

## Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa

Jesús Alcaraz-Rubio<sup>1</sup>  
Antonio Oliver-Iguacel<sup>2</sup>  
Juana María Sánchez-López<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Hematología, Unión Murciana de Hospitales, Murcia, España.

<sup>2</sup> Unidad de Neuroendocrinología, Hospital Rúber, Madrid, España.

### RESUMEN

El uso del plasma rico en factores de crecimiento plaquetario se ha convertido en una técnica cada vez más utilizada en diversas áreas de la Medicina. Desde sus orígenes de uso en Medicina deportiva e implantología dental a mediados del decenio de 1980, progresivamente se ha ampliado su campo de utilización en especialidades clínicas tan diversas como Otorrinolaringología, Cirugía Plástica, Dermatología, Cirugía General, Oftalmología, Obstetricia y Ginecología y Neurocirugía, entre otras. El poder del trofismo celular sobre ciertos tejidos, atribuido a los factores de crecimiento, ha hecho que actualmente se hable de una nueva disciplina médica: Medicina regenerativa. No sólo se ha experimentado un auge cada vez más creciente en distintas especialidades médicas, sino que paralelamente se han incrementado de manera exponencial los tipos de metodología de obtención así como las formas de aplicación incluso contra una misma enfermedad. Tanto es así que actualmente su utilización ha sobrepasado la capacidad científica de producir evidencia para la correcta aplicación clínica. El objetivo de esta revisión es realizar una visión objetiva de lo que se denomina plasma rico en factores de crecimiento plaquetario, más comúnmente conocido como plasma rico en plaquetas (PRP), los métodos más aceptados por la bibliografía científica de producción, así como las principales aplicaciones clínicas en las que se ha observado mayor evidencia científica y los usos donde, si bien aún carecen de base científica sólida, son interesantes desde el punto de vista clínico y preclínico.

**Palabras clave:** plasma rico en plaquetas, Medicina regenerativa.

## Platelet-rich plasma in growth factors. A new door to regenerative Medicine

### ABSTRACT

The use of platelet-rich plasma growth factors has become increasingly used in various areas of Medicine. Since its origins of use in sports medicine and dental implantology in the mid-1980s, has been progressively expanded its field of application in clinical specialties as diverse as Otorhinolaryngology, Plastic Surgery, Dermatology, General Surgery, Ophthalmology, Obstetrics and Gynecology and Neurosurgery, among others. The power of cellular trophism on certain tissues, attributed to growth factors, has made that currently there is talk of a new medical discipline such as regenerative medicine, not only there has been increasingly booming in various medical specialties, but that at the same

Recibido: 10 de diciembre 2014

Aceptado: 26 de febrero 2015

**Correspondencia:** Dr. Jesús Alcaraz Rubio  
Carretera de Águilas  
Buzón 252-B  
30800 Lorca, Murcia, España  
jesusalcaraz@telefonica.net

### Este artículo debe citarse como

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.

time has increased exponentially the types of methodology of obtaining as well as the forms of application even for a same pathology. So much so that its currently use has exceeded greatly the scientific capacity to produce evidence for proper clinical application. The objective of this review is to perform an objective vision about what is known as plasma rich in platelet growth factors, more commonly known as platelet-rich plasma (PRP), the most accepted by the scientific production literature methods, as well as the main clinical applications where scientific evidence and those applications has been where, even though they still lack solid scientific basis, are interesting from the clinical and pre-clinical point of view.

**Key words:** plasma rich in platelet, regenerative Medicine.

### Fisiología de la plaqueta y factores de crecimiento

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados que derivan del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea. Tradicionalmente su función más conocida es en el proceso de hemostasia primaria, porque son indispensables para la formación del coágulo; sin embargo, también juegan un papel importante en la inflamación, la inmunidad, la progresión tumoral y por supuesto, la trombosis. Por microscopía electrónica se observa que las plaquetas contienen diversos organelos: mitocondrias, peroxisomas, ribosomas, así como glucógeno y gránulos; estos últimos se dividen en tres tipos: 1) alfa: que contienen fibrinógeno, factor de von-Willebrand, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento ectodérmico, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento insulínico tipo 1, así como otros factores de crecimiento (Cuadro 1); 2) densos o delta: que contienen ADP, ATP, serotonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina y 3) lambda: que son lisosomas que ayudan a disolver el coágulo una vez que ha cumplido su función.<sup>1-3</sup>

Además de las funciones clásicas descritas de las plaquetas, los descubrimientos recientes

en cuanto a su capacidad de síntesis proteica, conteniendo copias de ARNm de casi una tercera parte de las proteínas conocidas en el genoma humano, a pesar de carecer de núcleo, han cambiado totalmente la percepción que se tenía de las mismas, se reconoce su capacidad de poder sintetizar proteínas ante cambios en su ambiente. Además, también se investigan algunas funciones no genómicas de estos factores, como su efecto en las vías de señalización que involucran la activación plaquetaria y su papel en la síntesis de *novo* de factores pro y antiinflamatorios. 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, la reparación de heridas y otras lesiones tisulares. Estas funciones precisamente han llevado a proponer el uso del plasma rico en plaquetas autólogo para la reparación y regeneración de diversos tejidos.<sup>1</sup>

Los principales factores de crecimiento plaquetario de los que más se conoce su función son:

**Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF)**

Su principal función es promover indirectamente la angiogénesis a través de los macrófagos, por un mecanismo de quimiotaxis. Activa los macrófagos, tiene una importante actividad mitógena en las células mesenquimales, así como en las neuronas, células de la microglía, promoviendo la proliferación y remielinización de los oligodendrocitos y facilita la formación de colágeno tipo 1.

**Factor de crecimiento de transformación-beta (TGF-beta)**

Su misión fundamental es la de quimiotaxis. Induce la proliferación y diferenciación de células mesenquimales. Promueve la síntesis de colágeno por los osteoclastos. Es proangiogénico tisular; inhibe la formación de osteoclastos como la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores. Induce la diferenciación de células madre troncales neuronales.

**Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)**

Activa la proliferación y diferenciación de osteoclastos, fibroblastos e inducción de fibronectina por éstos y células madre troncales neuronales. Inhibe la acción osteoclástica. Tiene una importante actividad proangiogénica por acción quimiotáctica en las células endoteliales.

**Factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1)**

Induce la proliferación y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento; asimismo, tiene un potente efecto mitótico en las celularidad progenitora troncal neuronal. Facilita la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo 1 por los osteoblastos.

**Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)**

Activa la quimiotaxis y diferenciación de células endoteliales, promueve la hipermeabilidad de los vasos sanguíneos.

**Factor de crecimiento ectodérmico (EGF)**

Tiene gran capacidad proapoptótica, de quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, neuronales, gliales y fibroblastos.

**Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)**

Induce la proliferación, diferenciación y quimiotaxis de celularidad neuronal, microglial y oligodendrocitaria, así como la remielinización de las mismas.

**Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)**

Tiene como principal función la proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, angiogénesis y síntesis de matriz extracelular.

En el Cuadro 1 se resumen los tipos de factores de crecimiento que se pueden obtener en el plasma rico en plaquetas, así como su función fisiológica principal en los tejidos. En el Cuadro 2 se reflejan las concentraciones normales de factores de crecimiento que se pueden encontrar en el plasma sanguíneo humano de sangre periférica en comparación con el promedio del conseguido en un plasma rico en plaquetas de calidad.

**Definición de plasma rico en plaquetas**

El plasma rico en plaquetas es una concentración autóloga de plaquetas humanas en un volumen pequeño de plasma que representa un aumento de plaquetas respecto de las concentraciones basales normales, por lo que es

**Cuadro 1.** Resumen de las proteínas contenidas en los gránulos plaquetarios alfa

Contenido	Función
<b>Quimiocinas, citocinas</b>	Regulación de la inflamación, quimiotaxis
Factor plaquetario 4	
B-tromboglobina	
RANTES	
Proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa	
Interleucina 1 y 8	
<b>Proteínas adhesivas</b>	Interacciones celulares y coagulación
Trombospondina 1 y 2	
Fibrinógeno	
Fibronectina	
<b>Factores de crecimiento</b>	Proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, angiogénesis, síntesis de matriz extracelular
Factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF)	
Factor de crecimiento transformante B (TGF-B)	
Factor de crecimiento epidérmico o epitelial (EDGF)	
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	
Factor de crecimiento similar a insulina-1 (IGF-1)	
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)	
Factor neutrófico derivado del cerebro (BDNF)	
<b>Inmunoglobulinas</b>	Inmunológica
Ig-A, Ig-E, Ig-M e Ig-G	
Factores de la coagulación V y VIII	Producción de trombina
Factor de von-Willebrand	Adherencia plaquetaria al colágeno subendotelial
Inhibidor del activador del plasminógeno	Inhibición de la fibrinólisis
P-selectina	Interacción leucocito-plaqueta

RANTES: *regulated on activation normal T-cell expressed and secreted*.

**Cuadro 2.** Concentraciones de factores de crecimiento y conteo celular en sangre periférica y plasma rico en plaquetas

	Sangre periférica	Plasma rico en plaquetas
PDGF-AB (10-50 pg/mL)	45 pg/mL	360 pg/mL
TGF-B1 (10-70 pg/mL)	35 pg/mL	320 pg/mL
VEGF (15-85 pg/mL)	55 pg/mL	560 pg/mL
IGF-1 (0.5-19.5 pg/mL)	13 pg/mL	175 pg/mL
Plaquetas (150,000-350,000/mm <sup>3</sup> )	265,000/mm <sup>3</sup>	1,250,000/mm <sup>3</sup>
Leucocitos (3,200-9,000/mm <sup>3</sup> )	5,600/mm <sup>3</sup>	20.000/mm <sup>3</sup>
Granulocitos	60% (3,330/mm <sup>3</sup> )	24% (480/mm <sup>3</sup> )
Mononucleares	35% (1,960/mm <sup>3</sup> )	70% (14,000/mm <sup>3</sup> )
CD 34+	0.5/mm <sup>3</sup>	175/mm <sup>3</sup>

una fuente de fácil acceso a los factores de crecimiento contenidos en ellas. Tiene un pH entre 6.5 y 6.7. Proviene de la propia sangre del paciente, por lo que está libre de enfermedades transmisibles y no puede ocasionar reacciones de

hipersensibilidad. El conteo de plaquetas de un plasma rico en plaquetas óptimo es discutible. Según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), debe contener una cifra de plaquetas superior a las concentra-

ciones séricas basales consideradas normales; es decir, entre 200,000 y 450,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, pero cada vez más los autores dedicados a esta materia consideran un plasma rico en plaquetas de calidad cuando la cantidad de plaquetas obtenida en el producto final supera 1,000,000/mm<sup>3</sup>.<sup>4,5</sup>

### Métodos de obtención

Los métodos de obtención y preparación del plasma rico en plaquetas son muy diversos, dependen de si se utiliza un único procedimiento o doble de centrifugación, el tiempo de la misma, así como el tipo de filtro utilizado, de los que en la actualidad se dispone de más de 40 en el mercado.

En cuanto a la temperatura, según la mayoría de expertos consultados, para la producción de un plasma rico en plaquetas adecuado la temperatura óptima de preparación durante el procedimiento debe ser de 16 a 22°C. Este intervalo de temperatura es el que más capacidad de concentración plaquetaria y factores de crecimiento produce, porque mantiene mayor supervivencia de la plaqueta, independientemente del tipo de procedimiento y filtro utilizados con media de conteo plaquetario de 1,150,000/mm<sup>3</sup> (intervalo: 750,000-1,500,000/mm<sup>3</sup>), así como concentraciones de factores de crecimiento plaquetarios y plasmáticos entre cinco y siete veces mayor a las concentraciones normales halladas en sangre periférica.<sup>6</sup>

Según el tipo de filtro o pipeteado y procedimiento de centrifugación utilizado, se pueden obtener diferentes componentes plasmáticos; por ejemplo: plasma rico en plaquetas y factores de crecimiento plasmático, plasma rico en plaquetas y escaso en factores de crecimiento plasmático, plasma rico en factores de crecimiento plasmático y escaso en plaquetas o plasma rico en plaquetas y leucocitos.

No se ha hallado una clara correlación entre la capacidad de mayor concentración plaquetaria y las concentraciones de factores de crecimiento plaquetarios determinados en el producto final con independencia del tipo de filtro y procedimiento utilizado para su elaboración. Tampoco se ha observado diferencia en el producto final obtenido con independencia del tipo de procedimiento y filtro utilizado en relación con la edad y sexo del paciente. Según los estudios realizados más recientes, los plasmas ricos en leucocitos contienen mayores concentraciones de factores de crecimiento tipo VEGF y TGF- $\beta$ , mientras que en los plasmas ricos en plaquetas sin aprovechamiento de la capa leucocitaria se lograría concentrar mayor cantidad de factores de crecimiento tipo factor de crecimiento de origen plaquetario e IGF-1.<sup>6</sup>

Según lo anterior, sería posible la preparación de lo que se denomina un *plasma rico en plaquetas a la carta*, según la fracción plasmática y celular que se quiera potenciar en función de la aplicación clínica que se le quiera dar.<sup>7</sup>

En cuanto a la parte celular contenida en el plasma rico en plaquetas, en los plasmas ricos en plaquetas ricos en leucocitos con aprovechamiento de la fracción Buffy-Coat del centrifugado final, la concentración leucocitaria se incrementa tres y cinco veces más que en sangre periférica con predominio de mononucleares (90% del total leucocitario, hasta 15% de ellas con marcaje positivo para CD 34).

De todos los métodos de obtención, cuatro procedimientos destacan sobre los demás, porque son los más estandarizados y utilizados por la mayoría de autores. Dos de ellos utilizan un doble sistema de centrifugación, mientras que en los otros dos el procedimiento de centrifugación es único. En el Cuadro 3 se especifican estos cuatro métodos y el sistema de centrifugación utilizado en cada uno de

**Cuadro 3.** Métodos de obtención de plasma rico en plaquetas y conteo promedio plaquetario

Procedimiento	Autores	Centrifugado	Recentrifugado de plasma	Conteo promedio de plasma rico en plaquetas
1	García y col. (2005)	1,800 rpm durante 8 min ininterrumpidamente	1,800 rpm durante 8 min	191%
2	Anitua y Andía (2000)	1,800 rpm durante 8 min ininterrumpidamente	No	90%
3	Okuda y col. (2003) Kawase y col. (2003)	2,400 rpm durante 10 min ininterrumpidamente	3,600 rpm durante 15 min	32%
4	Deobarrio y col. (2000) Camargo y col. (2002)	5,600 rpm durante 6 min ininterrumpidamente	No	5%

ellos y el promedio de concentración plaquetaria final obtenido.<sup>7,8</sup>

Al comparar estos cuatro métodos de obtención de plasma rico en plaquetas podemos observar que el mayor número de plaquetas obtenido equivalente a un promedio de 191% respecto al conteo basal en sangre total corresponde al protocolo de obtención de García y colaboradores (2005), seguido de la técnica estandarizada de Anitua y Andía (2000), con un promedio de conteo plaquetario respecto al basal en sangre periférica de 90%. En tercer lugar se encontraría el procedimiento de centrifugación de Okuda y colaboradores y Kawase y su grupo (2003), con 32% de conteo plaquetario final obtenido respecto al basal y, por último, en torno a 5% estaría el protocolo de obtención de plasma rico en plaquetas diseñado por Camargo y su grupo (2002) y Deobarrio y colaboradores (2000).<sup>9</sup>

La activación del plasma rico en plaquetas requiere reemplazo del calcio e iniciación de la cascada de la coagulación sanguínea. Para autores como Anitua, esto se logra agregando cloruro cálcico a 1% (1 cc); otros, como Marx, usan conjuntamente con esta solución trombina bovina (1.5 cc); a diferencia de Anitua que no describe su uso, porque existen ciertas controversias con la utilización de la misma porque se han

detectado anticuerpos antitrombina en pacientes que han sido tratados activando el plasma rico en plaquetas con este procedimiento.<sup>10</sup>

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.<sup>7,10</sup>

Por último, la administración de plasma rico en plaquetas sistémica o endovenosa no precisa de activación previa del producto final obtenido, porque su entrada en el torrente sanguíneo produce la activación natural a través del propio calcio iónico sérico.

#### **Marco legal de aplicación del plasma rico en plaquetas**

En la actualidad, el concentrado final de plasma rico en plaquetas carece de ficha técnica para su aplicación.

La prescripción de este concentrado autólogo deben realizarla médicos, odontólogos o podólogos dentro de su campo de acción clínica. Aunque la preparación sea por un tercero, el

responsable último que garantice las características del mismo será la persona prescriptora.

Previo a la obtención del producto, el paciente debe pasar por un control analítico serológico, bioquímico y hematológico para verificar la idoneidad o no del tratamiento. Al respecto, países como Argentina disponen de una normativa concreta para la obtención de plasma rico en plaquetas, así como las distintas fracciones plasmáticas por parte exclusiva y legal de un hemoterapeuta o especialista en Hematología y hemoterapia, aplicando la misma normativa como a cualquier tipo de hemoderivado durante una autotransfusión.

Durante el proceso de obtención, si bien existen numerosos protocolos, la normativa vigente distingue entre *procedimiento de obtención abierto*, donde hay una exposición directa de la sangre o cualquiera de sus componentes durante el proceso de manipulación al medio ambiente, en cuyo caso, y siguiendo la normativa de cada comunidad autónoma, todo el procedimiento debe realizarse de forma estéril y bajo una campana de flujo laminar; o *procedimiento cerrado*, utilizando unos filtros específicos con obligado marcado CE, en cuyo caso deben seguirse las normas del fabricante en concreto.

### **Campos de aplicación del plasma rico en plaquetas**

Son numerosos y cada vez más crecientes los campos donde se está aplicando el plasma rico en plaquetas y sus distintas fracciones. Vamos a repasar por especialidades las aplicaciones donde parece que hay más consenso, con hincapié en aquéllas en las que hay evidencia científica de mayor soporte; tarea, por otro lado, no exenta de dificultad debido a la gran controversia existente entre la comunidad médica, incluso para una misma aplicación clínica y la ausencia de estudios de peso científico en forma de ensayos

clínicos adecuadamente diseñados para tal efecto; si bien, como veremos, la mayor parte de indicaciones se basa en series de casos clínicos e, incluso, casos clínicos aislados de difícil reproducción por los autores como para diseñar estudios de mayor fuerza científica.

### **Reumatología, Traumatología y Medicina deportiva**

Éste es, sin duda, el campo de mayor proyección en cuanto a la prescripción de plasma rico en plaquetas, incluso sobrepasa en gran medida la evidencia científica clínica existente. El plasma rico en plaquetas ha demostrado *in vitro* que regula las citocinas que intervienen en procesos de neovascularización, proliferación de tenocitos, fibroblastos, miocitos y condrocitos, así como el reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio de citocinas proinflamatorias (IL-1) con actividad antiinflamatoria y regenerativa.

*Epicondilitis.* La epicondilitis es una tendinopatía limitante, con clara tendencia a la cronificación y con respuesta aleatoria parcial al tratamiento convencional con infiltraciones de corticoesteroides y rehabilitación. Los estudios del uso de plasma rico en plaquetas en este tipo de pacientes como única infiltración resultaron en mejoría funcional y analgésica significativa en 85% de los casos sin comunicar efecto adverso alguno. De todas maneras, se necesita mayor profundización, debido a que los estudios existentes incluyen un escaso número de pacientes.<sup>11,12</sup>

*Fascitis plantar.* Al igual que en el resto de las tendinopatías con tendencia a la cronificación, se revisó un estudio de una serie de casos de pacientes con fascitis plantar resistente a tratamiento con antiinflamatorios no esteroides, inmovilización, fisioterapia e infiltración con corticoesteroides, a quienes se les infiltró plasma rico en plaquetas con mejoría significativa funcional y disminución del dolor en 90% de ellos. También en este caso

son necesarios más estudios para objetivar el beneficio en esta enfermedad.<sup>13,14</sup>

*Osteoartritis de rodillas.* Es una aplicación relativamente reciente que aglutina en este momento la mayor parte de la investigación clínica actual. Los estudios de series de casos de pacientes en comparación con infiltración simple de ácido hialurónico documentan incluso 35% de respuesta al plasma rico en plaquetas infiltrado, contra 10% al ácido hialurónico. Si bien estos estudios incluyen pocos pacientes, la importancia estriba en que por vez primera se especifican las concentraciones de factores de crecimiento contenidas en el plasma rico en plaquetas infiltrado, subrayando la importancia de reducir la fracción leucocitaria para no potenciar el efecto proinflamatorio del producto final obtenido. En estos últimos años, las series de casos clínicos más extensas comunicaron su éxito al momento de aplicar infiltraciones de plasma rico en plaquetas; quizá la serie más numerosa es la de un grupo español que incluyó 261 pacientes con tres infiltraciones de plasma rico en plaquetas separadas 15 días entre sí, con seguimiento de un año, con mejoría funcional en 67% de los pacientes, sobre todo los más jóvenes y los que tenían una evolución más incipiente de la enfermedad.<sup>15-20</sup>

*Otras aplicaciones.* Se ha visto que el plasma rico en plaquetas es útil en la tendinopatía aquilea crónica, sobre todo cuando se prescriben previamente infiltraciones con ozono,<sup>21-23</sup> tendinopatía rotuliana,<sup>16-18</sup> en la reparación del manguito de los rotadores,<sup>24-26</sup> en la reparación del ligamento cruzado anterior,<sup>18</sup> ya sea junto con plastia de isquio-tibiales o injerto con hueso-tendón-hueso, en la reparación meniscal de la articulación de la rodilla,<sup>16,17</sup> en la reconstrucción del labrum glenoideo o de la cadera y finalmente en lesiones musculares parciales y totales, realizando en este caso la reparación abierta y reforzando con plasma rico en plaquetas posteriormente.<sup>27,28</sup>

En el Cuadro 4 se resumen las diferentes aplicaciones del plasma rico en plaquetas en Traumatología y Ortopedia, así como los distintos estudios que lo avalan.

### **Odontología y Cirugía maxilofacial**

Es quizás otro de los campos en el que el plasma rico en plaquetas ha experimentado un desarrollo más visible. No obstante, existe una fuerte controversia y discusión en cuanto a la utilidad del plasma rico en plaquetas en la recuperación del lecho alveolar dentario junto a plastia de hueso liofilizado; se incrementa el reborde alveolar, mejora la cicatrización de los tejidos blandos y se facilita una mayor cohesividad del injerto particulado, lo que lo haría útil en implantología dental. Otros autores son más pesimistas al momento de reproducir estos resultados debido a las grandes diferencias de factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas, según el método de obtención del producto final aplicado.<sup>29-32</sup> Este hecho llevó a pensar que a mayor concentración de esos factores, más eficaz sería la regeneración, promoviéndose la utilización de sistemas que obtenían mayor concentración de factores de crecimiento, sistemas que fueron homologados y que se utilizaron sin pensar en la concentración obtenida de producto final. Lejos de conseguir el efecto deseado, *in vitro* se observó completamente lo contrario cuando la concentración de factores sobrepasó cierto nivel. De ahí la fuerte polémica surgida en su uso alimentado en muchos casos por la falta de sistematización en la obtención del plasma rico en plaquetas, que puede ser incorrecta.

### **Ginecología**

Se han usado geles de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de heridas quirúrgicas en diversas cirugías mayores, con efectos positivos en aspectos como disminución del dolor poso-



**Cuadro 4.** Aplicaciones del plasma rico en plaquetas en Traumatología y Cirugía ortopédica y evidencia científica

	<b>Estudio</b>	<b>Resultados</b>	<b>Autores</b>
Tendinopatía crónica	Lesión crónica superior a seis semanas	97% buenos resultados 8% malos resultados	Gandia y col.
	Epicondilitis resistente	Tasa de éxito 79%	Edwards y Calandruccio
	Dolor crónico en el epicondilo lateral	60% de mejoría a 8 semanas, 81% a 6 meses y 93% a 12 meses	Mishard y Pavelko
	Tendinopatía aquílea	El plasma rico en plaquetas no generó daños y la recuperación fue más rápida	Sánchez y col.
	Progreso de un paciente con rotura aquílea	Regeneración y regreso más rápido a la actividad	Filardo y col. <sup>16</sup>
	Plasma rico en plaquetas vs infiltración salina	Mismos resultados aunque menos inconvenientes	De Vos y col.
	Tendinitis crónica resistente, plasma rico en plaquetas vs infiltración salina	Sin diferencias significativas	De Jonge y col.
Tendinitis rotuliana	Estudio en animales	Respuesta inmunogénica mayor sin marcadores anormales	Taylor y col.
	Plasma en tendón rotuliano de ratas	Incremento de las concentraciones de colágeno I y II	Kajikawa y col.
	20 atletas con tendinitis rotuliana crónica (tres infiltraciones de plasma rico en plaquetas)	70% total recuperación a seis meses, del resto, 80% con disminución del dolor	Kon y col. <sup>15</sup>
	Tendón rotuliano de 31 pacientes durante seis meses	Mejores resultados y mejor calidad	Filardo y col. <sup>23</sup>
	Plasma rico en plaquetas vs otros tratamientos	El plasma rico en plaquetas fue más eficaz en estados degenerativos	Van Ark y col. <sup>17</sup>
	Infiltraciones de plasma rico en plaquetas vs infiltraciones de corticoesteroides	79% de buenos resultados con plasma rico en plaquetas vs 51% con corticoesteroides	Gosens y Perbons
Tendinitis del codo	Uso del plasma rico en plaquetas en epicondilitis	Aumenta la angiogénesis, se acelera la cicatrización y hay mayor calidad histológica	Lyras y col.
	Infiltraciones de plasma rico en plaquetas vs infiltraciones de corticoesteroides	Beneficios a largo plazo	Coombes y col.
	Fascitis plantar	Crónica	6/9 alivio sintomático a 8 semanas y 78% de alivio completo de los síntomas al año
Fascitis plantar	PRP vs otros tratamientos	Mejor tratamiento para evitar recaídas	Glazer y col. <sup>14</sup>
	Fascitis plantar crónica	Método seguro y reduce el dolor	Martinelli y col.
Lesiones ligamentarias agudas	Reconstrucción de LCA	Acortamiento del retorno a la actividad en 27%	Sampson y col. <sup>20</sup>
	Reconstrucción del LCA	No hay consenso, transformación más rápida del LCA con plasma rico en plaquetas	Ventura y col. <sup>18</sup>
Lesiones musculares	11 deportistas de élite con desgarros musculares	Retorno a la competición más rápida y se acortó 30% la recuperación	Wright-Carpenter
	20 deportistas profesionales	Buenos resultados	Sánchez y col.
	8 jugadores de fútbol americano y 6 de baloncesto	Retorno a la competición más rápido	Cugat y col.
	Plasma rico en plaquetas en animales	Acorta el periodo de recuperación del músculo	Hammond y col.

peratorio con menor requerimiento analgésico convencional. En un estudio de control de casos, la aplicación de geles con factor de crecimiento de origen plaquetario recombinante en dehiscencias de cirugía abdominal mostró un tiempo de cierre significativamente más corto, en comparación con los controles, sin efectos colaterales de importancia.<sup>33,34</sup>

Asimismo, el plasma rico en plaquetas se ha usado *in vitro* como “tapón” en el tratamiento de la ruptura prematura de membranas fetales, para sellar de manera impermeable los defectos en membranas biológicas.<sup>35</sup>

Sin embargo, no se ha informado el efecto del plasma rico en plaquetas en aspectos como la infección o la hemorragia trans y posoperatoria.

#### **Cirugía cardiovascular**

Si bien se ha prescrito para facilitar la cicatrización de heridas quirúrgicas cardiovasculares, existen estudios que no han demostrado un efecto significativo en el tratamiento de éstas.<sup>36</sup>

#### **Cirugía plástica**

En un estudio de serie de casos, se observó que la aplicación de un colgajo cutáneo sobre un lecho quirúrgico donde se administró previamente plasma rico en plaquetas redujo cualitativamente el volumen de sangrado capilar del lecho quirúrgico, disminuyó la necesidad de drenajes o vendajes compresivos y el dolor posoperatorio.<sup>37</sup>

Hay pocos estudios que demuestren firmemente la utilidad del plasma rico en plaquetas en el tratamiento de quemaduras. Los estudios experimentales demostraron que la aplicación de un gel de plasma rico en plaquetas en quemaduras estimula una intensa reacción inflamatoria, con incremento significativo de las proteínas de

matriz extracelular, proliferación de fibroblastos, colágeno y tejido de granulación. Sin embargo, no se ha documentado una verdadera aceleración en la epitelización de las heridas.

Por tanto, aún no hay evidencia científica fuerte para recomendar el plasma rico en plaquetas en el tratamiento de quemaduras. Hay variables, como tipo de cicatrización, extensión de la quemadura, espesor de la misma, tiempo de aplicación o tasa de infección que aún precisan mayor estudio.<sup>38</sup>

#### **Cirugía general**

Se ha postulado que el uso de fibrina rica en plasma rico en plaquetas como pegamento para la colocación de mallas en la corrección de hernias inguinales mejora la tolerancia al material, el dolor posoperatorio y disminuye la cantidad de material de sutura para la fijación de las mismas; no obstante, aún se necesitan estudios mejor diseñados para perfilar esta aplicación clínica.<sup>39</sup>

Asimismo, su uso parece estar bien fundamentado científicamente en las úlceras diabéticas y en las úlceras por presión; acelera significativamente el cierre de las mismas y disminuye el dolor sin efectos secundarios significativos.<sup>40,41</sup>

#### **Oftalmología**

Estudios experimentales *in vitro* demostraron que el plasma rico en plaquetas incrementa la migración de fibroblastos y queratinocitos conjuntivales. Paralelamente, algunos estudios clínicos han objetivado efectos positivos del plasma rico en plaquetas en úlceras corneales, así como la queratoconjuntivitis seca del síndrome de Sjögren, contra el que actualmente no existe un tratamiento satisfactorio.<sup>42,43</sup>

En el caso de las quemaduras oculares, la inyección subconjuntival de plasma rico en plaquetas

en una serie de pacientes mostró significativamente una epitelización más rápida de la córnea y conjuntiva; no obstante, esto no ha podido demostrarse posteriormente.<sup>44</sup>

### **Otorrinolaringología**

Los estudios preclínicos y clínicos de su prescripción en la timpanoplastia tipo 1 de pacientes con perforación timpánica señalan que podría ser útil en el cierre del defecto; no obstante, aún se requieren estudios de mayor evidencia científica para corroborar este hecho, al no contar esos estudios con grupos control.<sup>45,46</sup>

### **Dermatología**

Los estudios experimentales demostraron que las células de las papilas dérmicas expuestas a plasma rico en plaquetas incrementan significativamente su proliferación, lo que se relacionó con aumento de la señalización de Akt y ERK, así como regulación positiva del factor de crecimiento fibroblástico 7 y la B-catenina, que son reconocidos factores de crecimiento del cabello. Aunque aún se necesitan estudios científicos de mayor potencia, el plasma rico en plaquetas abre un abanico de posibilidades en el tratamiento de la psoriasis, vitíligo, alopecia, liquen plano y otras aplicaciones cosméticas.<sup>37,47</sup>

### **Neurología y Neurocirugía**

Los estudios experimentales preclínicos demostraron la capacidad de cicatrización y neuroregeneración con recuperación funcional al aplicar conjuntamente plasma rico en plaquetas y sutura de los bordes del nervio lesionado, debido a un incremento significativo de axones en el segmento distal; sin embargo, estos estudios aún son experimentales, si bien se ha documentado algún caso clínico aislado con resultados positivos. Este hecho abre una puerta a la posibilidad de neuroestimulación

en pacientes con tara neurológica sobre todo de origen hipóxico isquémico que siguen programas de neurorrehabilitación activa. Aún se necesitan ensayos clínicos adecuadamente fundamentados en este sentido para valorar el potencial beneficio clínico que el plasma rico en plaquetas puede aportar en este campo.<sup>48,49</sup>

### **Otras aplicaciones**

Desde el punto de vista de la experimentación, la evidencia científica respecto del papel estimulante del plasma rico en plaquetas en la proliferación de diversas líneas celulares epidérmicas y mesenquimales ha llevado a utilizarlo como soporte para el cultivo y expansión clonal *in vitro* de las mismas en el laboratorio.

En el Cuadro 5 se resumen las diferentes aplicaciones clínicas que tiene en la actualidad el plasma rico en plaquetas, así como la evidencia científica existente en cada caso.

### **Efectos colaterales de la aplicación de plasma rico en plaquetas**

La utilización de esta técnica, siempre que se haga siguiendo la normativa vigente en cuanto a control de calidad y trazabilidad, está exenta prácticamente de efectos colaterales, porque se trata de un producto autólogo. Los efectos comunicados en la mayoría de los casos son banales: pequeño hematoma o eritema en el lugar de la punción o infiltración, así como febrícula durante las primeras 24 a 48 horas debido a los mediadores de la inflamación, controlable con antipiréticos convencionales.

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 predeterminados

**Cuadro 5.** Aplicaciones del plasma rico en plaquetas en distintos campos de la Medicina y evidencia científica

Área clínica	Aplicaciones	Evidencias científicas
Padecimientos músculo-esqueléticos	Tendinopatías Meniscopatía Lesiones ligamentarias Fracturas óseas Fascitis Desgarros musculares Osteoartritis	Estudios preclínicos y clínicos (casos-control)
Heridas quirúrgicas	Cirugía ginecológica (abdominales) Cirugía cardiovascular (esternales y accesos vasculares) Cirugía plástica (colgajo cutáneo)	Estudios clínicos (series de casos)
Quemaduras	Cutáneas y corneales	Estudios clínicos (casos clínicos aislados)
Úlceras crónicas	Diabéticas Vasculares Por presión	Estudios clínicos (casos-control)
Oftalmología	Úlceras corneales Ojo seco	Estudios preclínicos y clínicos (series de casos)
Otorrinolaringología	Timpanoplastia	Estudios preclínicos y clínicos (serie de casos clínicos)
Cirugía estética y Dermatología	Líneas de expresión facial Implantes de cabello	Estudios preclínicos y clínicos (serie de casos clínicos)
Neurología y Neurocirugía	Sutura de nervios periféricos y neurorehabilitación	Estudios preclínicos y clínicos (casos clínicos aislados)

para ello. Este hecho sólo ha podido corroborarse *in vitro* explicado por la estimulación del antiportador Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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 previamente no diagnosticados de proceso oncológico maligno.<sup>50</sup>

#### Contraindicaciones del plasma rico en plaquetas

Según la mayoría de los autores consultados, se desaconseja el plasma rico en plaquetas en los pacientes con trastornos de la coagulación, he-

mostasia o en tratamiento con anticoagulantes orales o antiagregantes, recuentos plaquetarios en sangre total menores de 100,000/mm<sup>3</sup>, embarazo, infección activa o tumores por el efecto de progresión del proceso inflamatorio mediado por la infección, así como de diseminación teórica tumoral en pacientes ya diagnosticados que producirían los factores de crecimiento.

#### CONCLUSIÓN

Sin duda, nos encontramos ante una nueva era de tratamiento en el campo novedoso de la Medicina regenerativa con un abanico de posibilidades de aplicaciones clínicas extraordinarias, creciente, pero que precisa un proceso de sistematización científica y médica que permita encauzarlo de manera segura y eficaz en las aplicaciones en que realmente exista una evidencia

científica de peso suficiente para su administración. Para ello, hay dos requerimientos: primero, el consenso de los autores que se dedican a la producción y aplicación de este tratamiento con el fin de estandarizar los procedimientos de obtención más eficaces y que permitan la adecuada trazabilidad o seguimiento del producto final obtenido, según la aplicación clínica que se le pretenda dar y, por otro lado, el diseño de ensayos clínicos que reproduzcan y establezcan pautas de administración adecuadas a tal efecto.

Hoy día, aún estamos lejos de conseguirlo, debido a que para las aplicaciones clínicas vigentes la evidencia científica existente es débil, basada en series de casos clínicos o estudios de control de casos en los supuestos más positivos. La existencia creciente de diversos protocolos de obtención, el bajo control sobre el componente del producto final obtenido y la variedad de aplicaciones clínicas dificultan llegar a algún tipo de consenso acerca de la técnica o procedimientos de obtención más fiables y adecuados y, en segundo lugar, la elaboración de ensayos clínicos adecuados que permitan probarlos en los diferentes padecimientos susceptibles de ello.

Según lo publicado al respecto, el plasma rico en plaquetas es una técnica bien tolerada, considerada desde hace dos años medicamento, su prescripción está restringida a médicos, odontólogos y podólogos; en la actualidad carece de ficha técnica y no puede considerarse tratamiento estándar contra ninguna entidad médica en que se pretenda administrar, si bien se acepta que pueda prescribirse como tratamiento coadyuvante junto a los convencionales para lograr la mejoría clínica y funcional del paciente.

Se precisan estudios básicos y de Medicina traslacional que permitan comprender mejor los mecanismos fisiopatogénicos que subyacen a sus efectos regenerativos.

Para establecer una ficha técnica se necesitan estudios científicos adecuados bajo la forma de ensayos clínicos que permitan estandarizar las técnicas de obtención dependiendo de la composición celular y proteica del producto final conseguido y que sea reproducible por todos los autores, así como pautas concretas de administración para cada aplicación clínica donde sea factible su prescripción en la Medicina regenerativa.

### Agradecimientos

A mi mujer y a mi hijo, por su paciencia y dedicación, por su estímulo y ánimo, sin los que no hubiera sido posible la ejecución de este artículo.

### REFERENCIAS

1. Klinger, MH. The storage lesion of platelets: ultrastructural and functional aspects. *Ann Hematol* 1996;73:103-112.
2. González-Villalva A. Sangre. Capítulo 6. En: Fortoul y Castell. *Histología y biología celular*. México: McGraw-Hill Interamericana, 2010;147-154.
3. Benito L. Aspectos estructurales y vías metabólicas. En: *Bioquímica*. Benito L, editor. 2ª ed. Madrid: Editorial McGraw Hill Interamerica, 1991;2:1207-1226.
4. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol* 2007;19:39-52.
5. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its applications in trauma and orthopaedic surgery: a review of literature. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91:987-996.
6. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE. Growth factors level in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex and platelets count. *J Craniomaxillofac Surg* 2002;30:97-102.
7. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-rich plasma: preparation and formulation. *Oper Tech Orthop* 2012;22:25-32.
8. Everts PA, Brown Mahoney C, Hoffmann JJ, Schönberger JP, et al. Platelet-rich plasma preparation using three devices: implications for platelet activation and platelet growth factors release. *Growth Factors* 2006;24:165-171.
9. Appel TR, Pötzsch B, Müller J, von Lindern JJ, et al. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:522-528.

10. Scherer SS, Tobalem M, Vigato E, Heit Y, et al. Nonactivated *versus* thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation *in vivo* and *in vitro*. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:46-54.
11. Peerbooms J, Sluimer J, et al. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial. *Am J Sport Med* 2008;36:1171-1178.
12. Peerbooms J, Sluimer J, Bruijn D, Gosens T. Positive effect of an autologous platelet concentrate in lateral epicondylitis in a double-blind randomized controlled trial: platelet-rich plasma *versus* corticosteroid injection with 1 year follow up. *Am J Sport Med* 2010;38:255-226.
13. Barret S, Erredge S. Growth factors for chronic plantar fasciitis. *Podiatry Today* 2004;17:37-42.
14. Glazer JL. An approach to the diagnosis and treatment of plantar fasciitis. *Phys Sportsmed* 2009;37:74-79.
15. Kon E, Filardo G, Delcogliano M, Presti ML, et al. Platelet rich plasma: new clinical application: a pilot study for treatment of jumper's knee. *Injury* 2009;40:598-603.
16. Filardo G, Kon E, Della Villa S, Vicentelli F, et al. Use of platelet-rich plasma for the treatment of refractory jumper's knee. *Int Orthop* 2010;34:909-915.
17. Van Ark M, Zwerver J, van den Akker-Scheek I. Injection treatments for patellar tendinopathy. *Br J Sports Med* 2011;45:1068-1076.
18. Ventura A, Terzaghi C, Borgo E, Verdoia C, et al. Use of growth factors in ACL surgery. *J Orthopaed Traumatol* 2005;6:76-70.
19. Saito M, Takahashi KA, Arai Y, Inoue A, et al. Intra-articular administration of platelet-rich plasma with biodegradable gelatin hydrogel microspheres prevents osteoarthritis progression in the rabbit knee. *Clin Exp Rheumatol* 2009;201-207.
20. Sampson S, Reed M, Silvers H, Meng M, et al. Injection of platelet-rich plasma in patients with primary and secondary knee osteoarthritis: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:961-969.
21. Kvist M, Józsa L, Järvinen MJ, Kvist H. Chronic Achilles paratenonitis: a histological and histochemical study. *Pathology* 1987;19:1-11.
22. Puddu G, Ippolito E, Postacchini F. A classification of Achilles tendon disease. *Am J Sports Med* 1976;4:145-150.
23. Filardo G, Presti ML, Kon E, Marcacci M. Nonoperative biological treatment approach for partial Aquilles tendon lesion. *Orthopedics* 2010;33:120-123.
24. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfolini N, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39:258-265.
25. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, et al. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med* 2011;39:2082-2090.
26. Gamradt S, Rodeo S, Russell F. Platelet rich plasma in rotator cuff repair. *Techniques in Orthopaedics* 2007;22:26-33.
27. Huard J, Li Y, Fu FH. Muscle injuries and repair: current trends in research. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:822-832.
28. Dimauro I, Grasso L, Fittipaldi S, Fantini C, et al. Platelet-rich plasma and skeletal muscle healing: a molecular analysis of the early phases of the regeneration process in an experimental animal model. *PLoS One* 2014;23:102993.
29. Marx R, Garg A. The biology of platelets and the mechanism of platelet-rich plasma. En: *Dental and Craniofacial Applications of PRP*. Marx R, Garg A, ed. Chicago: Quintessence Publishing Co, Inc., 2005;3-65.
30. Luces G, García LA. Uso del plasma rico en plaquetas para la regeneración tisular en la terapia periodontal. Universidad Central de Venezuela. Caracas: Tesis monográficas, 2006.
31. Spector M. Basic principles of tissue engineering. *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Illinois: Editorial Quintessence Books, 1999.
32. Marx RE. Platelet-rich plasma: a source of multiple autologous growth factors for bone grafts. *Tissue engineering: applications in maxillofacial surgery and periodontics*. Illinois: Editorial Quintessence Books, 1999.
33. Fannig J, Murrain L, Flora R, Hutchings T, et al. Phase I/II prospective trial of autologous platelets tissue graft in gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:633-637.
34. Shackelford DP, Fackler E, Hoffman MK, Atkinson S. Use of topical recombinant human platelet-derived growth factor BB in abdominal wound separation. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:701-704.
35. Sipurzynski-Budrass S, Marcher S, Haeusler M, Lanzer G. Successful treatment of premature rupture of membranes after genetic amniocentesis by intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch): a case report. *Vox Sang* 2006;91:88-90.
36. Gómez-Caro A, Ausin P, Boada M. Platelet rich plasma improves the healing process after airway anastomosis. *Interac Cardiovasc Thor Surg* 2012;13:552-556.
37. 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.
38. Pallua N, Woler T, Markowicz M. Platelet-rich plasma in burns. *Burns* 2010;36:4-8.
39. De Hingh IH, Nienhuijs SW, Overvest EP, Scheele K, Everts PA. Mesh fixation with autologous platelet-rich fibrin sealant in inguinal hernia repair. *Eur Surg Res* 2009;43:306-309.
40. Villela DL, Santos VL. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: a systematic review. *Growth Factors* 2010;28:111-116.
41. Dougherty EJ. An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Adv Skin Wound Care* 2008;21:568-575.

42. Alio JL, Abad M, Artola A, Rodríguez-Prats JL, et al. Use of autologous platelet-rich plasma in the treatment of dormant corneal ulcers. *Ophthalmology* 2007;114:1286-1293.
43. Ortuño-Prados VJ, Alio JL. Tratamiento de úlcera corneal neutrófica con plasma rico en plaquetas y Tutopatch®. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2011;86:121-123.
44. Márquez-de-Aracena R, Montero-de-Espinosa I, Muñoz M, Pereira G. Aplicación subconjuntival de concentrado de plaquetas plasmáticas en el tratamiento de quemaduras oculares. Resultados preliminares. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2007;82:457-482.
45. Henderson JL, Cupp CL, Ross EV, Shick PC, et al. The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear Nose Throat J* 2003;82:598-602.
46. Navarrete-Álvaro ML, Ortiz N, Rodríguez L, Boemo R, et al. Pilot study on the efficiency of the bioestimulation with autologous plasma rich in platelet growth factors in otorhinolaryngology: otologic surgery (tympanoplasty type I). *ISRN Surg* 2011:2011/451020.
47. Li ZJ, Choi HI, Choi DK, Sohn KC, et al. Autologous platelet-rich plasma: a potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dematol Surg* 2012;38:1040-1046.
48. Cho HH, Jang S, Lee SC, Jeong HS, et al. Effect of neural-induced mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma of facial nerve regeneration in an acute nerve injury model. *Laryngoscope* 2010;120:907-913.
49. Sariguney Y, Yavuzer R, Elmas C, Yenicesu I, et al. Effect of platelet-rich plasma on peripheral nerve regeneration. *J Reconstr Microsurg* 2008;24:159-167.
50. Harguindey S, Orive G, Pedraz JL. Integración multidisciplinaria de campos oncológicos a través de mecanismos cruciales y vías comunes. De etiopatogénesis a tratamiento. *Oncología* 2002;25:295-316.