcers

María Encarnación Gómez Sánchez,* José Manuel Azaña Defez,* Eduardo Escario Travesedo,* Gregorio Jesús Gómez Bajo,† María Teresa López Villaescusa,* María Luisa Martínez Martínez,* Cristina Faura Berruga,* Zsofia Ezsol*

Palabras clave:

Úlceras cutáneas, plasma rico en plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), fibrina, trombina.

Key words:

Cutaneous ulcers, platelet-rich plasma, platelet-derived growth factor, fibrin, thrombin.

RESUMEN

En los últimos años se han producido importantes avances en el campo del tratamiento de las úlceras, así como en el concepto de la úlcera crónica como un proceso inflamatorio con implicación de citoquinas proinflamatorias y déficit de factores de crecimiento. De acuerdo con esta hipótesis etiopatogénica, se han desarrollado nuevos procedimientos terapéuticos, destacando el uso de factores de crecimiento autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas (PRP) que se ha extendido en diversas especialidades para reparar heridas quirúrgicas y regenerar tejidos perdidos. En este artículo se pretende exponer el estado actual del empleo de PRP en el campo de la cicatrización de heridas con una evolución tórpida.

ABSTRACT

In the last years there have been significant advances in wound therapy, as well as on the concept of chronic cutaneous ulcer as an inflammatory process in which proinflammatory cytokines and a low level of growth factors are involved. According to this etiopathogenic hypothesis, new therapies have been developed, specially the use of autologous growth factors obtained from platelet rich plasma (PRP). This therapy has been increasingly used in different clinical and surgery applications like wound healing and regeneration of lost tissues. In this paper a review of the current employment status of PRP in non-healing cutaneous ulcers will be presented.

INTRODUCCIÓN

Una úlcera se define como una lesión en la que existe pérdida de sustancia que afecta a la epidermis, dermis y en ocasiones hipodermis.¹ Se clasifican según el tiempo de evolución en agudas, aquéllas que mediante un tratamiento inmediato y reglado se consigue recuperar y mantener la integridad tisular anatómica y funcional, y en crónicas, que son aquéllas que, tras más de seis semanas de un tratamiento adecuado, van a permanecer en un estado inflamatorio o proliferativo prolongado que dificulta su cicatrización.¹ Las úlceras vasculares (venosas y arteriales) y las neuropáticas son las heridas cutáneas crónicas más comunes.¹ La incidencia y prevalencia de esta patología ha aumentado paralelamente al envejecimiento de la población. Ello supone un aumento de morbilidad y una pérdida de autonomía para los pacientes, además de un alto coste sanitario.^{2,3} El tratamiento habitual

basado en la limpieza, desbridamiento y aplicación de apósitos sólo obtiene tasas de curación de un 65-85%,² lo que explica una continua búsqueda de nuevos métodos que logren una adecuada cicatrización, tales como el desarrollo de diferentes apósitos o bien de otro tipo de terapias avanzadas para los casos refractarios.⁴

La aplicación en la clínica de los factores de crecimiento es un hecho relativamente reciente.⁵ En los años 50, Cohen y Levi-Montalcini⁶ fueron los pioneros en abordar este tema al definir los factores de crecimiento nervioso. Ello les condujo a ganar el Premio Nobel en 1986. Posteriormente, Cohen en 1962 describe el factor de crecimiento epidérmico.⁷

En relación con los factores de crecimiento derivados de plaquetas son destacables los trabajos de Raines y Ross⁸ y de Bowen-Pope y Ross⁹ donde se describe de manera detallada la función de éstos y su capacidad de estimular la proliferación de células de tejido conectivo. En España, los primeros trabajos que se realizaron

* Servicio de Dermatología.
† Servicio de Cirugía Plástica.

Complejo Hospitalario
Universitario, Albacete.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
11/diciembre/2014.
Aceptado:
09/enero/2015.



con plasma rico en plaquetas fueron en el ámbito de la cirugía oral y la implantología, de la mano de Anitua E¹⁰ en el año 1999, evidenciando clínicamente sus beneficios en la regeneración ósea, osteointegración y ganancia de partes blandas.

Desde entonces, el empleo de plasma autólogo rico en plaquetas ha ido extendiéndose entre distintas áreas de la medicina, incluida la medicina estética. Se usa en cirugía ortopédica para la reparación de defectos óseos, musculares, tendinosos o del cartílago;¹¹ en el campo de la reumatología en epicondilitis o en las osteoartritis de rodilla.¹² En oftalmología es muy frecuente su uso para cirugía ocular, en lesiones de la mácula,¹³ úlceras corneales o para fabricación de lágrima.¹⁴ En cirugía maxilofacial, como hemos comentado, es útil para la reconstrucción mandibular, y en periodoncia para regenerar el tejido óseo perialveolar.^{10,15} En cirugía plástica y dermatología se usa en el tratamiento de úlceras crónicas;^{4,5} y en cirugía plástica y estética se utiliza en reconstrucciones mamarias, en la remodelación mediante infiltración de grasa autóloga y en rejuvenecimiento cutáneo (tópica en forma de mascarilla o pulverizaciones o mediante infiltración intradérmica).¹⁶

FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS Y FENÓMENO DE REMODELADO

Hemostasia

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de megacariocitos, que se forman en la médula ósea.¹⁵ Se trata de discos redondos u ovals sin núcleo, en cuyo citoplasma se encuentran los llamados «gránulos alfa» en un número de entre 50-80. Cada uno de estos gránulos contiene alrededor de 30 proteínas bioactivas, fundamentales en los fenómenos de hemostasia y en la reparación de tejidos.

Las plaquetas tienen una semivida útil de 8 a 12 días, al final de la cual acaba su ciclo vital y son eliminadas de la circulación, principalmente por el sistema de macrófagos tisulares.¹⁷

Cuando se produce un daño en el tejido, lo primero que se observa es la vasoconstricción del músculo liso del endotelio, con el consiguiente estrechamiento de la luz de los vasos. Este fenómeno se debe fundamentalmente al estímulo de las fibras nerviosas simpáticas que inervan el músculo liso vascular promovido por sustancias liberadas por las plaquetas activadas tales como el tromboxano A2 y la serotonina. Este efecto es pasajero y la hemorragia reaparecería si no fuera por la activación de las plaquetas y de los sistemas de la coagulación.¹⁸

Cuando las plaquetas entran en contacto con el colágeno de la pared de los vasos se adhieren al defecto y se activan, adquiriendo una forma esférica y liberando sustancias como tromboxano A2, serotonina, ADP, calcio y fibrinógeno, que atraen a más plaquetas a la zona, uniéndose unas a otras y formando un agregado o tapón plaquetario.¹⁷

Reparación tisular

Existen tres fases superpuestas en la reparación de heridas: la fase inflamatoria, la fase proliferativa y la fase de remodelado.

En la primera fase, se liberan multitud de factores quimiotácticos, los cuales desencadenan una migración de células. Acudirán a la zona, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T y células madre mesenquimales. Estas células progenitoras se diferencian en osteoblastos, condroblastos, fibroblastos, cada uno de ellos con una función propia, para así, al final de la fase inflamatoria, formar un tejido de granulación de un color rosado y apariencia mamelonada.

En la fase proliferativa, el tejido necrótico es eliminado y repuesto por un nuevo tejido que es específico de la zona que ha sido dañada. Las células continúan proliferando si existe un ambiente idóneo, rico en citocinas, hormonas, nutrientes, tensión de oxígeno correcta y pH adecuado.

Por último, en la fase de remodelado se produce la organización del nuevo tejido pudiendo durar años. Disminuye la densidad celular y la vascularización, se elimina el exceso de tejido neoformado, y las fibras de colágeno se disponen con una adecuada orientación para dotar al tejido de una mayor estabilidad.¹⁷

El resultado final es un tejido cicatricial distinto del tejido inicial, con una ausencia de glándulas sudoríparas y sebáceas, así como de folículos pilosos.⁴

Las proteínas contenidas en los gránulos alfa poseen una fuerte influencia en los fenómenos reparativos de las heridas.¹⁹ Aproximadamente a los 10 minutos de formar el coágulo, las plaquetas inician la secreción de estas proteínas preformadas, liberándose más del 95% de los factores de crecimiento presintetizados. Durante 5-10 días las plaquetas continúan sintetizando y secretando proteínas hasta que son los macrófagos quienes asumen la reparación tisular mediante la secreción de sus propios factores.^{5,17}

De entre todos los factores de crecimiento, los cinco considerados fundamentales en el proceso de reparación son los siguientes: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformado tipo β (TGF beta), el factor de crecimiento endotelial

vascular (VEGF) y el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Tabla 1).²⁰

Se ha demostrado que algunos de estos factores de crecimiento son deficientes en el lecho de las úlceras crónicas mientras que abundan en las úlceras agudas que presentan una buena evolución. En el lecho de las heridas crónicas existirá un desequilibrio entre los mecanismos de regeneración y los proinflamatorios,⁵ y lo que se pretende con el uso del PRP es inducir los efectos propios regenerativos de las plaquetas en esa herida crónica.²¹

Gel de plasma rico en plaquetas

El «plasma rico en plaquetas» (PRP) se define como porción de plasma propio con una concentración plaquetaria superior a la basal obtenida mediante centrifugación.⁵

Al tener mayor concentrado de plaquetas (2 a 8 veces sobre el nivel normal, dependiendo del protocolo utilizado)²² se trata de una fuente de fácil acceso a los factores de crecimiento contenidos en sus gránulos alfa, los cuales se requieren para iniciar, acelerar y mejorar los procesos de cicatrización y de regeneración tisular.²³

Protocolo de obtención (Figura 1)

El método de obtención de PRP consiste en extraer sangre completa al paciente momentos antes de la cirugía o la técnica que se vaya a desarrollar. La cantidad extraída va a depender del procedimiento a realizar (30 a 120 mL). La sangre se deposita en tubos estériles con citrato sódico al 3.8% como anticoagulante.⁴ Posteriormente se realizan una o dos tandas de centrifugación, con parámetros de velocidad y tiempo que varían según los distintos protocolos de obtención del PRP para maximizar la obtención del mayor número de plaquetas.^{2,11,24,25}

Tras el primer centrifugado, se obtienen tres fracciones: una capa superior de color amarillo que corresponde

al plasma, una capa intermedia leucocitaria o también llamada «buffy coat» y una capa inferior con las células rojas, que son las de mayor densidad. En la capa superior plasmática se pueden diferenciar, a su vez, tres áreas en función de la concentración plaquetaria; el mayor número de plaquetas se encuentra en la zona inmediatamente superior a la capa intermedia, denominándose plasma rico en plaquetas (PRP). En la capa más superficial se encuentra una concentración de plaquetas mínima y es lo que se denomina plasma pobre en plaquetas (PPP). En la capa intermedia existe una concentración de plaquetas similar a la de la sangre periférica.³

Las tres capas del plasma se separan mediante extracción cuidadosa y se deposita el material de cada capa en un tubo de depósito estéril, esta vez sin anticoagulante y según el protocolo que se siga. Podría llevarse a cabo un nuevo centrifugado para una mejor separación.²⁶ De esta manera se obtiene el plasma rico en plaquetas con una concentración media cinco veces (entre dos y ocho veces superior en función de la técnica empleada), superior a la que se encuentra en sangre periférica, un total de 1,000.0000 de plaquetas/mL en 5 mL.^{3,26}

El PRP se reserva a temperatura ambiente durante un periodo de menos de 7-8 horas hasta que se requiera su uso en la cirugía, momento en el cual se añade cloruro cálcico al 10%, trombina bovina, o ambas, para activar el concentrado. Las dos sustancias, cloruro cálcico (o trombina si ésta es añadida) y PRP se disponen en distintas jeringas en una proporción de 1:10 mL y se unen éstas a un aplicador que conecta ambas liberando la mezcla habitualmente en forma de spray.

El uso de trombina bovina es controvertido puesto que no está exento de efectos secundarios. Dada la posible formación de anticuerpos antitrombina y contra otras proteínas implicadas en la coagulación, se han descrito hemorragias, trombosis y reacciones inmunes tras su uso.^{20,24,26} Para evitar este tipo de complicaciones, se han

Tabla 1. Factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas y su función.

PDGF	Acción quimiotáctica y mitogénica de fibroblastos, células de músculo liso, células madre mesenquimales y osteoblastos; quimiotaxis de monocitos, macrófagos y neutrófilos; activación de macrófagos
TGF- β_1	Síntesis de matriz; regulación de la proliferación de los queratinocitos y estimulación de la producción de colágeno
VEGF	Estimulación de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, acción mitogénica de las células endoteliales y angiogénesis; estimulación de la linfangiogénesis
EGF	Estimulación de la quimiotaxis de queratinocitos, estimulación de la mitogénesis del epitelio, de las células mesenquimales y fibroblastos; estimulación de la quimiotaxis del endotelial, mitogénesis y angiogénesis; regulación de la secreción de colagenasa
PDGF = Factor de crecimiento derivado de plaquetas, TGF- β_1 = Factor de crecimiento transformante beta. VEGF = Factor de crecimiento endotelial vascular. EGF = Factor de crecimiento epidérmico.	
Modificada de: Sommeling CE et al. ²⁰	

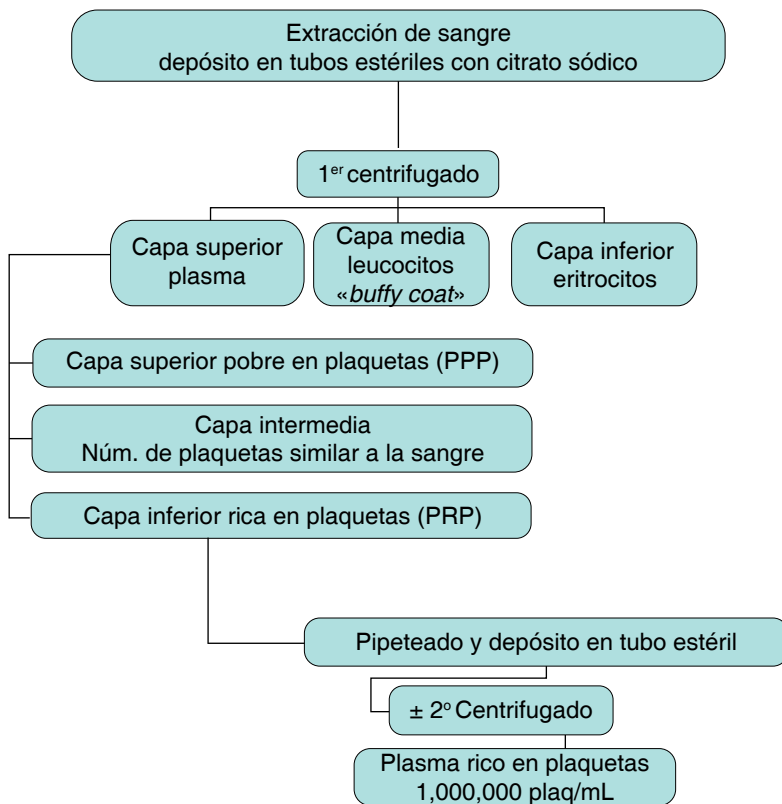


Figura 1. Método de obtención del plasma rico en plaquetas.

propuesto otros activadores como el «TRAP», un péptido sintético que promueve la formación del coágulo y la liberación de los factores de crecimiento contenidos en el PRP mediante la activación del receptor de trombina, aunque se necesitan más avances al respecto.²⁷

Independientemente del método empleado para la activación, la mezcla activada debe aplicarse antes de 10 minutos para evitar que se retraiga el coágulo y secuestre en su superficie las proteínas secretoras.²² Para su utilización sobre úlceras crónicas, el PRP se puede aplicar de manera directa sobre la zona dañada como inyección intralesional,⁴ con el aplicador en aerosol, o bien asociado a la aposición de injertos, de matrices dérmicas artificiales, de dermis liofilizada de cadáveres, o como procedimiento coadyuvante a la realización de colgajos, entre otros.^{5,20,24}

Efectos en la clínica

Son muchos los artículos en los que se recoge la experiencia de distintos autores en el uso de PRP con resultados favorables. Eppley et al¹⁷ reúnen una serie de ensayos

clínicos en los que se analiza el uso de PRP en úlceras de evolución tórpida. En un estudio que incluía un total de 71 úlceras crónicas en 41 pacientes en los que se aplicó diariamente PRP, se obtuvo una reepitelización satisfactoria en el 90% de los pacientes en una media de 8.6 semanas, sin efecto secundario alguno.²⁸

Sommeling et al²⁰ realizaron una revisión sistemática de la literatura para evaluar la eficacia del PRP en cicatrización de heridas, junto a injertos de grasa autóloga, así como en injertos de hueso. Estos autores concluyeron que, efectivamente, existía un claro beneficio en su aplicación al obtener una mayor velocidad de reepitelización de las úlceras, una mejor supervivencia del injerto de grasa y una aceleración de la formación de hueso.

En otra serie publicada de 80 pacientes,²¹ se comparaban los efectos inducidos por el PRP respecto a los efectos del tratamiento convencional a nivel histológico. Se evidenció durante 42 días de observación una mayor velocidad en la reepitelización de las úlceras. Dentro de este artículo se recogía también un estudio de casos y controles, con 59 casos de heridas con mala cicatrización tratados con PRP. En este caso se obtu-

vo como resultado una mejora de la tasa de curación y de epitelización de las úlceras, una reducción de la duración de la cirugía, una menor estancia hospitalaria postoperatoria, menor edema y equimosis, y un menor exudado.²⁹

Las figuras 2 y 3 corresponden a nuestra experiencia clínica en el empleo de PRP sobre úlceras crónicas de evolución tórpida.

Debido a que el sustrato de actividad del PRP consiste en estimular y acelerar los fenómenos de reparación tisular mediante la aplicación de un número elevado de plaquetas en una pequeña superficie, así como de los correspondientes factores de crecimiento, se ha planteado de forma experimental la posibilidad de que exista un riesgo de malignidad o de cicatrización excesiva. Hasta ahora, ningún estudio ha demostrado que el uso de factores de crecimiento provoque que el tejido malignice.^{27,30} Tampoco se ha demostrado que se produzcan queloides o cicatrices hipertróficas.^{21,27} Se piensa que podrían actuar más como promotores en la carcinogénesis que como iniciadores, pero esto ocurriría en el caso de dosis mayores y más prolongadas en el tiempo.²⁷



Figura 2. (A) Úlcera crónica de más de dos años de evolución en un paciente con déficit de prolidasa. (B) Evidencia de la cicatrización tras cinco sesiones con PRP.

Por otro lado, se sabe que las plaquetas recubren las células tumorales, facilitando su supervivencia y adhesión a las paredes vasculares, favoreciendo su permeabilidad vascular. Ello facilita la penetración tumoral en el tejido perivascular. Es importante tener este fenómeno en cuenta, evitando la aplicación de PRP en las localizaciones próximas a un tumor con capacidad metastatizante²⁷ y por la misma razón se debería valorar cautelosamente el riesgo-beneficio de utilizarlo o directamente evitar su uso en pacientes con antecedentes de tumores sistémicos hasta que no se disponga de más datos en este sentido.

En relación con lo anterior, es interesante recordar que hace unos años se aprobó la Becaplermina (*Regranex*®), como un hidrogel de aplicación tópica, para el tratamiento coadyuvante con las medidas habituales (desbridamiento y limpieza) de úlceras en pacientes diabéticos, que se extendían hasta tejido subcutáneo o capas más profundas de la piel y con una buena irrigación sanguínea.³¹ Se había demostrado en los distintos estudios que existía un claro beneficio en el cierre completo de heridas.^{31,32} Se trata

de un factor de crecimiento derivado de las plaquetas obtenido mediante tecnología de DNA recombinante, mediante inserción del gen para la cadena B del factor de crecimiento derivado de las plaquetas en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*.³² Posteriormente la FDA emitió un comunicado en el que exigía una evaluación minuciosa antes de prescribir becaplermina en pacientes con una neoplasia conocida, ya que se había comprobado en ensayos clínicos la aparición de neoplasias a distancia del lugar de aplicación, así como un aumento del riesgo de mortalidad por malignidad sistémica.³³

Los llamados fármacos biotecnológicos, proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales, son producidos a partir de sistemas biológicos vivos (bacterias, hongos, levaduras, tejidos de origen animal o vegetal o animales de laboratorio), mediante un proceso complejo que incluye técnicas de ingeniería genética para la clonación de una secuencia genética dentro de un vector de expresión apropiado (virus, plásmidos u otros). Gracias a la tecnología recombinante ha sido posible mejorar la naturaleza de las proteínas obtenidas y reducir su susceptibilidad a la degradación o aumentar su vida media. Sin embargo, a diferencia de los concentrados autólogos, cualquier cambio en alguna de las etapas puede tener un profundo efecto sobre la actividad biológica y perfil de seguridad del producto final.³⁴

Es un hecho confirmado que existe un riesgo de transmisión de enfermedades mediante la transfusión de hemoderivados, lo que ha llevado a diseñar normas que regulen estos procedimientos. En España, mediante el Real Decreto 1088/2005 del 16 de septiembre, se establecieron los requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. En el caso de los productos de transfusión autólogos, se debe realizar previamente una adecuada anamnesis dirigida y exploración clínica, así como una analítica de *screening* (determinación del grupo sanguíneo y serologías de sífilis, VHB, VHC y VIH), que confirme que el paciente carece de enfermedades transmisibles. Siempre se debe informar adecuadamente al paciente de los riesgos del proceso. Los criterios de exclusión para la donación autóloga y de autotransfusión serían la presencia de una enfermedad cardíaca grave y personas con antecedentes de hepatitis B (excepto las personas con AgHBs negativo), y con marcadores positivos para el VHC, VIH (I/II) o HTLV (I/II). Por último, la sangre y componentes autólogos deben ser claramente identificados como tales y deberán ser conservados, transportados y distribuidos, correctamente etiquetados, de forma separada de la sangre y componentes homólogos, para impedir la transfusión a otros pacientes.³⁵



Figura 3. (A) Úlceras isquémicas de cinco meses de evolución. (B) Evidencia de la cicatrización tras radiología intervencionista y tres sesiones de PRP.

tipos de hepatitis o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, así como del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), etcétera. Además, ningún estudio ha demostrado de forma inequívoca que el uso de factores de crecimiento provoque que el tejido maligne, ni otras complicaciones de menor relevancia clínica como queloides o cicatrices hipertróficas. Hasta ahora, la mayoría de los estudios realizados apoyan su uso en úlceras crónicas de evolución tórpida, junto con medidas de cuidado adecuadas. Dado que la incidencia y prevalencia de esta patología va en aumento y supone un importante gasto sanitario, la aplicación de este tipo de tratamiento alternativo de bajo costo mediante una técnica mínimamente invasiva para el paciente, que consigue aumentar la velocidad de reepitelización, puede ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que el concentrado de plasma rico en plaquetas es un preparado que puede obtenerse de forma rápida, sencilla y económica si se dispone de los medios adecuados. Al tratarse de un concentrado autólogo, existe un riesgo nulo, si se cumple adecuadamente la normativa, de transmisión de enfermedades como distintos

Correspondencia:

Dra. María Encarnación Gómez Sánchez

E-mail: m_gomsanchez@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Lin P, Phillips T. Úlceras. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapan RP editors. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004, pp. 1631-1649.
2. Velasco M. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de las úlceras de las piernas. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102: 780-790.
3. Alsina-Gibert M, Pedregosa-Fauste S. Aplicación de membrana amniótica en el tratamiento de las úlceras crónicas de extremidades inferiores. *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103: 608-613.
4. Burón AI, Fernández-Tresguerres A, Calvo M, Alfageme F et al. Tratamiento de úlceras cutáneas crónicas con plasma autólogo rico en plaquetas. *Piel*. 2012; 27: 429-434.
5. Montón EJ, Pérez RS, Gómez BGJ. Experiencia clínica en el empleo de factores de crecimiento autólogos obtenidos de plasma rico en plaquetas. *Cir Plast Iberolatinoam*. 2007; 33: 155-162.
6. Cohen S, Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1956; 42: 571-574.
7. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem*. 1962; 237: 1555-1562.
8. Raines EW, Ross R. Platelet-derived growth factor. I. High yield purification and evidence for multiple forms. *J Biol Chem*. 1982; 257 (9): 5154-5160.
9. Seifert RA, Coats SA, Raines EW, Ross R, Bowen-Pope DF. Platelet-derived growth factor (PDGF) receptor alpha-subunit mutant and reconstituted cell lines demonstrate that transforming growth factor-beta can be mitogenic through PDGF A-chain-dependent and -independent pathways. *J Biol Chem*. 1994; 269: 13951-13955.
10. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1999; 14: 529-535.
11. Sánchez M, Albillos J, Angulo F, Santisteban JM, Andia I. Platelet-rich plasma in muscle and tendon healing. *Operative Techniques in Orthopaedics*. 2012; 22: 16-24.

12. De La Mata J. Platelet rich plasma. A new treatment tool for the rheumatologist? *Reumatol Clin*. 2012; [Epub ahead of print].
13. Gehring S, Hoerauf H, Laqua H, Kirchner H, Klüter H. Preparation of autologous platelets for the ophthalmologic treatment of macular holes. *Transfusion*. 1999; 39: 144-148.
14. Alio JL, Arnalich-Montiel F, Rodríguez AE. The role of "eye platelet rich plasma" (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012; 13: 1257-1265.
15. Prakash S, Thakur A. Platelet concentrates: past, present and future. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011; 10: 45-49.
16. Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001; 107: 229-237.
17. Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118: 147e-159e.
18. Quintero E, Sabater MM, Chimenos E, López J. Hemostasia y tratamiento odontológico. *Av Odontostomatol*. 2004; 20: 247-261.
19. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004; 91: 4-15.
20. Sommeling CE et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013; 66: 301-311.
21. Hom DB, Linzie BM, Huang TC. The healing effects of autologous platelet gel on acute human skin wounds. *Arch Facial Plast Surg*. 2007; 9: 174-183.
22. Rodríguez FJ, Palomar GMA, 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: 8-17.
23. Findikcioglu F, Findikcioglu K, Yavuzer R, Lortlar N, Atabay K. Effect of preoperative subcutaneous platelet-rich plasma and fibrin glue application on skin flap survival. *Aesthetic Plast Surg*. 2012; 36: 1246-1253.
24. Franco D, Schettino AM, Spani F. Protocol for obtaining platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), and thrombin for autologous use. *Aesth Plast Surg*. 2012; 36: 1254-1259.
25. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-rich plasma: preparation and formulation operative. *Techniques in Orthopaedics*. 2012; 22: 25-32.
26. Steven P, Arnoczky DVM, Delos D, Rodeo SA. What is platelet-rich plasma? *Oper Tech Sports Med*. 2011; 19: 142-148.
27. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol*. 2007; 1: 39-52.
28. Knighton DR, Fiegel VD, Doucette M et al. The use of topically applied platelet growth factors in chronic nonhealing wounds: a review. *Wounds*. 1989; 1: 71.
29. Mazzucco L, Medici D, Serra M et al. The use of autologous platelet gel to treat difficult-to-heal wounds: a pilot study. *Transfusion*. 2004; 44: 1013-1018.
30. Conde ME et al. Plasma rico en plaquetas: aplicaciones en Dermatología. *Actas Dermosifilogr*. En prensa 2014.
31. Fang RC, Galiano RD. A review of becaplermin gel in the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. *Biologics*. 2008; 2: 1-12.
32. International therapeutics: raloxifene, becaplermin and clopidrogel. [editorial] *Farm Hosp*. 1998; 22: 216-219.
33. U.S. Food and Drug Administration. Regranex (becaplermin) Gel 0.01% October 2008. Consultado: (24/04/2013) Disponible en: http://google2.fda.gov/search?q=regranex&client=FDAgov&site=FDAgov&lr=&proxystylesheet=FDAgov&requiredfields=-archive%3AYes&output=xml_no_dtd&getfields=*
34. Honorato J. Biotechnologic drugs and chemotherapy for infectious diseases. *Rev Esp Quimioter*. 2007; 20: 310-316.
35. Boletín oficial del Estado (BOE) Real Decreto 1088/2005 del 16 de Septiembre. Requisitos técnicos y condiciones mínimas de la hemodonación y de los centros y servicios de transfusión. Consultado:(07/05/2014) Disponible en: [shttp://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2005-15514](http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2005-15514).