

Tratamiento ortobiológico con plasma rico en plaquetas. Revisión sistemática y clasificación de la evidencia

Orthobiologic treatment with platelet-rich plasma. Systematic review and classification of evidence

Gilberto J. Vizcaíno-Salazar¹

Resumen. Introducción. El empleo del plasma rico en plaquetas (PRP) o plasma autólogo con una cifra de plaquetas superior a la del plasma basal, ha tomado un auge notorio para estimular la regeneración tisular en las afecciones musculoesqueléticas y de tejidos blandos. El objetivo de este estudio fue revisar sistemáticamente la eficacia del tratamiento con PRP en algunas lesiones musculoesqueléticas y de tejidos blandos en cirugía plástica y maxilofacial, así como en odontología y dermatología, con su nivel de evidencia y grado de recomendación. **Metodología.** Se utilizaron los buscadores PubMed, Google Académico y la Biblioteca Cochrane con terminología MeSH. Se analizaron un total de 44 artículos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados.** El análisis de los estudios encontró que el nivel de evidencia fue de 1 en el 75%, nivel 2 en el 15,9%, nivel 3 en el 6,8%, y nivel 4 en el 2,2%. El grado de recomendación se distribuyó entre bueno y favorable; el 40,9% de los estudios reflejaron grado A, 50% grado B y 9% grado C. No obstante, el 50% de los estudios reportaron en sus conclusiones que hay una deficiencia en el diseño metodológico, con inconsistencia en sus resultados. **Conclusión.** Estos hallazgos señalan que en la evidencia encontrada se observan resultados contradictorios, la mayoría de ellos no muestran una prueba firme que apoye el empleo rutinario del PRP, porque sus diseños y poder estadístico son de baja calidad. Hace falta unificar criterios y diseños de investigación con evidencia científica altamente recomendable, para que el uso del PRP como agente ortobiológico en estas patologías, pueda ser ampliamente aceptado.

Palabras clave: plasma rico en plaquetas, osteoartritis, enfermedades musculoesqueléticas, cirugía maxilofacial, cirugía plástica, dermatología.

¹ Médico, Especialista en Hematología, PhD en Ciencias Médicas. Profesor Titular e Investigador, Instituto de Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo, Ecuador. Instituto de Investigaciones Clínicas "Doctor Américo Negrette" Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. E-mail: gilvizcaino@gmail.com.

Conflicto de interés: el autor declara que no tiene conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2021;25:419-440. <https://doi.org/10.36384/01232576.355>.

Recibido el 5 de junio de 2019; aceptado el 21 de septiembre de 2020. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.

Abstract. Introduction. The use of platelet-rich plasma (PRP), autologous plasma with a number of platelets higher than that of basal plasma, after having been subjected to some extraction and concentration process, has taken a noticeable rise to stimulate tissue regeneration in musculoskeletal and soft tissue disorders. The objective of this study is to systematically review the efficacy of treatment with PRP in some musculoskeletal and soft tissue injuries, in plastic and maxillofacial surgery, as well as in dentistry and dermatology, with their level of evidence and grade of recommendation. **Methodology.** The search was performed using MeSH terms in PubMed, Google Scholar and the Cochrane Library. A total of 44 articles that met the inclusion and exclusion criteria were analyzed. **Results.** Analysis of the studies found that the level of evidence was level 1 in 75%, level 2 in 15.9%, level 3 in 6.8%, and level 4 in 2.2%. The grade of recommendation was distributed between good and favorable; 40.9% reflected grade A, 50% grade B, and 9% grade C. However, 50% of the studies reported in their conclusions that there is a deficiency in the methodology, with inconsistency in their results. **Conclusion.** These findings indicate that the evidence found shows contradictory results, most of them do not show a firm proof that supports their routine use, because their designs and statistical power are of low quality. It is necessary to unify criteria and research designs with highly recommended scientific evidence, so that the use of PRP as an orthobiological agent in these pathologies could be widely accepted.

Keywords: platelet-rich plasma, osteoarthritis, musculoskeletal diseases, maxillofacial surgery, plastic surgery, dermatology.

Introducción

Aunque el papel central de las plaquetas está principalmente dirigido a la prevención del sangrado, estas contribuyen a diversos procesos que se extienden más allá de la hemostasis y la trombosis. Por ejemplo, las plaquetas pueden estimular la generación de trombina, además de liberar micropartículas y factores proinflamatorios, antiinflamatorios y angiogénicos en la circulación [1].

El empleo del plasma rico en plaquetas (PRP), es decir, plasma autólogo con una cifra de plaquetas superior a la del plasma basal, después de haber sido sometido a un proceso de extracción y concentración, ha tomado un auge notorio en su uso para estimular la regeneración tisular en las afecciones musculoesqueléticas y de tejidos blandos como cartílago, tendones y ligamentos musculares,

así como de otras lesiones osteoarticulares, a través del contenido α -granular de factores de crecimiento y citoquinas de las plaquetas, que favorecen el proceso de regeneración y reparación tisular; de allí su aplicación como material ortobiológico (terapia basada en agentes biológicos o celulares). El efecto terapéutico se puede lograr si existe un manejo adecuado de la preparación del PRP, desde la toma de la muestra de sangre total, su separación por centrifugación, y la obtención de un PRP libre de componentes celulares como glóbulos rojos y leucocitos; aunque la relevancia de la presencia o no de estos últimos está en discusión [2]. La secuencia del preparado del PRP debe ocurrir sin que las plaquetas se activen previamente en el medio exterior, lo que haría que se perdiera su efectividad en la administración local [3]. No existe un consenso respecto a la concentración de plaquetas en el PRP; no

obstante, se menciona que un aumento entre tres a cinco veces la cuenta plaquetaria basal o al menos una concentración de 1.000.000/ μ L es clínicamente significativa [4].

Mecanismo de acción del plasma rico en plaquetas

La activación plaquetaria conduce a la liberación del 70% del contenido de los α -gránulos y gránulos densos en los primeros 10 minutos, y a la liberación del 100% a la hora de haberse producido el estímulo [5]. Esta degranulación ocasiona la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, del inglés, *Platelet Derived Growth Factor*), factor de crecimiento transformante β (TGF- β , del inglés, *Transforming Growth Factor β*), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, del inglés, *Insulin-like Growth Factor*), factor de crecimiento epidérmico (EGF, del inglés, *Epidermal Growth Factor*) y del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, del inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*), además de otros factores bioactivos como citoquinas, serotonina e histamina. Estos factores incrementan la síntesis de ADN, la quimiotaxis, la angiogénesis y la deposición de colágeno, estimulando la síntesis de matriz extracelular [6].

Preparaciones del plasma rico en plaquetas

No existe un consenso general sobre la preparación óptima del PRP con respecto a la concentración de componentes sanguíneos, y actualmente están disponibles muchas preparaciones comerciales de PRP que difieren en la concentración de plaquetas y leucocitos, como el PRP rico en leucocitos (LR-PRP, del inglés, *Leukocyte-Rich PRP*) o el PRP pobre en leucocitos (LP-PRP, del inglés, *Leukocyte-Poor*

PRP), entre otros [7]. Asimismo, los procesos difieren en la eficiencia de captura de plaquetas, el método de aislamiento de las mismas (centrifugación de uno o dos pasos), la velocidad de centrifugación y el tipo de sistema y operación del tubo de recolección [8].

Existen numerosos protocolos y sistemas semiautomáticos que pueden utilizarse para obtener el concentrado plaquetario en forma de PRP [9], ya sea para ser inyectado localmente en el sitio de la lesión, o para prepararlo como gel plaquetario, lisado plaquetario o factores de crecimiento aislados para luego ser utilizados como biomateriales [10]. Usualmente se realizan dos extracciones, la primera para hematometría con EDTA y la segunda con anticoagulante tipo citrato de sodio al 3,8% para separación del PRP de la sangre total, mediante centrifugación diferencial "única", con el objetivo de obtener LP-PRP al centrifugar la muestra por 5 minutos a 300xg a 12°C, o mediante centrifugación "doble" para obtener LR-PRP al centrifugar por segunda vez el PRP por 12 minutos a 800xg a 12°C; luego el botón plaquetario se resuspende en 300 μ L de plasma pobre en plaquetas (PPP) autólogo para lograr la concentración necesaria de plaquetas [11]. Generalmente se emplean como agentes activadores plaquetarios el cloruro de calcio (CaCl_2) y la trombina. La concentración óptima de plaquetas depende de las variaciones individuales y el método de separación utilizado, pero como se mencionó previamente, se considera que 1.000.000/ μ L es una concentración aceptable (2 a 4 mL de PRP) [12].

Aunque el PRP es utilizado ampliamente en la actualidad, su mecanismo de acción y sus efectos no están completamente dilucidados. Numerosos estudios presentan resultados contradictorios, y los diferentes métodos de preparación, la concentración ideal de

plaquetas, la cantidad óptima de factores de crecimiento y los resultados sobre su efectividad, han generado mucha controversia [13].

El objetivo del presente estudio es revisar sistemáticamente la evidencia disponible sobre la eficacia del tratamiento ortobiológico con PRP en algunas lesiones musculoesqueléticas y de tejidos blandos, en cirugía plástica y maxilofacial, así como en dermatología, con su respectivo nivel de evidencia y grado de recomendación.

Metodología

En esta revisión sistemática de tipo narrativo se utilizaron como buscadores de la evidencia científica, PubMedMedline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Google Académico (<http://www.scholar.google.com>) y la Biblioteca Cochrane (<http://www.cochrane.org>). La terminología utilizada fue la MeSH (*Medical Subject Heading*) con los siguientes términos: "*platelet rich plasma*", usando como conector "and" para "*knee osteoarthritis*", "*musculoskeletal regenerative procedures*", "*maxilofacial surgery*", "*odontology procedures*", "*plastic surgery*" and "*dermatology*". Se incluyeron los estudios en humanos comprendidos entre los años 2010 a 2020 de tipo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis, y se excluyeron los duplicados, estudios con los factores de crecimiento derivados del PRP, estudios biomecánicos *in vitro*, artículos de revisión narrativa, técnicas quirúrgicas, reportes de casos, cartas al editor, los editoriales y las opiniones de expertos. Finalmente, se seleccionaron un total de 44 artículos que reunieron los criterios de inclusión (**figura 1**).

Como guía para clasificar los diferentes estudios clínicos, se empleó la del Cen-

tro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford (CEBM, del inglés, *Centre for Evidence-Based Medicine*), con sus niveles de evidencia y grados de recomendación [14,15] (**tabla 1**). Los grados de recomendación se clasifican según la calidad de la evidencia en:

- **A: Buena.** Con resultados reproducibles a partir de estudios bien diseñados, altamente recomendados y de significancia estadística.
- **B: Favorable.** La fuerza de la evidencia es limitada por el número, la calidad o la solidez de los estudios, debido a la presencia de sesgo en su diseño.
- **C: Favorable pero no concluyente.** La evidencia es deficiente para evaluar los efectos sobre los resultados, debido al número limitado o al bajo poder estadístico de los estudios, defectos importantes en su diseño, alto riesgo de sesgo o realización e inconsistencias en la secuencia de la evidencia.
- **D: No concluyente.** Ni se recomienda ni se desaprueba.

Resultados

Uso de plasma rico en plaquetas en osteoartritis de rodilla

En los estudios seleccionados [16-30] se demostró un efecto beneficioso o superior del PRP al comparar con otros tipos de tratamiento como el ácido hialurónico (AH) (clasificación nivel 1 en el 87% de los estudios seleccionados); además, se demostró que con el PRP se obtuvo mejores resultados en el alivio del dolor, con mejoría funcional de rodilla en los

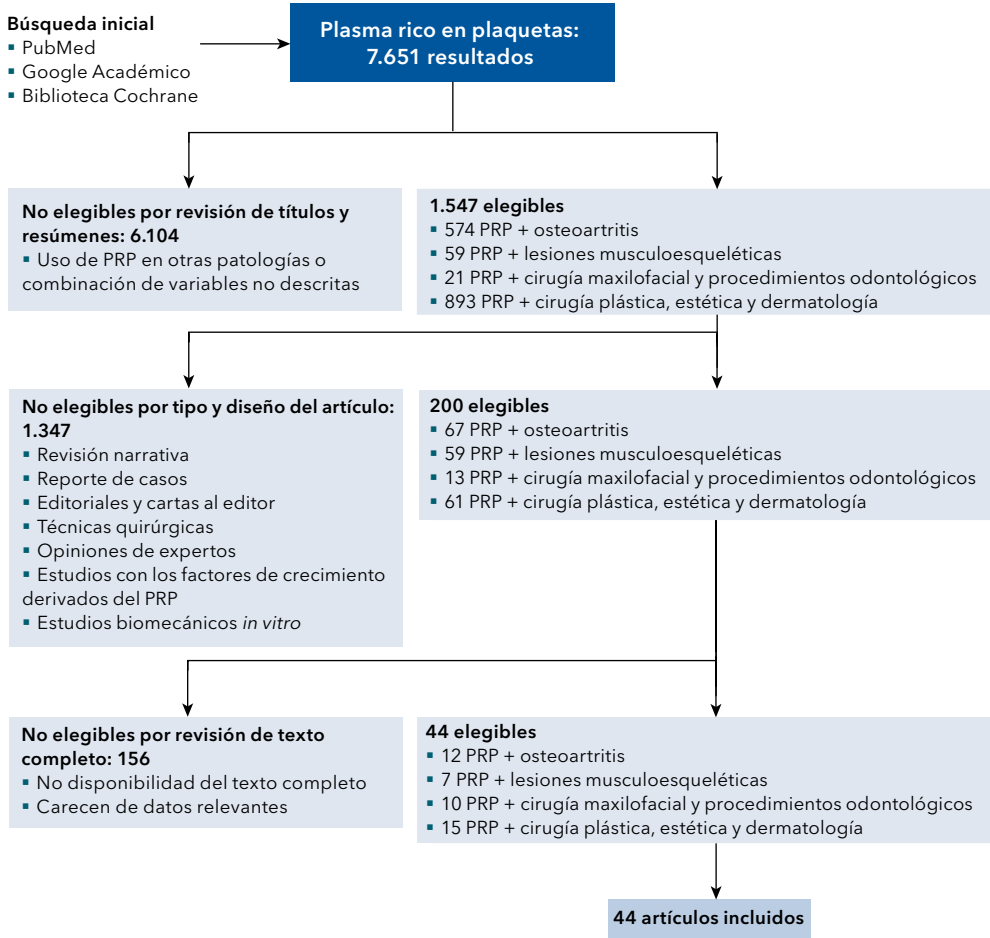


Figura 1. Esquema de selección de artículos. PRP: plasma rico en plaquetas.

jóvenes y en casos de bajo grado de afectación articular. A pesar de que la mayoría de los estudios tuvo un grado de recomendación bueno en osteoartritis de rodilla, las guías basadas en la evidencia de la Academia Americana de Cirujanos Ortopédicos (AAOS, del inglés, American Association of Orthopedic Surgeons) determinaron que todavía no era posible recomendar a favor o en contra de la aplicación de PRP o de factores de crecimiento a los pacientes con osteoartritis sintomática de rodilla [31] (**tabla 2**).

Uso en lesiones musculoesqueléticas

Los estudios seleccionados sobre el uso de PRP en lesiones de tejidos blandos, musculares o ligamentosos [32-41] tuvieron un alto nivel de evidencia; 90% de los reportes mostraron nivel 1 y un grado de recomendación bueno a favorable. Sin embargo, el 70% de los estudios concluyeron que no encontraron suficiente evidencia que apoye el empleo del PRP en este grupo de lesiones (**tabla 3**).

Tabla 1. Clasificación de los niveles de evidencia y grados de recomendación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford. Tomado y modificado de [14,15]

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Grado de recomendación
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con homogeneidad	A
1b	Revisión sistemática con moderado a alto riesgo de sesgo. Ensayos clínicos aleatorizados controlados con intervalo de confianza estrecho	A-B
1c	Ensayos clínicos aleatorizados controlados con intervalo de confianza amplio	A-B
2a	Estudios de cohorte con homogeneidad	B
2b	Estudios de cohorte o ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad	B
2c	Investigación de resultados y estudios ecológicos	B
3a	Estudios de casos y controles con homogeneidad	B-C
3b	Estudio de casos y controles sin homogeneidad	B-C
4	Series de casos y reportes de casos	C
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita o basados en la fisiología	D

Uso en cirugía maxilofacial y odontología

La evidencia encontrada en los estudios analizados [42-48] no apoyó el uso de PRP, debido a que la mayoría de ellos (57%) fueron de nivel de evidencia intermedio a bajo, y el grado de recomendación fue de favorable a no concluyente. A pesar de esto, promisoriamente el PRP ha llegado a ser un tratamiento coadyuvante en muchos procedimientos odontológicos y de ci-

rugía oral, especialmente en pacientes adultos mayores (**tabla 4**).

Uso en cirugía plástica y dermatología

La tabla 5 muestra que en la literatura seleccionada [49-60], aunque persistieron resultados contradictorios, el PRP tuvo un efecto favorable en el tratamiento de heridas y úlceras crónicas, al igual que en el tratamiento de la

Tabla 2. Estudios sobre la utilización del PRP intraarticular en osteoartritis y patologías cartilaginosas de rodilla					
Autor	Estudio	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Nº de pacientes	Seguimiento	Conclusiones
Kon et al, 2011 [17]	PRP (3 inyecciones) vs AH	2b-B	150	6 meses	PRP fue mejor que AH en reducción de dolor, inflamación y recuperación de la función articular. También fue mejor en jóvenes con bajo grado de afectación cartilaginosa. En adultos mayores no hubo diferencias
Sánchez et al, 2012 [16]	PRP (3 inyecciones) vs AH	1b-A	176	6 meses	PRP fue mejor en alivio del dolor, con superioridad no significativa en otros criterios
Kon et al, 2010 [18]	PRP (3 inyecciones)	3b-C	100	12 meses	PRP redujo el dolor y mejoró la función articular en pacientes jóvenes con bajo grado de degeneración articular
Sheth et al, 2012 [19]	PRP vs tratamiento control. Metaanálisis	1a-B	416	24 meses	Falta de estandarización en los protocolos de estudio, técnica de separación del PRP y valoración de resultados. Aunque sugirieron una tendencia favorable hacia los beneficios del PRP, los efectos no fueron significativos
Filardo et al, 2012 [20]	PRP (3 inyecciones) vs AH	1b-A	109	12 meses	No hubo diferencias entre los dos tipos de tratamiento, solo favorable al PRP en degeneración articular de bajo grado. No se recomendó el PRP como tratamiento de primera línea
Cerza et al, 2012 [21]	PRP (4 inyecciones) vs AH	1b-A	120	6 meses	PRP fue mejor que AH, con diferencia significativa en su uso en grado avanzado de afectación articular
Patel et al, 2013 [22]	PRP (1-2 inyecciones vs solución salina)	1b-A	78	6 meses	Fue mejor una inyección de PRP, pobre en leucocitos con alta concentración de plaquetas, que dos inyecciones de PRP o placebo con solución salina

Continúa

Dai et al, 2017 [23]	PRP vs AH y placebo. Revisión sistemática	1a-A	1.069	12 meses	Hubo un beneficio superior del PRP en alivio del dolor y funcionalidad de la rodilla en comparación con AH y placebo
Cole et al, 2017 [24]	PRP vs AH	1b-B	111	12 meses	No hubo diferencias en alivio del dolor, pero sí una mejoría a favor del PRP en pacientes con OA leve y bajo IMC
Shen et al, 2017 [25]	PRP vs AH, esteroides y ozono. Revisión sistemática	1a-A	1.423	12 meses	PRP mostró mayor eficacia en alivio del dolor y mejoría de la funcionalidad de rodilla
Laudy et al, 2015 [26]	PRP vs AH y placebo. Revisión sistemática	1b-B	1.110	6 meses	El PRP fue superior al AH y al placebo, pero todos los ensayos tenían alto riesgo de sesgo
Filardo et al, 2015 [27]	PRP vs AH	1b-B	443	12 meses	PRP no demostró superioridad clínica sobre AH
Duyms et al, 2018	PRP vs AH y ozono	1b-B	102	12 meses	PRP mostró mayor eficacia sobre AH y ozono, en alivio del dolor
Di Martino et al, 2019 [29]	PRP vs AH	1b-A	192	5 años	Ambos tratamientos demostraron ser efectivos en la mejoría del estado funcional de la rodilla. PRP no probó superioridad sobre AH
Han et al, 2019 [30]	PRP vs AH. Metaanálisis	1a-A	1.314	12 meses	En términos de alivio prolongado y mejoría funcional, PRP fue más efectivo que AH

PRP: plasma rico en plaquetas; AH: ácido hialurónico; OA: osteoartritis; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Estudios sobre el uso del PRP en lesiones musculoesqueléticas y ligamentosas					
Autor	Estudio	Nivel de evidencia y grado de recomendación	N° de pacientes	Seguimiento	Conclusiones
Reurink <i>et al</i> , 2014 [32]	PRP en lesiones musculares agudas vs placebo	1b-A	80	6 meses	No hubo ningún beneficio del PRP comparado con el placebo
Castricini <i>et al</i> , 2011 [33]	PRP (matriz de fibrina) vs control sin PRP en lesión del manguito rotador	1b-A	88	16 meses	No hubo diferencias entre los grupos en relación a la reparación del manguito rotador
De Jonge <i>et al</i> , 2011 [34]	PRP vs placebo en tendinopatía de Aquiles crónica	1b-A	54	1 año	No se demostró superioridad clínica del PRP
Hamid <i>et al</i> , 2014 [35]	PRP con rehabilitación vs rehabilitación sola en lesiones musculares	1b-A	28	No se especificó	Se observó beneficio significativo en el grupo que recibió PRP
Moraes <i>et al</i> , 2014 [36]	Metaanálisis sobre utilización del PRP en lesiones musculoesqueléticas y de tejidos blandos	1a-A	1.088	Variable	Se concluyó que existe evidencia insuficiente para apoyar el uso del PRP, y una necesidad de estandarizar los métodos de preparación de este
Jo <i>et al</i> , 2011 [37]	PRP (gel) vs no PRP como grupo control en reparación del manguito rotador	2b-B	42	16 meses	La aplicación de PRP en gel no aceleró la recuperación, dolor, movimiento, fuerza ni funcionalidad del manguito rotador

Continúa

de Voos <i>et al</i> , 2010 [38]	PRP (rico en leucocitos) vs solución salina en tendinitis de Aquiles	1b-A	54	2 a 10 meses	No hubo efecto significativo
Peerbooms <i>et al</i> , 2010 [39]	PRP (rico en leucocitos) vs corticosteroides en epicondilitis crónica lateral	1b-A	100	12 meses	Hubo un efecto superior del PRP sobre los esteroides después de 6 meses
Krohg <i>et al</i> , 2013 [40]	PRP vs corticosteroides vs salina en epicondilitis crónica	1b-A	60	6 mees	Los resultados fueron no concluyentes
Grassi <i>et al</i> , 2018 [41]	PRP vs placebo. Revisión sistemática	1a-B	374	Variable	Las inyecciones de PRP no confirmaron un efecto beneficioso en términos de dolor, actividad o recurrencia. Hubo un alto riesgo de sesgo por heterogeneidad en los hallazgos y en el tamaño muestral

PRP: plasma rico en plaquetas.

Tabla 4. Utilización del PRP en cirugía maxilofacial y odontología

Autor	Estudio	Nivel de evidencia y grado de recomendación	Nº de pacientes	Seguimiento	Conclusiones
Forni <i>et al</i> , 2013 [42]	PRP (gel plaquetario) en cirugía dental regenerativa	3b-C	133	6 años	El uso de PRP combinado con material autólogo de hueso mejoró la regeneración ósea y pareció reducir la necesidad de injerto óseo

Continúa

Inchingolo et al, 2012 [43]	PRP en combinación con material óseo autólogo o material óseo inorgánico vs no PRP	2b-B	127	6 meses	Hubo mejoría significativa en el proceso de rehabilitación post-implante demostrada radiológicamente en el grupo PRP
Roffi et al, 2013 [44]	PRP asociado a injerto de hueso y otros materiales orgánicos e inorgánicos. Revisión sistemática	1a-A	803	Variable	Se concluyó que no hubo suficiente evidencia por resultados contradictorios, para establecer conclusiones definitivas sobre el beneficio del PRP
Badr et al, 2010 [45]	PRP + injerto de hueso en implantes	2b-B	22	No se especificó	No se observó un efecto clínico apreciable con el empleo de la mezcla de PRP + injerto óseo
Alissa et al, 2010 [46]	PRP en regeneración alveolar	2b-B	23	3 meses	No hubo datos suficientes para respaldar el uso del PRP como promotor de regeneración ósea alveolar
Franchini et al, 2019 [47]	PRP como coadyuvante de otros materiales odontológicos. Revisión sistemática	1b-B	903	2 a 48 meses	La evidencia fue de baja calidad. En los estudios limitados a defectos periodontales, el PRP fue ligeramente más efectivo que en estudios sin PRP
Roselló et al, 2015 [48]	PRP. Revisión sistemática	1b-B	547	Variable	La baja calidad y alta heterogeneidad entre los estudios no permitieron conclusiones firmes. El PRP pudiera ofrecer beneficios en regeneración de hueso periodontal

PRP: plasma rico en plaquetas.

Tabla 5. Uso del PRP en cirugía plástica, estética y dermatología					
Autor	Estudio	Nivel de evidencia y grado de recomendación	N° de pacientes	Seguimiento	Conclusiones
Carter et al, 2011 [49]	PRP (gel) en ulceraciones. Revisión sistemática y metaanálisis	1a-B	33.320	Variable	El PRP en lesiones cutáneas mostró curación completa y/o parcial de úlceras crónicas en comparación con las agudas y con el control. El metaanálisis de los estudios de heridas crónicas reveló que la terapia con PRP favorece significativamente la curación completa
de León et al, 2011 [50]	PRP (gel) en ulceraciones crónicas	3b-C	200 (285 úlceras)	2,2 semanas	Se concluyó que las úlceras recalitrantes pudieran verse beneficiadas con el uso de PRP en gel
Saad et al, 2011 [51]	PRP vs PPP en úlceras diabéticas	2b-B	24	No se especificó	Hubo una mejoría significativa a favor del PRP
Martínez-Zapata et al, 2012 [52]	PRP en úlceras crónicas. Revisión sistemática	1a-A	325	8 a 40 semanas	No existió evidencia para sugerir que el PRP autólogo sea de valor en el tratamiento de úlceras crónicas. Baja calidad de la evidencia
Maisel-Campbell et al, 2020 [53]	PRP en envejecimiento de la piel. Revisión sistemática	1b-B	480	4 a 52 semanas	Las inyecciones de PRP son seguras y pueden ser moderadamente beneficiosas para la piel envejecida. Se necesitan más ensayos de alta calidad para optimizar los regímenes de tratamiento
Sommeling et al, 2013 [55]	PRP autólogo en cirugía plástica. Revisión sistemática	1b-B	4.906	Variable	Hubo falta de evidencia sobre las aplicaciones clínicas de PRP, debido a la deficiencia de estudios aleatorios controlados de alta calidad y al hecho de que todavía no se había formulado un protocolo estándar para el método de preparación del PRP, con un rango eficaz de concentración plaquetaria, lo cual habría servido para la fabricación de un grupo más homogéneo de preparados

Continúa

Cervelli <i>et al</i> , 2014 [54]	PRP activado en inyección intradérmica en alopecia	4-C	10	6 semanas a 1 año	PRP estimuló el crecimiento capilar y engrosamiento de la dermis
Frautschi <i>et al</i> , 2017 [56]	PRP. Revisión sistemática	1b-B	38 artículos	No reportaron	Artículos sobre envejecimiento, alopecia, cirugía estética-facial, y lipoplastia. Hubo falta de consistencia en la preparación del PRP, composición y activación. Resultados poco confiables
Picard <i>et al</i> , 2017 [57]	PRP en alopecia. Revisión sistemática	1b-B	774	Variable	El uso de inyecciones de PRP en pacientes con alopecia androgénica pareció ser efectiva para promover el crecimiento del cabello perdido; los efectos parecían ser graduales. No se informaron efectos secundarios importantes
Willemsen <i>et al</i> , 2018 [58]	PRP en cirugía facial y lipoplastia	1b-B	25	12 meses	El PRP redujo significativamente el tiempo de recuperación postoperatoria, pero no se observó mejoría del paciente en cuanto a la elasticidad de la piel, el pliegue nasolabial o la satisfacción del paciente
Smith <i>et al</i> , 2018 [59]	PRP e injerto de grasa en tratamiento de úlceras. Revisión sistemática	1b-B	64	7,5 semanas promedio	La evidencia en este estudio estuvo limitada por la falta de un nivel 1 de alta calidad. Los estudios existentes fueron series de casos pequeños o ensayos mal informados, que a menudo se encontraron con un alto riesgo de sesgo. No hubo datos comparativos para evaluar los resultados del tratamiento con PRP e injerto de grasa en úlceras, contra tratamientos estándares actuales
Rainys <i>et al</i> , 2019 [60]	PRP gel vs no PRP	2a-B	69	14 semanas	La aplicación tópica de gel de PRP autólogo en úlceras en las piernas de diversas etiologías, mostró resultados beneficiosos en la reducción del tamaño de la herida e indujo la formación de tejido de granulación. Sin embargo, se asoció con una contaminación microbiológica de heridas más frecuente

PRP: plasma rico en plaquetas; PPP: plasma pobre en plaquetas.

alopecia y rejuvenecimiento de la piel; sin embargo, aunque el 58% de los estudios fueron de nivel de evidencia alto (revisiones sistemáticas y estudios aleatorizados), en sus conclusiones presentaron diseños de investigación con muy bajo poder estadístico y grado de recomendación.

Discusión

En el análisis global de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, el nivel de evidencia fue mayoritariamente bueno, aportado principalmente por el análisis de revisiones sistemáticas (75% nivel 1, 15,9% nivel 2, 6,8% nivel 3, y 2,2% nivel 4). El grado de recomendación estuvo entre bueno y favorable (40,9% grado A, 50% grado B y 9% grado C) (**tabla 6**). No obstante, el 50% de los estudios reportaron individualmente en su conclusión que hay una deficiencia en el diseño, escaso número de pacientes, presencia de alto riesgo de sesgo y, por consiguiente, resultados no consistentes para apoyar firmemente el uso del PRP como terapia regular o coadyuvante en estas patologías.

Los estudios analizados concuerdan en el reporte de mejoría en los primeros estadios de degeneración arti-

cular, en osteoartritis y en patologías cartilaginosas de rodilla, así como de la funcionabilidad articular y la disminución de la inflamación y el dolor, especialmente en personas menores de 60 años. Los hallazgos sugieren que el PRP es un tratamiento promisorio para lesiones cartilaginosas por tres razones fisiológicas: en primer lugar, el PRP posee propiedades anabólicas sobre los condrocitos, lo que resulta en un incremento en la proliferación celular; en segundo lugar, puede actuar como plataforma para rellenar defectos y aumentar la regeneración del cartílago; y, en tercer lugar, tiene el potencial para inhibir la inflamación y aliviar los síntomas con un patrón de seguridad aceptable [61], pero no existen todavía conclusiones definitivas sobre su efecto, debido a la heterogeneidad de los estudios. La literatura existente sobre la eficacia del PRP en indicaciones ortopédicas se complica por la falta de estandarización de los protocolos de estudio, técnicas de separación de plaquetas y por los resultados obtenidos. La tendencia actual de la evidencia encontrada es no recomendar la aplicación del PRP como tratamiento de primera línea. Se necesitarían estudios con un mejor diseño y mayor calidad para establecer una conducta apropiada, y que los pacientes puedan bene-

Tabla 6. Nivel de evidencia y grado de recomendación de los artículos revisados			
Nivel de evidencia	n (%)	Grado de recomendación	n (%)
1	33 (75)	A	18 (40,9)
2	7 (15,9)	B	22 (50)
3	3 (6,8)	C	4 (9)
4	1 (2,2)	D	0
Total	44 (100)	Total	44 (100)

ficiarse con su administración como alternativa terapéutica [62-64].

El uso del PRP en lesiones musculoesqueléticas en atletas ha creado un mercado lucrativo y ha disparado su aplicación sin estudios seriamente diseñados [65]. Una revisión realizada sobre el efecto de concentrados plaquetarios en el proceso de reconstrucción de ruptura del ligamento anterior cruzado, concluye que la adición de concentrados plaquetarios puede tener un efecto beneficioso, acelerando la repoblación y remodelación del injerto; sin embargo, la evidencia actual muestra solo un efecto limitado de los concentrados plaquetarios y no reporta diferencias significativas en los resultados con respecto a otros estudios clínicos [66]. El papel potencial del PRP en la curación de las lesiones musculoesqueléticas es una meta interesante, que eventualmente puede conducir a terapias superiores, pero se debe tener precaución hasta que se establezca la evidencia clínica adecuada [67]. Algunas consideraciones sobre el uso en la regeneración del tejido muscular, sugieren que el PRP no debería emplearse en las primeras 24 horas de la lesión, siendo más efectivo en la fase regenerativa [68].

A pesar de que muchos de los estudios analizados mostraron un efecto potencial positivo del PRP en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas, hay una escasez de ensayos controlados aleatorizados humanos para proporcionar evidencia de nivel 1 para la eficacia de esta intervención. De hecho, la mayoría de los estudios en humanos son series de casos o estudios retrospectivos, sin un grupo de control, además de tener poco número de pacientes [69]. Como consecuencia, existe incertidumbre acerca de su uso clínico como modalidad de tratamien-

to para las lesiones de tejidos blandos [19].

En cirugía maxilofacial y odontología, el PRP aparentemente produce buenos resultados cuando se emplea asociado con otros materiales como hueso autólogo, aloinjerto óseo liofilizado (FDBA, del inglés, *Freeze-Dried Bone Allograft*), mineral de hueso poroso bovino (BPBM, del inglés, *Bovine Porous Bone Mineral*), fosfato β -tricálcico (β -TCP), hidroxiapatita (HA), titanio (Ti), coral natural, esponja de colágeno, hemihidrato de sulfato de calcio de grado médico (MGCSH, del inglés, *Medical Grade Calcium Sulfate Hemihydrate*), y vidrio bioactivo (BG, del inglés, *Bioactive Glass*). Debido al diseño deficiente de los estudios individuales, su uso debe considerarse con precaución [43,70-75]. En general, el PRP en sus diferentes preparaciones no aportó suficientes ventajas estratégicas que justifiquen su uso en la práctica diaria [69].

Recientemente, el PRP ha llamado la atención de los dermatólogos por el contenido de factores de crecimiento en los α -gránulos plaquetarios, en relación con el tratamiento de las arrugas de la piel y rejuvenecimiento dermatológico. Sin embargo, muchos informes son anecdóticos y pocos incluyen controles para determinar definitivamente el efecto del PRP en cirugía plástica y dermatología [76]. Además, poco se sabe sobre los efectos del PRP en la remodelación de la matriz extracelular o en la activación de fibroblastos [77], asociado a que en la revisión de la literatura se muestran pocos estudios que llenan el rigor científico, especialmente en úlceras crónicas de pacientes con diabetes [78]; aunque la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos reportó que el PRP puede promover la curación de las úlceras de pie diabéticas crónicas neuropáticas, cuando se

combina con prácticas básicas en el cuidado de las mismas [79], y otros trabajos han reportado beneficios sobre el uso del PRP en gel en úlceras crónicas recalcitrantes [80]. La organización NICE (del inglés, *National Institute for Health and Care Excellence*) también se ha pronunciado a través de su comité de expertos en relación al uso del PRP, cuyas recomendaciones en osteoartritis de rodilla, tendinopatías y úlceras en pie de diabéticos no avalan el uso rutinario del PRP o de factores de crecimiento plaquetarios [81,82].

Tras el análisis detallado de la literatura disponible, parece lógico esperar un futuro próspero para el uso del PRP en el campo de la cirugía plástica y reconstructiva; sin embargo, la adopción generalizada del mismo requerirá de métodos estandarizados claramente definidos para su preparación, y estudios completos adicionales que demuestren resultados estadísticamente confiables, clínicamente relevantes y reproducibles que puedan confirmar el alto potencial de eficacia de este producto sanguíneo [83].

Existe mucha controversia sobre la influencia de los leucocitos en el PRP, acerca de si el contenido leucocitario rinde mayor o menor beneficio como agente coadyuvante. Algunos autores reportan que el PRP libre de leucocitos (LP-PRP) es mejor que el PRP rico en ellos (LR-PRP), ya que estos últimos podrían participar en la reparación tisular debido a la presencia de citoquinas derivadas de leucocitos [80], y también podrían aumentar el efecto antibacteriano del PRP, pero al mismo tiempo podrían aumentar la inflamación local e impedir la recuperación tisular [2]; asimismo, existen reportes donde se aumenta la presencia de infecciones bacterianas con el uso del PRP en úlceras crónicas [60]. Por otra parte, se debería

definir si la aplicación de activadores como CaCl_2 solo o en combinación con la trombina u otros agentes agonistas plaquetarios como el colágeno, tendrían el mismo efecto en la liberación de los factores de crecimiento, la concentración de los mismos y la duración del tiempo entre su activación y administración. Igual controversia ocurre con el uso de anestesia o no durante el procedimiento [84].

Como limitaciones de esta revisión sistemática tenemos que solo se analizó un período de 10 años, por lo que pueden haberse omitido estudios que complementarían este trabajo. Existe una franca heterogeneidad en el diseño de los estudios, en el método de procesamiento y en la aplicación del PRP; la mayoría de los estudios fueron de escasos pacientes y las revisiones sistemáticas analizadas incluyeron estudios donde predominó un alto riesgo de sesgo, por lo que no permitieron conclusiones firmes.

En conclusión, son muchos los interrogantes sobre el empleo del PRP y su efectividad en la regeneración tisular, por lo que se requieren argumentos válidos para que su aplicación sea aceptada como tratamiento ampliamente recomendado. Se necesita mayor investigación, y unificar los criterios y diseños de los estudios sobre el uso del PRP como agente ortobiológico. Salamanna y colaboradores [85] recomiendan: 1) estandarizar los protocolos y la preparación del PRP, y evaluar la eficacia relativa en términos de velocidad de centrifugación, tiempo y temperatura; 2) optimizar el número de células y alcanzar un contenido plaquetario ideal del PRP; 3) hacer una comparación directa con otras técnicas terapéuticas; 4) aumentar la calidad de los ensayos preclínicos sobre la seguridad, la eficacia y la prueba de los estu-

dios conceptuales; y, 5) aclarar el papel de las características del paciente y de la lesión, junto con el microambiente inflamatorio local en el resultado clínico, con la finalidad de mejorar el proceso de regeneración tisular. Finalmente, no se recomienda el uso indiscriminado del PRP, debido a que los estudios sobre su empleo van desde los aleatorios controlados hasta los reportes de casos, con resultados variables e interpretaciones no concluyentes, lo que puede ser causa de mayor confusión [67].

Referencias

1. **Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, Morrell CN, Hoffman MR, Arepally GM, et al.** Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1759-1766. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>.
2. **Mariani E, Canella V, Cattini L, Kon E, Marcacci M, Di Matteo B, et al.** Leukocyte-rich platelet-rich plasma injections do not up modulate intra-articular pro-inflammatory cytokines in the osteoarthritic knee. *PLoS One* 2016;11:e0156137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156137>.
3. **Sánchez-González DJ, Méndez-Bolaina E, Trejo-Bahena NI.** Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *Int J Pept* 2012;2012:532519. <https://doi.org/10.1155/2012/532519>.
4. **Gandhi A, Bibbo C, Pinzur M, Lin SS.** The role of platelet-rich plasma in foot and ankle surgery. *Foot Ankle Clin* 2005;10:621-637. <https://doi.org/10.1016/j.fcl.2005.06.009>.
5. **Marx RE.** Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent* 2001;10:225-228. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>.
6. **Grotendorst GR.** Growth factors as regulators of wound repair. *Int J Tissue React* 1988;10:337-344.
7. **Dragoo JL, Braun HJ, Durham JL, Ridley BA, Odegaard JI, Luong R, et al.** Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *Am J Sports Med* 2012;40:1274-1281. <https://doi.org/10.1177/0363546512442334>.
8. **Le AD, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL.** Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018;11:624-634. <https://doi.org/10.1007/s12178-018-9527-7>.
9. **Middleton KK, Barro V, Muller B, Terada S, Fu FH.** Evaluation of the effects of platelet-rich plasma (PRP) therapy involved in the healing of sports-related soft tissue injuries. *Iowa Orthop J* 2012;32:150-163.
10. **Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, Gerhardt MB, Rodeo SA.** Platelet-rich plasma: from basic science to clinical applications. *Am J Sports Med* 2009;37:2259-2272. <https://doi.org/10.1177/0363546509349921>.
11. **Amable PR, Carias RBV, Teixeira MVT, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJF, Granjeiro JM, et al.** Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther* 2013;4:67-67. <https://doi.org/10.1186/scrt218>.
12. **Nikolidakis D, Jansen JA.** The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Eng Part B Rev* 2008;14:249-258. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2008.0062>.
13. **Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al.** Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg* 2013;40:530-535. <https://doi.org/10.5999/aps.2013.40.5.530>.
14. **Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al.** The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford, England: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. Acceso 20 de marzo de 2020. Disponible en <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
15. **Essential Evidence Plus.** Levels of Evidence from the Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford. New Jersey, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2020. Acceso 18 de abril de 2020. Disponible en <https://www.evidenceplus.com/>.

- ble en https://www.essential-evidence-plus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford#accept.
16. **Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz-Recalde E, Garcia-Gutierrez A, et al.** A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 2012;28:1070-1078. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.05.011>.
 17. **Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al.** Platelet-rich plasma intra-articular injection versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 2011;27:1490-1501. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.05.011>.
 18. **Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al.** Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:472-479. <https://doi.org/10.1007/s00167-009-0940-8>.
 19. **Sheth U, Simunovic N, Klein G, Fu F, Einhorn TA, Schemitsch E, et al.** Efficacy of autologous platelet-rich plasma use for orthopaedic indications: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:298-307. <https://doi.org/10.2106/jbjs.K.00154>.
 20. **Filardo G, Kon E, Di Martino A, Di Matteo B, Merli ML, Cenacchi A, et al.** Platelet-rich plasma vs hyaluronic acid to treat knee degenerative pathology: study design and preliminary results of a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:229. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-229>.
 21. **Cerza F, Carni S, Carcangiu A, Di Vavoi I, Schiavilla V, Pecora A, et al.** Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med* 2012;40:2822-2827. <https://doi.org/10.1177/0363546512461902>.
 22. **Patel S, Dhillon MS, Aggarwal S, Marwaha N, Jain A.** Treatment with platelet-rich plasma is more effective than placebo for knee osteoarthritis: a prospective, double-blind, randomized trial. *Am J Sports Med* 2013;41:356-364. <https://doi.org/10.1177/0363546512471299>.
 23. **Dai WL, Zhou AG, Zhang H, Zhang J.** Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2017;33:659-670.e651. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2016.09.024>.
 24. **Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA.** Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: A prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2017;45:339-346. <https://doi.org/10.1177/0363546516665809>.
 25. **Shen L, Yuan T, Chen S, Xie X, Zhang C.** The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2017;12:16. <https://doi.org/10.1186/s13018-017-0521-3>.
 26. **Laudy AB, Bakker EW, Rekers M, Moen MH.** Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:657-672. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094036>.
 27. **Filardo G, Di Matteo B, Di Martino A, Merli ML, Cenacchi A, Fornasari P, et al.** Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2015;43:1575-1582. <https://doi.org/10.1177/0363546515582027>.
 28. **Duymus TM, Mutlu S, Dernek B, Komur B, Aydogmus S, Kesiktaş FN.** Choice of intra-articular injection in treatment of knee osteoarthritis: platelet-rich plasma, hyaluronic acid or ozone options. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017;25:485-492. <https://doi.org/10.1007/s00167-016-4110-5>.
 29. **Di Martino A, Di Matteo B, Papio T, Tentoni F, Selleri F, Cenacchi A, et al.** Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid injections for the treatment of knee osteoarthritis: Results at 5 years of a double-blind, randomized contro-

- lled trial. *Am J Sports Med* 2019;47:347-354. <https://doi.org/10.1177/0363546518814532>.
30. **Han Y, Huang H, Pan J, Lin J, Zeng L, Liang G, et al.** Meta-analysis comparing platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis. *Pain Med* 2019;20:1418-1429. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz011>.
31. **Jevsevar DS, Brown GA, Jones DL, Matzkin EG, Manner PA, Mooar P, et al.** The American Academy of Orthopaedic Surgeons evidence-based guideline on: treatment of osteoarthritis of the knee, 2nd edition. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:1885-1886. <https://doi.org/10.2106/00004623-201310160-00010>.
32. **Reurink G, Goudswaard GJ, Moen MH, Weir A, Verhaar JAN, Bierma-Zeinstra SMA, et al.** Platelet-rich plasma injections in acute muscle injury. *N Engl J Med* 2014;370:2546-2547. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1402340>.
33. **Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al.** Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39:258-265. <https://doi.org/10.1177/0363546510390780>.
34. **de Jonge S, de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, et al.** One-year follow-up of platelet-rich plasma treatment in chronic Achilles tendinopathy: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39:1623-1629. <https://doi.org/10.1177/0363546511404877>.
35. **Hamid MS, Mohamed-Ali MR, Yusof A, George J, Lee LP.** Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2014;42:2410-2418. <https://doi.org/10.1177/0363546514541540>.
36. **Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC.** Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;Cd010071. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010071.pub2>.
37. **Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, 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. <https://doi.org/10.1177/0363546511413454>.
38. **de Vos RJ, Weir A, van Schie HT, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA, Weinans H, et al.** Platelet-rich plasma injection for chronic Achilles tendinopathy: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:144-149. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1986>.
39. **Peerbooms JC, Sluimer J, Bruijn DJ, 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 a 1-year follow-up. *Am J Sports Med* 2010;38:255-262. <https://doi.org/10.1177/0363546509355445>.
40. **Krogh TP, Fredberg U, Stengaard-Pedersen K, Christensen R, Jensen P, Ellingsen T.** Treatment of lateral epicondylitis with platelet-rich plasma, glucocorticoid, or saline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med* 2013;41:625-635. <https://doi.org/10.1177/0363546512472975>.
41. **Grassi A, Napoli F, Romandini I, Samuelsson K, Zaffagnini S, Candrian C, et al.** Is platelet-rich plasma (PRP) effective in the treatment of acute muscle injuries? A systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2018;48:971-989. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0860-1>.
42. **Forni F, Marzagalli M, Tesei P, Grassi A.** Platelet gel: applications in dental regenerative surgery. *Blood Transfus* 2013;11:102-107. <https://doi.org/10.2450/2012.0007-12>.
43. **Inchingolo F, Tatullo M, Marrelli M, Inchingolo A, Inchingolo A, Dipalma G, et al.** Regenerative surgery performed with platelet-rich plasma used in sinus lift elevation before dental implant surgery: An useful aid in healing and regeneration of bone tissue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1222-1226.
44. **Roffi A, Filardo G, Kon E, Marcacci M.** Does PRP enhance bone integration with grafts, graft substitutes, or implants? A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:330. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-330>.
45. **Badr MA, Coulthard P, Alissa R, Oliver RM.** The efficacy of platelet-rich plasma in grafted maxillae. A randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2010;3 3:233-244.
46. **Alissa R, Esposito M, Horner K, Oliver R.** The influence of platelet-rich plasma on the healing of extraction sockets: an explorative

- randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2010;3:121-134.
47. **Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Masiello F, Marano G, D'Aloja E, et al.** The use of platelet-rich plasma in oral surgery: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus* 2019;17:357-367. <https://doi.org/10.2450/2019.0177-19>.
 48. **Roselló-Camps À, Monje A, Lin GH, Khoshkam V, Chávez-Gatty M, Wang HL, et al.** Platelet-rich plasma for periodontal regeneration in the treatment of intrabony defects: a meta-analysis on prospective clinical trials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:562-574. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.06.035>.
 49. **Carter MJ, Fylling CP, Parnell LK.** Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty* 2011;11:e38.
 50. **de Leon JM, Driver VR, Fylling CP, Carter MJ, Anderson C, Wilson J, et al.** The clinical relevance of treating chronic wounds with an enhanced near-physiological concentration of platelet-rich plasma gel. *Adv Skin Wound Care* 2011;24:357-368. <https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000403249.85131.6f>.
 51. **Saad-Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, Massoud K, Safe I.** Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* 2011;8:307-312. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2011.00797.x>.
 52. **Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolívar I, Rodríguez L, et al.** Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:Cd006899. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006899.pub2>.
 53. **Maisel-Campbell AL, Ismail A, Reynolds KA, Poon E, Serrano L, Grushchak S, et al.** A systematic review of the safety and effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) for skin aging. *Arch Dermatol Res* 2020;312:301-315. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01999-6>.
 54. **Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S.** The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:301-311. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.11.009>.
 55. **Cervelli V, Garcovich S, Bielli A, Cervelli G, Curcio BC, Scioli MG, et al.** The effect of autologous activated platelet rich plasma (aa-PRP) injection on pattern hair loss: Clinical and histomorphometric evaluation. *Bio-med Res Int* 2014;2014:760709. <https://doi.org/10.1155/2014/760709>.
 56. **Frautschi RS, Hashem AM, Halasa B, Cakmakoglu C, Zins JE.** Current evidence for clinical efficacy of platelet rich plasma in aesthetic surgery: A systematic review. *Aesthet Surg J* 2017;37:353-362. <https://doi.org/10.1093/asj/sjw178>.
 57. **Picard F, Hersant B, Niddam J, Meningaud JP.** Injections of platelet-rich plasma for androgenic alopecia: A systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2017;118:291-297. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.06.011>.
 58. **Willemsen JC, Van Dongen J, Spiekman M, Vermeulen KM, Harmsen MC, van der Lei B, et al.** The addition of platelet-rich plasma to facial lipofilling: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Plast Reconstr Surg* 2018;141:331-343. <https://doi.org/10.1097/prs.0000000000004081>.
 59. **Smith OJ, Kanapathy M, Khajuria A, Prokopenko M, Hachach-Haram N, Mann H, et al.** Systematic review of the efficacy of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing. *Int Wound J* 2018;15:519-526. <https://doi.org/10.1111/iwj.12892>.
 60. **Rainys D, Cepas A, Dambrauskaitė K, Nedzelskiene I, Rimdeika R.** Effectiveness of autologous platelet-rich plasma gel in the treatment of hard-to-heal leg ulcers: a randomised control trial. *J Wound Care* 2019;28:658-667. <https://doi.org/10.12968/jowc.2019.28.10.658>.
 61. **Xie X, Zhang C, Tuan RS.** Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther* 2014;16:204. <https://doi.org/10.1186/ar4493>.
 62. **Dhillon MS, Behera P, Patel S, Shetty V.** Orthobiologics and platelet rich plasma. *Indian J Orthop* 2014;48:1-9. <https://doi.org/10.4103/0019-5413.125477>.
 63. **Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL.** Platelet-rich plasma for the management of hip

- and knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:24. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0652-x>.
- 64. Knop E, Paula LE, Fuller R.** Platelet-rich plasma for osteoarthritis treatment. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56:152-164. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.07.002>.
- 65. Harmon KG, Rao AL.** The use of platelet-rich plasma in the nonsurgical management of sports injuries: hype or hope? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:620-626. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.620>.
- 66. Vavken P, Sadoghi P, Murray MM.** The effect of platelet concentrates on graft maturation and graft-bone interface healing in anterior cruciate ligament reconstruction in human patients: a systematic review of controlled trials. *Arthroscopy* 2011;27:1573-1583. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.06.003>.
- 67. Vizcaino G.** Tratamiento ortobiológico con plasma rico en plaquetas: ¿Hay suficiente evidencia para su recomendación? *Invest Clin* 2016;57:1-2.
- 68. Halpern BC, Chaudhury S, Rodeo SA.** The role of platelet-rich plasma in inducing musculoskeletal tissue healing. *HSS J* 2012;8:137-145. <https://doi.org/10.1007/s11420-011-9239-7>.
- 69. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, Jimbo R, Inchingolo F, Sammartino G, et al.** Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13:1231-1256. <https://doi.org/10.2174/138920112800624472>.
- 70. Harnack L, Boedeker RH, Kurtulus I, Boehm S, Gonzales J, Meyle J.** Use of platelet-rich plasma in periodontal surgery: a prospective randomised double blind clinical trial. *Clin Oral Investig* 2009;13:179-187. <https://doi.org/10.1007/s00784-008-0223-7>.
- 71. Keceli HG, Sengun D, Berberoğlu A, Karabulut E.** Use of platelet gel with connective tissue grafts for root coverage: a randomized-controlled trial. *J Clin Periodontol* 2008;35:255-262. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2007.01181.x>.
- 72. Schaaf H, Streckbein P, Lendeckel S, Heidinger K, Görtz B, Bein G, et al.** Topical use of platelet-rich plasma to influence bone volume in maxillary augmentation: a prospective randomized trial. *Vox Sang* 2008;94:64-69. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2007.00997.x>.
- 73. Okuda K, Tai H, Tanabe K, Suzuki H, Sato T, Kawase T, et al.** Platelet-rich plasma combined with a porous hydroxyapatite graft for the treatment of intrabony periodontal defects in humans: a comparative controlled clinical study. *J Periodontol* 2005;76:890-898. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.6.890>.
- 74. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A.** Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res* 2005;16:349-356. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01115.x>.
- 75. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G.** Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing* 2013;10:23. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-10-23>.
- 76. 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. <https://doi.org/10.1097/01.prs.00000239606.92676.cf>.
- 77. Kim DH, Je YJ, Kim CD, Lee YH, Seo YJ, Lee JH, et al.** Can platelet-rich plasma be used for skin rejuvenation? Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human dermal fibroblast. *Ann Dermatol* 2011;23:424-431. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.4.424>.
- 78. Lacci KM, Dardik A.** Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med* 2010;83:1-9.
- 79. The American Society of Plastic Surgeons (ASPS).** Evidence-based clinical practice guideline : Chronic wounds of the lower extremity. Arlington Heights, IL: The American Society of Plastic Surgeons; 2007. Acceso 25 de marzo de 2020. Disponible en <http://www.plasticsurgery.org/Documents/medical-professionals/health-policy/evidence-practice/Evidence-based-Clinical-Practice-Guideline-Chronic-Wounds-of-the-Lower-Extremity.pdf>.

80. **Cervelli V, Gentile P, Grimaldi M.** Regenerative surgery: Use of fat grafting combined with platelet-rich plasma for chronic lower-extremity ulcers. *Aesthetic Plast Surg* 2009;33:340-345. <https://doi.org/10.1007/s00266-008-9302-z>.
81. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Platelet-rich plasma injections for knee osteoarthritis. London,UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Acceso 15 de abril de 2020. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg637/chapter/1-Recommendations>.
82. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Diabetic foot problems: prevention and management. NICE guideline [NG19]. London,UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2019. Acceso 10 de abril de 2020. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng19>.
83. **Marck RE, Gardien KL, Stekelenburg CM, Vehmeijer M, Baas D, Tuinebreijer WE, et al.** The application of platelet-rich plasma in the treatment of deep dermal burns: A randomized, double-blind, intra-patient controlled study. *Wound Repair Regen* 2016;24:712-720. <https://doi.org/10.1111/wrr.12443>.
84. **Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL.** Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 2011;39:266-271. <https://doi.org/10.1177/0363546510387517>.
85. **Salamanna F, Veronesi F, Maglio M, Della Bella E, Sartori M, Fini M.** New and emerging strategies in platelet-rich plasma application in musculoskeletal regenerative procedures: general overview on still open questions and outlook. *Biomed Res Int* 2015;2015:846045. <https://doi.org/10.1155/2015/846045>.