

# Actualización en plasma rico en plaquetas

## (Platelet rich plasma update)

Silvia E. Castro-Piedra,<sup>1</sup> Karla A. Arias-Varela<sup>2</sup>

### Resumen

El plasma rico en plaquetas es un producto derivado de la sangre, rico en péptidos y proteínas de señalización intercelular, así como citoquinas capaces de intervenir en cada una de las etapas de la regeneración de varios tejidos. Principalmente, se le han atribuido efectos antiinflamatorios en diferentes lesiones, así como otros efectos biológicos sobre las células y tejidos. A la fecha, no existe un protocolo estándar de producción o preparación, tampoco se ha descrito una dosis específica; la forma de aplicación es muy variable y depende de la condición por tratar. A pesar de ello, se han visto efectos positivos en campos como: odontología, ortopedia, dermatología, medicina reconstructiva, oftalmología, medicina deportiva, medicina vascular, entre otros. Su regulación es muy diversa a nivel internacional. Aunque hay expectativas con el tratamiento de plasma rico en plaquetas, no hay suficientes ensayos clínicos robustos que brinden un alto nivel de evidencia para validarlo como un tratamiento de rutina frente a determinada condición clínica. Además, no se pueden comparar fácilmente los resultados de diferentes investigaciones, por la variabilidad en el método de preparación y por la falta de homogeneidad en las lesiones tratadas, entre otros factores. Es por lo anterior que resulta necesario desarrollar más investigaciones serias que conlleven al establecimiento de un protocolo estandarizado, así como demostrar la efectividad de este nuevo tratamiento, de forma que se culmine con la implementación de nuevas terapias validadas y autorizadas para garantizar una mejoría real a los pacientes.

**Descriptor:** plasma rico en plaquetas, péptidos y proteínas de señalización intercelular, dermatología, regeneración, sistema músculo-esquelético.

### Abstract

Platelet-rich plasma is a blood-derived product, rich in peptides and intercellular signaling proteins and cytokines capable of intervening in each stage of the regeneration of various tissues. Mainly, it has been attributed anti-inflammatory effects in different lesions, as well as other biological effects on cells and tissues. To date, there is no standard production or preparation protocol, nor has a specific dose been described. The form of application is very variable and depends on the condition to be treated. Despite this, positive effects have been seen in different fields such as: dentistry, orthopedics, dermatology, reconstructive medicine, ophthalmology, sports medicine, vascular medicine among others. Its regulation is very diverse internationally. Although there is a lot of expectation with the treatment of platelet-rich plasma, there are not enough robust clinical trials that provide a high level of evidence to validate it as a routine treatment for a certain clinical condition. In addition, the results of different investigations cannot be easily compared due to the variability in the method of preparation and the lack of homogeneity in the treated lesions, among other factors. It is for this reason that it is necessary to develop more serious investigations that lead to the establishment of a standardized protocol, as well as to demonstrate the effectiveness of this new treatment and culminate with the implementation of new validated and authorized therapies to guarantee a real improvement to the patients.

**Keywords:** platelet-rich plasma, peptides and intercellular signaling proteins, dermatology, regeneration, musculoskeletal system.

**Fecha recibido:** 10 de junio 2019

**Fecha aprobado:** 19 de septiembre 2019

**Afiliación de los autores:** <sup>1</sup>Centro de Investigación en Biotecnología, Instituto Tecnológico de Costa Rica, ITCR. <sup>2</sup>Centro de Excelencia de Investigación de Terapias de Avanzada, CEITA.

**Abreviaturas:** factor de crecimiento epidérmico, EGF; factor de crecimiento, FC; plasma rico en plaquetas, PRP.

**Fuentes de apoyo:** CEITA-ICARO.

**Conflicto de intereses:** Castro-Piedra declara que no tiene conflicto de intereses. La autora Arias-Varela es médico especialista en dermatología, aplica PRP para fines médicos relacionados con el área de su especialidad y es subinvestigadora de proyectos de investigación clínica avalados, que utilizan el PRP para diversos fines. ✉scastro@tec.ac.cr

El plasma rico en plaquetas (PRP) es un hemoderivado con alto recuento de plaquetas, que puede ser producido a través de varias centrifugaciones sucesivas o aféresis.<sup>1,2</sup> La definición del PRP indica al menos  $2,5 \cdot 10^3$  plaquetas/ $\mu\text{L}$  suspendidas en plasma (de 2 a 7 veces el valor basal); menor concentración no tendrá efecto y más concentración no incrementará la respuesta biológica, o bien, podría tener efectos inhibitorios en la regeneración de heridas y disminuir la angiogénesis.<sup>3-5</sup>

Posteriormente, este concentrado plaquetario puede ser activado, con trombina, cloruro de calcio, gluconato de calcio, entre otros, para que las plaquetas liberen su contenido, una mezcla de péptidos y proteínas de señalización intercelular o factores de crecimiento (FC), citoquinas y otras moléculas con actividad biológica. Una vez activado, el PRP puede ser inyectado en su forma líquida, o bien, pasados 10 minutos se formará un hidrogel, el cual puede aplicarse directamente en el tejido dañado, o puede utilizarse en conjunto con células.<sup>6</sup>

Para realizar esta revisión, se buscó bibliografía científica relacionada con la biología básica del PRP, métodos de preparación, aplicaciones clínicas en el campo de la dermatología (úlceras venosas, alopecia y cosmética) y ortopedia, legislación vigente relacionada con su uso, contraindicaciones, efectos secundarios, efectos del PRP en la regeneración de heridas, estudios clínicos con PRP, mecanismos de acción del PRP y usos clínicos del PRP. La información se tomó de revistas indexadas y con un nivel de impacto importante, así como estudios clínicos inscritos en la página Clinicaltrial.com. Además, se incluyó algunos artículos científicos que contaban con más de 15 años de publicación, pero altamente citados en la actualidad, y se descartó datos de revistas no indexadas o que carecieran de análisis estadístico.

Los FC y citoquinas están almacenadas principalmente dentro de los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas,<sup>7</sup> y son las responsables de inducir diversas respuestas biológicas en la hemostasis y la regeneración. Entre los factores más importantes destacan: factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento fibroblástico (b-FGF),<sup>8</sup> subtipos del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB), factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento hepático (HGF). Adicionalmente, se han encontrado altos niveles de ácido ribonucleico pequeños (siARN, por sus siglas en inglés), así como ARNm dentro de su citoplasma, que codifican los factores mencionados.<sup>1,9</sup> Además de los péptidos y proteínas de señalización intercelular, el PRP contiene proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria, como la quimiocina, ligando 5 (CCL5), PDGF-BB, proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), receptor soluble de interleucina-6 (IL-6R), proteína-1 $\beta$  inflamatoria de macrófagos (MIP-1 $\beta$ ), inhibidor-2 de metaloproteinasas (TIMP2), entre otros.<sup>1</sup> También se ha reportado altos niveles del mediador lipídico lipoxina A<sub>4</sub>, potente inhibidor de la inflamación dependiente de leucocitos. Es por ello que el PRP es capaz de suprimir la liberación de citoquinas y controlar la inflamación con bastante evidencia científica.<sup>10,11</sup> (Cuadro 1)

Al ser un derivado del plasma, el PRP es muy variable en su contenido con respecto al perfil y concentración de los

diferentes factores. Esta diversidad se le atribuye al donante (variación intra-individuo) y su condición fisiopatológica; las técnicas de obtención, procesamiento y aplicación del PRP son sumamente variables. Adicionalmente, el PRP puede ser rico o pobre en leucocitos, o bien, contener mayor o menor número de plaquetas.<sup>1,21</sup> Hasta la fecha, no hay un protocolo estandarizado para la preparación de PRP, ya que discrepan en la inclusión de leucocitos y eritrocitos, velocidad y tiempo de centrifugación, método de activación, entre otros.<sup>22</sup> Esta situación incluso ha impactado en la nomenclatura del hemoderivado,<sup>3</sup> así como en la cantidad y diversidad de los factores de crecimiento que pueda contener este producto biológico, lo que incidirá directamente en los resultados.

### Clasificación y diversidad del plasma rico en plaquetas

Existen dos sistemas de clasificación para el PRP utilizado en los estudios clínicos. El primero, descrito por Dohan Ehrenfest y colaboradores (Cuadro 2), usa dos variables: presencia de glóbulos blancos y la arquitectura de fibrina. El segundo método de clasificación se conoce como PAW, descrito por DeLong y colaboradores (Cuadro 3), y se basa en: concentración de plaquetas: "P", método de activación (mecanismo por el cual los gránulos liberan sus contenidos): "A" y cantidad de leucocitos "W". Es importante recalcar que si la formulación es rica en fibrina, no implica que sea rica en plaquetas.

Recientemente, se realizó una nueva clasificación considerando aún más variables; toma en cuenta el método de preparación (M), el uso o la falta de un activador exógeno (A), la presencia o ausencia de eritrocitos (R), la velocidad de centrifugación (S), la concentración de plaquetas alcanzada con respecto a la concentración basal (P), la guía por imágenes para la correcta aplicación del PRP, cuando corresponda (I), la presencia o ausencia de leucocitos (L) y el uso de activación de luz (L); se le llama en conjunto: MARSPILL (Cuadro 4).

Queda en evidencia la gran diversidad de métodos de preparación (sistemas automatizados y manuales), composición final (concentración final de plaquetas, presencia o ausencia de leucocitos o eritrocitos, entre otros), las formas de activación (cloruro de calcio, gluconato de calcio, trombina), o bien, la forma de producto final (líquido, gel o membrana). Tal y como se ha mencionado, todas estas variables en conjunto, incidirán directamente sobre el tipo y cantidad de los factores de crecimiento liberados, lo que afectará los resultados obtenidos para cada una de las diferentes condiciones clínicas. Lo anterior sumado a la dosis, periodicidad y forma de administración del producto biológico, han generado una falta de consistencia en los resultados finales de una determinada patología. Además, se aplica en pacientes que no comparten los mismos criterios de inclusión y no existe uniformidad de las variables consideradas para medir el éxito del tratamiento. Estos factores dificultan el diseño, la ejecución y la comparación de los estudios clínicos.

### Aplicaciones del plasma rico en plaquetas

En la actualidad, los tratamientos con PRP son muy populares en todo el campo de la salud, se venden y aplican para un sinnúmero de condiciones, aunque no todas con evidencia y

<b>Cuadro 1. Principales moléculas contenidas en los gránulos <math>\alpha</math> de las plaquetas y su función en la regeneración tisular</b>	
<b>Molécula</b>	<b>Funciones</b>
PDGF	Estimula la síntesis de proteínas, induce la quimiotaxis, estimula producción de IGF-1, y factores proangiogénicos. <sup>2</sup>
VEGF	Mayor inductor de la angiogénesis <sup>12</sup>
FGF	Estimula la reepitelización, angiogénesis, formación del tejido de granulación, acelera la regeneración. <sup>8</sup>
HGF	Regula el ciclo celular, estimula la reparación epitelial, la formación de tejido de granulación y angiogénico. <sup>13</sup>
IGF-1	Estimula la proliferación y diferenciación celular y síntesis de colágeno. <sup>6</sup>
EGF	Estimula el crecimiento, migración y diferenciación de queratinocitos. <sup>14</sup>
TGF- $\beta$	Factor más importante en la regeneración, induce la quimiotaxis, promueve la diferenciación de fibroblastos, formación de la MEC, contracción de la herida, aumenta proliferación de células epiteliales. <sup>6, 9</sup>
PF4	Estimula la inflamación, interviene en la hemostasis. <sup>15, 16</sup>
PDAF, PDEGF y ECGF	Promueven la angiogénesis. <sup>17, 18, 19</sup>
IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$	Proinflamatorios / Antiinflamatorios. <sup>6</sup>
Fibrinógeno, vitronectina, fibronectina, Factor von Willebran y trombospondina	Participan en la formación del trombo, estimulan la adhesión de células y promueven la mitosis. <sup>15, 20</sup>
Abreviaturas: factor de crecimiento derivado de plaquetas, PDGF; factor de crecimiento vascular endotelial, VEGF; factor de crecimiento de fibroblastos, FGF; matriz extracelular, MEC; factor de plaquetas 4, PF4; factor angiogénico derivado de plaquetas, PDAF; factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, PDEGF; factor de crecimiento de células epiteliales derivado de plaquetas, ECGF; interleucina, IL; factor de necrosis tumoral, TNF.	

respaldo científico, lo cual puede resultar en falsas expectativas o en la generación de efectos adversos, gracias a una mala técnica.

Su regulación es también muy diversa en diferentes países. En los Estados Unidos no requiere autorización de la FDA, ya que se considera un procedimiento médico y, por lo tanto, no es sujeto de su regulación; lo que sí requiere autorización son los dispositivos automatizados para la obtención de este producto. Por otro lado, en la Unión Europea, a través del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo, se establecen las normas de calidad y seguridad para la recolección, control, procesamiento, preservación y distribución de sangre humana y sus componentes, pero a pesar de ello, cada estado tiene autoridad para regular independientemente el

uso clínico del PRP. España, es el único país que lo regula como medicamento, por lo que su aplicación tiene que ser autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.<sup>26</sup> En nuestro país, el PRP está regulado por el Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos de Costa Rica (CMQCCR); se acordó que todo lo referente a la preparación de este hemoderivado, es un acto microbiológico, y que por lo tanto, debe ser realizado en un laboratorio clínico debidamente registrado ante este Colegio y con su permiso sanitario de funcionamiento al día. El acto médico como tal es la aplicación de este plasma al paciente, situación que queda bajo el criterio y responsabilidad exclusivos del profesional en medicina u odontología, según el caso. Esto abre un portillo para que se aplique de forma poco objetiva y sin respaldo científico, en diversas especialidades médicas.

<b>Cuadro 2. Clasificación del PRP basada en la presencia de leucocitos y fibrina<sup>23</sup></b>		
<b>Clasificación</b>	<b>Presencia de leucocitos</b>	<b>Arquitectura de fibrina</b>
PRP Puro (P-PRP)	No	Baja densidad
Plasma rico en plaquetas y en leucocitos (L-PRP)	Sí	Baja densidad
Fibrina rica en plaquetas pura (P-PRF)	No	Alta densidad
Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (L-PRF)	Sí	Alta densidad

Cuadro 3. Clasificación del PRP basada en "PAW" <sup>24</sup>		
Elemento de clasificación	Representación	Rango
Concentración de plaquetas	P1	≤ nivel basal (150000-350000 plaq/μL)
	P2	Nivel basal ≤ 750 000 plaq./μL
	P3	750 000 – 1 250 000 plaq./μL
	P4	> 1 250 000 plaq./μL
Activación	X	Activador exógeno
Concentración de leucocitos	A	Leucocitos ≥ nivel basal
	B	Leucocitos ≤ nivel basal
	α	Neutrófilos ≥ nivel basal
	β	Neutrófilos ≤ nivel basal

A pesar de la gran heterogeneidad existente con respecto a los métodos de preparación, el PRP se ha venido aplicando en los últimos años en una gran cantidad de problemas regenerativos y en algunos casos, con buenos resultados clínicos. Hay mucha expectativa debido a la capacidad de este producto de promover los mecanismos de reparación endógenos, impulsados sobre todo por acción paracrina.<sup>7</sup> La capacidad antiinflamatoria del PRP es la más científicamente validada, pero, se ha encontrado otros efectos biológicos. Algunos grupos han relacionado el PRP con la inducción de angiogénesis, la remodelación de la matriz extracelular (MEC) y el reclutamiento de células mononucleadas que participan en el cierre de las heridas. Sin embargo, los mecanismos de acción aún no están del todo claros. Por estas razones, ha sido extensamente utilizado para diversas aplicaciones clínicas, por ejemplo: úlceras de piel,<sup>27</sup> quemaduras,<sup>28</sup> alopecia,<sup>29,30</sup> lesiones músculo - esqueléticas,<sup>31</sup> daños óseos,<sup>22,26,32</sup> fines estéticos,<sup>33,34</sup> entre otros. En ocasiones, se pretende que este tipo de terapias

sustituyan las convencionales, pero en otros casos se utiliza como tratamiento coadyuvante.<sup>35</sup>

Estudios *in vitro* han demostrado que el PRP secreta citoquinas que intervienen en el proceso de regeneración a través de la inducción de neovascularización, proliferación de fibroblastos, miocitos, condrocitos, así como inmunomoduladoras y regenerativa. Esta es la base biológica para proponer al PRP como un tratamiento a lesiones agudas y crónicas.<sup>15, 18, 20, 36</sup>

Cuando el contenido de las plaquetas es liberado, las moléculas efectoras controlan la inflamación, modifican el fenotipo de los macrófagos hacia uno que promueva la regeneración, atraen fibroblastos e incrementan su proliferación, al igual que los queratinocitos, y aumentan la vascularización, por lo que todo en conjunto acelera la reepitelización en heridas crónicas.<sup>37</sup>

De acuerdo con sus aplicaciones, existen tres formulaciones terapéuticas básicas: en presentación líquida, usado como gotas, principalmente utilizado a nivel oftalmológico, cirugías, superficies de implantes dentales; en forma gelificada, usado para lesiones en piel, o bien, en forma de una membrana, es decir, con más cuerpo y densidad, apropiada para tratar lesiones de tejidos blandos y sellar heridas quirúrgicas.<sup>2</sup> También, con base en análisis de casos, estudios clínicos y ensayos piloto, se puede decir que el PRP es un tratamiento seguro, eficaz y económico, si se utiliza como terapia antiinflamatoria y como complemento a terapias convencionales; su producción no requiere un equipo complejo, ni es técnicamente laborioso.<sup>7</sup>

#### Aplicaciones del plasma rico en plaquetas en úlceras venosas

La úlcera causada por insuficiencia venosa tiene una alta incidencia en la población y representa un problema importante de salud pública a nivel mundial. De todos los tipos de úlceras, estas representan cerca de un 80%.<sup>36</sup> Por ejemplo, en los Estados Unidos existen alrededor de 1,3 – 3 millones de pacientes con esta patología.<sup>38</sup> En nuestro país, algunos de los centros médicos que cuentan con clínicas de úlceras junto con otras

Cuadro 4. Clasificación "MARSPILL" del PRP <sup>25</sup>		
Letra	Representación	Tipo
M	Método	Manual (H), automático (M)
A	Activación	Activado (A+), no activado (A-)
R	Eritrocitos	Rico (RBC-R), pobre (RBC-P)
S	Centrifugación (spin)	Uno (Sp1), dos (Sp2)
P	Número de plaquetas	PL 2-3, PL 4-6, PL 6-8, PL 8-10
I	Guía por imágenes	Guiado (G+), no guiado (G-)
L	Concentración de leucocitos	Rico (Lc-R), pobre (Lc-P)
L	Activación de luz	Activado (A+), no activado (A-)

clínicas, atienden en promedio 300 - 400 pacientes por mes. En ocasiones, esta condición es difícil de tratar y pueden surgir complicaciones derivadas que representen riesgos adicionales e incidan en la calidad de vida del paciente. En estos casos, las opciones terapéuticas pueden verse limitadas, ya que no proveen todos los factores necesarios para volver a estimular el crecimiento de la piel.<sup>9, 39,40,41</sup>

Cuando hay una úlcera venosa, los mecanismos de reparación endógenos están deteriorados y predomina un estado inflamatorio constante debido a un desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias / antiinflamatorias, baja concentración de factores de crecimiento que inducen a la

formación de una MEC deficiente, alteración de la síntesis de colágeno, exceso de especies reactivas de oxígeno, exceso en la secreción de enzimas proteolíticas y poca irrigación sanguínea e hipoxia. Sumado a esto, puede estar invadida por microorganismos patógenos. Todo lo anterior resulta en el deterioro del tejido y una franca dificultad para la sobrevivencia de las nuevas células.<sup>36</sup>

Una de las primeras aplicaciones de PRP en úlceras en piel, data de los años 80.<sup>42</sup> A partir de ahí, en la década de los 90, cuando toma un poco más de fuerza, se experimenta con diferentes técnicas de preparación y aplicación, obteniéndose en algunos casos, el cierre de la herida y la disminución del dolor.<sup>6</sup>

**Cuadro 5. Estudios de aplicación de PRP en úlceras venosas (UV)**

Tipo de estudio	Dosis	Vía de administración	Resultados
Prospectivo, controlado (vs. tratamiento convencional), fase II, N = 23	Una aplicación de PRP	Intralesional	Disminución significativa de la herida en ambos grupos ( $p < 0,001$ ); no hubo diferencia significativa entre los grupos de estudio. <sup>44</sup>
Multicéntrico, aleatorizado, controlado (vs. tratamiento convencional) Fase I/II, N = 5	Una dosis semanal de PRP, por 9 semanas	Directamente en la herida	Se reportó un incremento en la calidad de vida en pacientes tratados con PRP, pero no hubo diferencias significativas con respecto al cierre de la herida entre ambos grupos ( $p = 0,21$ ). Un paciente del grupo experimental y otro del grupo control se infectaron, pero resolvieron en una semana. <sup>45</sup>
Piloto, N = 5 (pacientes con SIDA, con heridas sin indicios de mejoría durante 3 meses)	Una aplicación de L-PRP	Directamente en la herida	El 60 % de los pacientes cicatrizaron en su totalidad con el tratamiento de PRP. Hubo incremento en la formación de vasos sanguíneos de forma significativa ( $p = 0,001$ ). Además, se notó una disminución generalizada de la carga microbiana en las heridas tratadas con PRP. <sup>46</sup>
Piloto, aleatorizado, controlado (vs. apósito hidrocoloide) y prospectivo, N = 9	Gel de PRP	Directamente en la herida	Ambos tratamientos redujeron de forma significativa el tamaño de la herida ( $p < 0,01$ ), pero el tratamiento convencional fue superior ( $p < 0,01$ ). Se observó colonización bacteriana en ambos grupos. <sup>47</sup>
Prospectivo, no controlado, se seleccionaron pacientes que no respondían al tratamiento, N = 11	Una dosis semanal de PRP, por 4 semanas	Subcutánea, perilesional y tópica	A la semana 8 del primer tratamiento, se reportó que el 45 % de las heridas cerró totalmente, las restantes cerraron en un 60 %. Disminución del dolor de forma significativa ( $p < 0,05$ ) en comparación con el tratamiento previo; incremento significativo ( $p < 0,05$ ) en el estado de ánimo y en la calidad de vida. <sup>48</sup>
Prospectivo, no controlado, se seleccionaron pacientes que no respondían al tratamiento, N = 26	Una dosis de PRP	Intralesional	Disminución de la carga microbiana en el 52 % de los pacientes sin el uso de antibióticos, después de 7 días de la aplicación de PRP. Cierre total de la herida después de 7 semanas en 10 pacientes. Solo se presentaron dos pacientes con recurrencia. <sup>49</sup>
Prospectivo, no controlado, se seleccionaron pacientes que no respondían al tratamiento, N = 17	Una dosis semanal de PRP, por 6 semanas	Intralesional	El cierre total de la herida se alcanzó en el 76 % de los casos, en una media de 5,1 semanas. Se reportó una disminución del dolor por parte de los pacientes. <sup>50</sup>
Prospectivo, controlado (vs. tratamiento convencional), N = 40	Una dosis de PRP semanal, por 6 semanas	Directamente en la herida	La terapia con PRP fue significativamente superior a la convencional ( $p = 0,0001$ ). Disminución del dolor y efecto antibacteriano. <sup>51</sup>
Retrospectivo, no controlado, N = 24	Una aplicación de PRP	Tópica y subcutánea perilesional	Se obtuvo una reducción de la herida superior al 90 % en el 71 % de los pacientes; una reducción del 80 - 90 %, en el 13 % de los pacientes. Se reportó una disminución del dolor, así como exudados. El cierre de úlcera se obtuvo en un promedio de 8,2 semanas. <sup>52</sup>
Prospectivo, multicéntrico, no controlado, úlceras de diferentes etiologías, N = 65	Una o dos veces a la semana, dependiendo de la herida y el criterio médico		El 97 % de las heridas mejoró en algún grado; el 84 % de las heridas logró una reducción del área del 51 %. <sup>53</sup>

Abreviaturas: N: número de pacientes; SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; L-PRP: plasma rico en plaquetas y en leucocitos

Cuando se aplica PRP activado a la zona de la úlcera, la primera respuesta es la disminución de la inflamación,<sup>43</sup> condición que predomina en la herida. Esto obedece a la liberación de las citoquinas antiinflamatorias, así como otras moléculas inmunomoduladoras. Adicionalmente, el PRP también juega un rol importante en los mecanismos de defensa del huésped, por su capacidad de liberar proteínas quimioatrayentes de macrófagos a la zona de la herida para la eliminación de detritus. Además, los leucocitos que puedan estar dentro este coctel del PRP (dependiendo del método de preparación), sintetizan interleuquinas como parte de la respuesta inmune no específica, y de este modo ejercen actividad antibacterial contra *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans* y *C. neoformans*,<sup>15</sup> todo con el fin de limpiar la zona de la herida para darle paso a los siguientes eventos de la regeneración de heridas.

Un aspecto fundamental demostrado en reportes de caso, es que la aplicación del PRP reduce considerablemente el dolor. La primera respuesta ante una lesión es la inflamación, acompañada de dolor neuropático, debido a la hiperexcitabilidad de las neuronas nociceptivas. Una vez suprimida la inflamación, disminuye el estímulo a los nociceptores y con ello, el decremento del dolor.<sup>43</sup> Esto incide enormemente en el estado de ánimo y en la calidad de vida del paciente.

Durante la regeneración, después de la fase inflamatoria, inicia la angiogénesis, como un proceso que regula la activación, proliferación y migración de las células endoteliales para la creación de nuevos capilares, a partir de la red vascular existente en la zona alrededor de la herida.<sup>6, 15</sup> Al contar con vasos capilares sanos, las células pueden captar el oxígeno y nutrientes necesarios para sobrevivir en sus primeras etapas. Además, el ambiente proapoptótico de la úlcera, se ve mitigado por la gran cantidad de FC de las plaquetas que estimulan la proliferación celular, sacando de este estado senescente a las células perilesionales, y permitiendo su migración a la herida para dar inicio a la fase de remodelación del tejido<sup>6</sup>. Durante esta, inicia la síntesis de la MEC de forma organizada,

regulada principalmente por TGF-β. Para algunos autores, el PRP representa ese director de orquesta que no solo hace un ambiente agradable, sino que también organiza el trabajo.

En este momento existen 6 ensayos clínicos registrados (ClinicalTrial.gov), en los cuales se está validando el uso del PRP para úlceras venosas específicamente, y en algunos casos se han realizado publicaciones al respecto. Para mostrar de forma más concreta el estado actual de la aplicación del PRP en úlceras venosas, se presenta el Cuadro 5.

En ninguno de los casos anteriores se reportaron efectos adversos, y a pesar de que en los casos revisados se consiguieron mejorías en la condición con el tratamiento de PRP, la mayoría era muy similar a los resultados generados por los tratamientos convencionales, sin embargo, la forma de preparación del PRP, así como el perfil de los pacientes variaba ampliamente, lo que puede explicar la diversidad de los resultados. De forma general, todos concluían que, a pesar de obtener buenos resultados, era necesario realizar estudios clínicos controlados, aleatorizados, con un número mayor de casos, para obtener un nivel de evidencia que garantice su efectividad y así poder incluir el uso del PRP dentro del manejo convencional de úlceras, preparado bajo condiciones estandarizadas.

**Aplicaciones del plasma rico en plaquetas en alopecia areata**

La alopecia areata (AA) es una enfermedad que produce la pérdida de pelo, con gran impacto psicosocial. Es causada por una reacción del sistema inmune en contra los folículos pilosos, la cual se traduce en una pérdida repentina de cabello, en una distribución en parches. Se caracteriza por un infiltrado inflamatorio excesivo, causado por una variedad de citoquinas que inducen esta respuesta.<sup>54</sup> Puede afectar tanto a hombres como a mujeres y es de causa multifactorial. Aunque no tiene consecuencias graves para la salud, las personas que la padecen pueden tener repercusiones psicológicas.<sup>55</sup>

Investigaciones de la última década con seres humanos que utilizan el PRP como tratamiento para la pérdida de cabello, han mostrado resultados positivos. El fundamento se basa en que una población de células del folículo piloso que se encuentra específicamente en el promontorio,<sup>56</sup> cuenta con muchos de los receptores de los factores de crecimiento que liberan las plaquetas, estimulando así la proliferación celular y, por ende, el ciclo del crecimiento del cabello (Cuadro 6).<sup>5</sup>

A pesar de que ya se ha estado utilizando el PRP como terapia en las clínicas para tratar distintos tipos de alopecia, este tratamiento aún sigue estando catalogado como “uso fuera de etiqueta” (“off-label use”), y los reportes son principalmente casos aislados o ensayos piloto. Se encuentran registrados 16 ensayos clínicos que aplican PRP para alopecia, de los cuales únicamente se nombra un estudio para AA; el resto se aplica en alopecia androgénica.<sup>57</sup>

A pesar de ello, hay evidencia científica que indica que puede ser un tratamiento muy beneficioso. El reto que se presenta es el mismo que para el caso de úlceras venosas: existe variabilidad

**Cuadro 6. Factores de crecimiento derivados de plaquetas, relacionados con el ciclo del crecimiento del cabello<sup>5</sup>**

Factor	Función
TGF-β	Desarrolla la placoda y la arquitectura folicular, induce la fase anágena e induce angiogénesis.
FGF	Induce la formación del folículo piloso, estimula la fase anágena y telógena a través de la vía β-catenina.
VEGF	Promueve angiogénesis, estimula la fase anágena.
PDGF	Incrementa la proliferación celular, estimula el desarrollo de la papila dérmica.
IGF-1	Regula la proliferación y la migración celular, previene la fase catágena.
EGF	Promueve la proliferación celular.

en el proceso, lo que nuevamente dificulta la comparación de los resultados obtenidos. De la misma manera, hay reportes en los cuales se utiliza el PRP mezclado con coadyuvantes, por ejemplo, con ácido hialurónico (AH), o bien, triamcinolona acetato (TrA). Sumado a lo anterior, no hay consenso sobre método de activación: si es mejor hacerlo de forma exógena o por el contrario, si es más efectivo realizarlo de forma endógena (activación del PRP llevada a cabo por el mismo huésped una vez inyectado), o bien, cuál de los activadores exógenos es el mejor.<sup>55,58</sup> A parte de las variadas técnicas de aplicación del PRP, no hay un criterio establecido para las dosis a utilizar para una misma condición médica.<sup>59</sup> A continuación, se presenta un cuadro que compara el tratamiento aplicado y los resultados obtenidos (Cuadro 7).

De los estudios reportados en la bibliografía, aunque la mayoría se ha enfocado en el tratamiento de la alopecia androgénica (AGA), la satisfacción manifestada por el paciente con AA postratamiento, es mayoritariamente buena. Sin embargo, a la fecha solo se ha realizado un estudio de forma robusta de aplicación de PRP en AA, lo que demuestra la necesidad de realizar y replicar más investigaciones que utilicen un protocolo estandarizado y así obtener resultados concluyentes.

En estos casos, se han reportado algunos efectos secundarios como: eritema, edema, dolor de cabeza, mareos, dolor leve, sensibilidad en el cuero cabelludo, y solo en una ocasión, fenómeno isomórfico de Koebner. No se ha reportado

infecciones, foliculitis, paniculitis, hematomas o formación de seroma luego del tratamiento con PRP.<sup>5,63</sup>

### Aplicación del plasma rico en plaquetas en el sistema musculoesquelético

Hay bastante evidencia clínica de la efectividad del PRP en osteoartritis (OA) de rodilla, en donde en una revisión realizada por Cook y Smith, se indicó que este tratamiento es bastante seguro y efectivo, principalmente en etapas tempranas de OA.<sup>64</sup> Por otro lado, en un estudio clínico y aleatorizado llevado a cabo por Ahmand y col., se comparó el efecto de PRP y AH, aplicado de forma intraarticular, encontrándose diferencias significativas en los pacientes tratados con PRP; se reportó una disminución del dolor ( $p=0,042$ ) y un mejor estado funcional ( $p=0,009$ ).<sup>65</sup>

En otro estudio realizado por Paknejad y colaboradores, en un modelo de conejos, colocaron PRP en conjunto con hueso mineral bovino desproteínizado para utilizarlo como un injerto. Observaron que la adición de PRP incrementó significativamente la formación y reparación del hueso ( $p<0,05$ ).<sup>66</sup> Sumado a esto, existen muchos estudios que indican parte de los mecanismos de como el PRP actúa en la proliferación, migración y mineralización ósea de los osteoblastos.<sup>67</sup>

En una investigación con implantes dentales, se evidenció que el PRP aceleraba la regeneración de hueso e incrementaba

**Cuadro 7. Diversos estudios de aplicación de PRP en alopecia areata (AA)**

Tipo de estudio	Dosis	Vía de administración	Resultados
Aleatorizado, doble ciego, controlado (vs. TrA), N = 45	Una aplicación de PRP cada 30 días, 3 meses	Intralesional	El PRP incrementó significativamente el crecimiento del pelo en comparación con los otros tratamientos ( $p<0,001$ ). El 96 % de los pacientes tratados con PRP logró crecimiento del pelo pigmentado vs. el 25 % tratado con TrA * $p<0,01$ . El 31 % tratado con PRP tuvo recaída en comparación con el 71 % tratado con TrA. <sup>60</sup>
Aleatorizado, controlado (vs. Minoxidil al 5 % y vs. placebo), N = 90	Una aplicación de PRP cada 30 días, 3 meses	Intralesional	El tratamiento con PRP indujo un crecimiento más rápido del cabello y menos distrófico que los demás tratamientos ( $p<0,05$ ). El PRP resultó más efectivo en casos de alopecia en parches (70 % resultados positivos), en comparación con alopecia universal (30 % resultados positivos), pero no fue efectivo en alopecia total. El PRP carece de efectos secundarios, contrario al Minoxidil. <sup>54</sup>
Reporte de caso, AA ofiasis resistente a esteroides y Minoxidil	Una aplicación de PRP, activación endógena	Intralesional	Aparición del crecimiento del pelo un mes después del tratamiento. Al tercer mes postratamiento, el crecimiento del cabello fue sumamente notorio (2,8 cm). <sup>61</sup>
Prospectivo, no aleatorizado, no controlado, N = 20	6 aplicaciones de PRP, una cada 4 semanas	Intralesional	De los 20 pacientes solo uno tuvo recaída, los demás toleraron el procedimiento sin ningún efecto secundario. <sup>62</sup>
N = 25, solo 8 participantes concluyeron el estudio	Una aplicación de PRP cada 45-60 días, tres dosis	Intralesional	La mayoría abandonó el estudio porque presentó dolor durante la aplicación y no notó una mejoría al cuarto mes. 6 pacientes reportaron incremento del crecimiento del cabello a los 8 meses. Al año, ningún paciente mostró regeneración del cabello. <sup>63</sup>

Abreviaturas: Triamcinolona acetato, TrA

la osteointegración implante dental de titanio al hueso en un 84,7 %.<sup>68</sup>

Además de lo anterior, en el caso del tratamiento de lesiones de musculares existen varios ensayos clínicos en donde se aplica PRP autólogo en lesiones de atletas profesionales, encontrándose recuperación de la función muscular completa en un periodo de 30 días posterior a la primera aplicación de PRP, así como una disminución importante del dolor.<sup>69</sup> En otro estudio aleatorizado y ciego, 28 pacientes con lesiones isquiotibiales fueron tratados con PRP pobre en leucocitos (LP-PRP por sus siglas en inglés) y un programa de rehabilitación convencional, mientras que el grupo control se trató con rehabilitación únicamente. El grupo tratado con PRP se recuperó significativamente más rápido ( $p = 0,02$ ) que el grupo control, la disminución del dolor también fue significativa ( $p = 0,007$ ); el estudio cuenta con un nivel de evidencia 2.<sup>70</sup>

### Aplicaciones del plasma rico en plaquetas en la medicina estética

La aplicación de PRP ha demostrado que es una terapia versátil, gracias al contenido de las citoquinas y los factores de crecimiento liberados de los gránulos  $\alpha$  de las plaquetas y su capacidad de actuar como reguladores del ciclo celular, promover hemostasis, inmunidad innata, angiogénesis y la regeneración en varios tejidos.<sup>67</sup> Lo anterior también ha sido aprovechado para fines cosméticos, en donde se ha mostrado resultados positivos para tratar arrugas, rejuvenecimiento facial, aumentar la elasticidad de la piel, en el tratamiento contra estrías, algunos tipos de cicatrices y vitiligo.<sup>71</sup> Aunque los mecanismos de acción precisos aún no están completamente dilucidados, cada vez son más las posibilidades de uso, siempre y cuando se respalde con un alto nivel de evidencia científica.<sup>72</sup>

### Recomendaciones relacionadas con la producción de plasma rico en plaquetas

Por su naturaleza, las terapias de PRP conllevan un riesgo, si su producción y aplicación no es la adecuada por personal poco capacitado. A nivel nacional, el PRP debe ser producido en un laboratorio clínico, en ambiente controlado, bajo manuales operativos estándares, cumpliendo con las Normas de Correctas Prácticas de Laboratorio, y con la regencia de un microbiólogo inscrito. Además, el laboratorio debe contar con personal entrenado. Según lo estipula la ley vigente para Costa Rica, el laboratorio clínico que ofrece el servicio de producción de esta terapia, debe contar con permiso adicional exclusivo del Colegio de Microbiólogos y Químicos de Costa Rica.

Técnicamente, al ser un producto autólogo, con poca manipulación, es seguro, y el riesgo de adquirir una enfermedad infectocontagiosa es bastante bajo. Sin embargo, este incrementa cuando se utiliza trombina bovina como activador, ya que se asocia con la generación de coagulopatías mortales, debido al desarrollo de anticuerpos contra el factor V y XI.<sup>6</sup> Por lo tanto, esta forma de activación de las plaquetas está desapareciendo.

Es importante considerar que existen contraindicaciones de este tratamiento, como la presencia de tumor en el paciente o enfermedad metastásica, ya que el PRP se ha relacionado con la inducción de la proliferación celular. Tampoco se recomienda aplicarlo sobre tejidos con infecciones activas, ni en casos de bajo conteo de plaquetas o bajos niveles de hemoglobina, ni durante el embarazo y la lactancia.<sup>73</sup>

### Posibles efectos secundarios

Los efectos secundarios reportados son pocos; se mencionan: dolor, edema e inflamación, formación de una pequeña cicatriz, calcificación en el sitio de inyección e incluso, puede haber un efecto inflamatorio temporal, debido a la estimulación del sistema inmune, pero estos síntomas se asocian a la técnica de aplicación y no al producto como tal.<sup>73</sup>

Existen algunas hipótesis de que, si se generan las condiciones idóneas, podría desarrollarse procesos de: carcinogénesis, metástasis, osificaciones heterotópicas y fibrosis,<sup>6</sup> sin embargo, no hay ningún reporte a la fecha. Molecularmente, esto es poco probable, ya que en condiciones normales, los péptidos y proteínas de señalización intercelular no son mutagénicos y actúan de manera natural bajo la regulación génica y los mecanismos de retrocontrol.

### Consideraciones finales

A pesar de los resultados prometedores que hay hasta el momento en el campo de la dermatología y la ortopedia, la variabilidad del PRP intrínseca y extrínseca, representa un obstáculo para comparar diferentes estudios y, en última instancia, obtener conclusiones sobre la eficacia de PRP. Además, se debe indicar siempre el protocolo de producción o el protocolo de aplicación que se está analizando, ya que no hacerlo es un indicador del pobre conocimiento acerca del tema. No existen ensayos clínicos controlados aleatorizados que validen cada una de las indicaciones clínicas para las cuales se ofrecen en el mercado, lo cual refleja una clara oportunidad para el ecosistema local de crear investigaciones clínicas que arrojen un alto nivel de evidencia, y con esto brindar a muchos pacientes, la alternativa de tratamiento que les garantice una mejoría real en su condición médica.

---

## Referencias

---

1. Lang S, Loibl M y Herrmann M. Platelet-Rich Plasma in Tissue Engineering: Hype and Hope. *Eur Surg Res.* 2018. 59: 265-275.
2. Chácharo D, Rubio M, Damiá E, Carrillo J, Cuervo B y Peláez P. Platelet Rich Plasma: New Insights for Cutaneous Wound Healing Management. *J Funct Biomater.* 2018. 9: 1-20.
3. Marx R. Platelet rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP. *Implant Dent.* 2001. 10: 225-228.
4. Magalon J, Chateau A, Bertrand B, Louis M, Silvestre A, Giraudo L *et al.* DEPA classification: a proposal for standardizing PRP use and a retrospective application of available devices. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2016. 2: 1-5.
5. Badran K y Sand J. Platelet-Rich Plasma for Hair Loss Review of Methods and Results. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2018. 26: 469-485.

6. Escamilla M. Tesis doctoral: Eficacia y seguridad del plasma rico en plaquetas en pacientes con úlceras de etiología venosa. Universidad de Sevilla. 2016.
7. Etulain J, Mena H, Meiss R, Frechtel G, Gutt S, Negrotto S *et al*. An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties. *Sci Rep*. 2018. 8: 1-15.
8. Xie J, Bian H, Qi S, Xu Y, Tang J, Li J *et al*. Effects of basic fibroblast growth factor on the expression of extracellular matrix and matrix metalloproteinase-1 in wound healing. *Clin Exp Dermatol*. 2008. 33: 176-182.
9. Hoseinpour F, Salavati S, Farsinejad A, Fatemi A y Mirzaee R. Platelet Rich in Growth Factors (PRGF): A Suitable Replacement for Fetal Bovine Serum (FBS) in Mesenchymal Stem Cell Culture. *RMM*. 2017. 5: 12-22.
10. El-Sharkawy H, Kantarci A, Deady J, Hasturk H, Liu H, Alshahat M *et al*. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties. *J Periodontol*. 2007. 78: 661-669.
11. Zhang J, Middleton K, Fu F, Im H y Wang J. HGF Mediates the Anti-inflammatory Effects of PRP on Injured Tendons. *PLoS ONE*. 2013. 8: 1-12.
12. Etulain J, Mena H, Negrotto S y Schattner M. Stimulation of PAR-1 or PAR-4 promotes similar pattern of VEGF and endostatin release and pro-angiogenic responses mediated by human platelets. *Platelets*. 2015. 26: 799-804.
13. Dally J, Khan J, Voisey A, Charalambous C, John H, Woods H, *et al*. Hepatocyte Growth Factor Mediates Enhanced Wound Healing Responses and Resistance to Transforming Growth Factor- $\beta$ 1-Driven Myofibroblast Differentiation in Oral Mucosal Fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2017. 18: 1-15.
14. Eppley B, Wooden J y Higgins J. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing. *Plast Reconstr Surg*. 2004. 114: 1502-1508.
15. Lacci K y Dardik A. Platelet-Rich-Plasma: Support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010. 83: 1-9.
16. Kowalska A, Rauova L y Poncz M. Role of the platelet chemokine platelet factor 4 (PF4) in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 2010. 125: 292-296.
17. Van Del Doler J, Mooren, Vloon A, Stoeltinga P y Jasen J. Platelet-Rich Plasma: Quantification of Growth Factor Levels and the Effect on Growth and Differentiation of Rat Bone Marrow Cells. *Tissue Eng*. 2006. 12: 3067-3073.
18. Ishikawa F, Miyazono K, Hellman U, Drexler H, Wernstedt C, Hagiwara K, *et al*. Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. *Nature*. 1989. 338: 557-562.
19. Santhosh K y Krishnan L. Endothelial cell growth factor (ECGF) enmeshed with fibrin matrix enhances proliferation of EC *in vitro*. *Biomaterials*. 2001. 22: 2769-2776.
20. Rodríguez J, Palomar M y Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Ciruj Oral y Maxilofac*. 2012. 34:8-17.
21. Dhurat R y Sukesh M. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014. 7:189-197.
22. Chahla J, Cinque M, Piuze N, Mannava S, Geeslin A, Murray I, *et al*. A Call for Standardization in Platelet-Rich Plasma Preparation Protocols and Composition Reporting: A Systematic Review of the Clinical Orthopaedic Literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2017. 99:1769-1779.
23. Ehrenfest D, Rasmussen L y Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009. 27:158-167.
24. DeLong J, Russell R y Mazzocca A. Platelet-rich plasma: the PAW classification system. *Arthroscopy*. 2012. 28:998-1009.
25. Lana S, Cares S, Purita J, Tambeeli C, Silva G, Paulus C, *et al*. Leukocyte-rich PRP versus leukocyte-poor PRP - The role of monocyte/macrophage function in the healing cascade. *J Clin Orthop Trauma*. 2019. doi.org/10.1016/j.jcot.2019.05.008.
26. Anitua E, Prado R y Orive G. Closing regulatory gaps: New ground rules for platelet-rich plasma. *Trends Biotech*. 2015.33:492-495.
27. Villela D y Santos V. Evidence on the use of platelet-rich plasma for diabetic ulcer: A systematic review. *Growth Factors*. 2010.28:111-116.
28. Marck R, Gardien K, Stekelenburg C, Vehmeijer M, Baas D, Tuinebreijer W, *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.
29. Nagaratna C, Asha G, Leelavthy B y Revathi T. Safety and efficacy of microneedling with autologous platelet rich plasma in chronic and stable alopecia areata. *JPAD*. 2018.28:59-63.
30. Giordano S, Romeo M, di Summa P, Salval A y Lankinen P. A Meta-analysis on Evidence of Platelet-rich Plasma for Androgenetic Alopecia. *Int J Trichology*. 2018. 10: 1-10.
31. Bubnov R, Yevseenko V e Seminiv I. Ultrasound guided injections of platelets rich plasma for muscle injury in professional athletes. *Comparative study. Med Ultrason*. 2013.15:101-105.
32. Han Y, Huang H, Pan J, Lin J, Zeng L, Liang G, *et al*. Comparison of platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injections in patients with knee osteoarthritis: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97:1-4.
33. Lei X, Xu P y Cheng B. Problems and Solutions for Platelet-Rich Plasma in Facial Rejuvenation: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2018. 16: 1-13.
34. Kang R, Lee M, Seth R y Keller G. Platelet-Rich Plasma in Cosmetic Surgery. *Int J Otorhinolaryngol Clin*. 2013. 5: 24-28.
35. Mideksa B, Martens A, Broeckx S, Meyer E, Chiers K, Duchateau L, *et al*. Regenerative Skin Wound Healing in Mammals: State-of-the-Art on Growth Factor and Stem Cell Based Treatments. *Cell Physiol Biochem*. 2015. 36:1-23.
36. Tavizon O y Romero A. Algunos aspectos clínico-patológicos de la úlcera de pierna. *Dermatología Rev Mex*. 2009. 52:80-91.
37. Lacci K y Dardik A. Platelet-Rich Plasma: Support for Its Use in Wound Healing. *Yale J Biol Med*. 2010. 83:1-9.
38. Comella K y Ikudayisi D. Injection of Stromal Vascular Fraction plus Platelet-Rich Plasma in a Non-Healing Decubitus Ulcer. *J Med Cases*. 2018. 9: 323-327.
39. Ravi P, Vijayakumar C, Bosco C, Balagurunathan K, Kalaiarasi R, Venkatesan K, *et al*. Efficacy of Homologous, Platelet-rich Plasma Dressing in Chronic Non-healing Ulcers: An Observational Study. *Cureus*. 2018. 10:1-10.
40. Nettel F, Rodriguez N, Nigro J, Gonzalez M, Conde A, Muñoz A, Redigonda E, *et al*. Primer consenso latinoamericano de úlceras venosas. *Rev Mex Angiol*. 2013. 41: 95-126.
41. Wu L, Chen W, Huang A y Chan J. Platelet-derived growth factor-AA is a substantial factor in the ability of adipose-derived stem cells and endothelial progenitor cells to enhance wound healing. *The FASEB J*. 2018. 33:1-8.
42. Knighton D, Fiegel V, Austin L, Ciresi K y Butler E. Classification and Treatment of Chronic Nonhealing Wounds. Successful Treatment with Autologous Platelet-derived Wound Healing Factors. *Ann Surg*. 1986. 204: 322-330.
43. Kuffler D. Platelet Rich Plasma Promotes Axon Regeneration, Wound Healing and Pain Reduction: Fact or Fiction. *Mol Neurobiol*. 2015. 52:990-1014.
44. Etugov D, Mateeva V y Mateev G. Autologous platelet-rich plasma for treatment of venous leg ulcers: a prospective controlled study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018. 32: 593-597.
45. Burgos N, Lobato I, Hernández I, Sebastián K, Rodríguez B, March A, *et al*. Autologous platelet-rich plasma in the treatment of venous leg ulcers in primary care: a randomised controlled, pilot study. *J Wound Care*. 2018. 27: S20-S24.
46. Cieslik A, Skowronski R, Jedrusik M y Pierchala M. The application of L-PRP in AIDS patients with crural chronic ulcers: A pilot study. *Adv Med Sci*. 2017. 63: 140-146.
47. De Oliveira M, Abbade L, Miot H, Ferreira R y Deffune E. Pilot Study of Homologous Platelet Gel in Venous Ulcers. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018. 92: 499-504.
48. Salazar A, Riera-del-Moral R, García M, Álvarez J, Concepción N y Riera-de-Cubas L. Uso del plasma rico en plaquetas para la cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas Dermosifiliol*. 2014. 105: 597-604.
49. Dionysiou D, Demiri E, Foroglou P, Cheva A, Saratzis A, Aivazidis C *et al*. The effectiveness of intralesional injection of platelet-rich plasma in accelerating the healing of chronic ulcers: an experimental and clinical study. *Int Wound J*. 2013. 10: 397-406.

## Investigación clínica con plasma rico en plaquetas / Castro-Piedra y Arias-Varela

50. Sarvajnamurthy S, Suryanarayan S, Budamakuntala L y Suresh D. Autologous platelet rich plasma in chronic venous ulcers: study of 17 cases. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013. 6: 97-99.
51. Moneib H, Youssef S, Aly D, Rizk M y Abdelhakeem Y. Autologous platelet-rich plasma versus conventional therapy for the treatment of chronic venous leg ulcers: A comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2018. 17:495-501.
52. Suthar M, Gupta S, Bukhari S y Ponemone V. Treatment of chronic non-healing ulcers using autologous platelet rich plasma: a case series. *J Biomed Sci*. 2017. 24:1-10.
53. Frykberg R, Driver V, Carman D, Lucero B, Borris C, Fylling C *et al*. Chronic Wounds Treated with a Physiologically Relevant Concentration of Platelet-rich Plasma Gel: A Prospective Case Series. *Ostomy Wound Manage*. 2010. 56: 36-44
54. El Taieb M, Ibrahim H, Nada E y Seif Al-Din M. Platelets rich plasma versus minoxidil 5% in treatment of alopecia areata: A trichoscopic evaluation. *Dermatol Ther*. 2017. 30: 1 - 6.
55. Anitua E, Pino A, Jaén P y Navarro R. Platelet rich plasma for the management of hair loss: Better. *J Cosmet Dermatol*. 2018. 18: 1-4.
56. Moreno P. Histofisiología del folículo piloso y su importancia para la medicina regenerativa. *Morfología*. 2017. 9:46-53.
57. "clinicaltrials.gov," U.S. National Library of Medicine. 2018. [En línea]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Alopecia+Areata+prp&term=&cntry=&state=&city=&dist=>. [Accessed 10 11 2018].
58. Frautschi R, Hashem A, Halasa B, Cakmakoglu B y Zins J. Current Evidence for Clinical Efficacy of Platelet Rich Plasma in Aesthetic Surgery: A Systematic Review. *Aesthet Surg J*. 2017. 37: 353-362.
59. Gupta A y Carviel J. Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *J Dermatolog Treat*. 2017. 28:55-58.
60. Trink A, Sorbellini E, Bezzola P, Rodella L, Rezzani R, Ramot Y, *et al*. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, half-head study to evaluate the effects of platelet rich plasma on alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013. 169: 690-694.
61. Donovan J. Successful treatment of corticosteroid-resistant ophiasis-type alopecia areata (AA) with platelet-rich plasma (PRP). *JAAD Case Rep*. 2015. 1:305-307.
62. Singh S. Role of platelet-rich plasma in chronic alopecia areata: Our centre experience. *Indian J Plast Surg*. 2015. 48:57-59.
63. D'Ovidio R y Roberto M. Limited Effectiveness of Platelet-Rich-Plasma Treatment on Chronic Severe Alopecia Areata. *Hair Ther Transplant*. 2014. 4:1-2.
64. Cook C y Smith P. Clinical Update: Why PRP Should Be Your First Choice for Injection Therapy in Treating Osteoarthritis of the Knee. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018. 11: 583-592.
65. Ahmed H, Farrag S, Okasha A, Kadry A, Ata T, Monir A, *et al*. Clinical outcomes are associated with changes in ultrasonographic structural appearance after platelet-rich plasma treatment for knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2018. 21: 960-966.
66. Paknejad M, Shayesteh Y, Yaghobee A, Shariat S, Dehghan M y Motahari P. Evaluation of the effect of plasma rich in growth factors (PRGF) on bone regeneration. *J Dent (Tehran)*. 2012: 9: 59-67.
67. Scully D, Naseem D y Matsakas A. Platelet biology in regenerative medicine of skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018. 223:1-21.
68. Anitua E, Orive G, Pla R, Roman P, Serano V y Andía I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: A histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res A*. 2009. 91: 158-165.
69. Bernuzzi G, Patraglia F, Pedrini M, De Filippo M, Pogliacomini F, Verdano M *et al*. Use of platelet-rich plasma in the care of sports injuries: our experience with ultrasound-guided injection. *Blood Transfus*. 2014. 12: s229-s234.
70. Hamid M, Ali M, Yusof A, George J y Lee L. Platelet-rich plasma injections for the treatment of hamstring injuries: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med*. 2014. 42: 2410-2418.
71. Zhang M, Park G, Zhou B y Luo D. Applications and efficacy of platelet-rich plasma in dermatology: A clinical review. *J Cosmet Dermatol*. 2018. 17: 660-665.
72. Stellos K, Kopf S, Paul A, Marguaret J, Gawaz M, Huard J, *et al*. Platelets in regeneration. *Semin Thromb Hemost*. 2010. 36: 175-184.
73. Sampson S, Gerhardt M y Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2008. 1: 165-174.