

APLICACIÓN DE PLASMA RICO EN FACTORES DE CRECIMIENTO EN ZONAS CRUENTAS.

APPLICATION OF PLASMA RICH IN GROWTH FACTORS IN BLOODY AREAS.

Actheinay Cruz Cobo¹, Edey Delgado Rodríguez², Daimi Espino Occeguera³, Leodanyi Adán Socarrás⁴, Orestes Suarez Morales⁵

¹Especialista de Primer Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. “Hospital Universitario Arnaldo Milán Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-2357-0191>

²Residente de Cirugía Plástica y Caumatología. “Hospital Universitario Arnaldo Milán Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2362-5970>

³Residente de Cirugía Plástica y Caumatología. “Hospital Universitario Arnaldo Milán Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2119-5700>

⁴Especialista de Primer Grado en Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario “Dr. Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2256-3747> email: leodanyi.adan@gmail.com

⁵Especialista de Segundo Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. “Hospital Universitario Arnaldo Milán Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-3409-2906>

RESUMEN

Introducción: Las zonas o áreas cruentas son aquellas en las que se produce una pérdida de piel suficientemente extensa como para no permitir su cicatrización a expensas de los bordes haciéndose necesario la aplicación de técnicas quirúrgicas para garantizar su cierre definitivo.

Objetivo: Evaluar la evolución clínica de las zonas cruentas tratadas con plasma rico en factores de crecimiento como bioestimulador de la granulación. **Diseño metodológico:** Se realizó un estudio de desarrollo, longitudinal prospectivo, pre-experimental en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro” en el período comprendido entre octubre del 2016 y

septiembre del 2020. La población conformada por 52 pacientes de ambos sexos, que acuden para recibir atención médica al Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología con diagnóstico de zonas cruentas de lenta evolución y de hasta 10cm² de diámetro. Se empleó un muestreo no probabilístico por criterios con una muestra de 27 pacientes. La recogida de la información se realizó a través de revisión de documentos y observación de las características de la zona cruenta.

Resultados: Predominó el grupo de edades de 60 años y más con 11pacientes Las zonas cruentas se caracterizaron por ausencia de granulación y un área en rango entre 7-10 cm².

La mayoría de los pacientes, requirieron menos de 7 sesiones de tratamiento, lo que representó el 48.14% del total de los pacientes. **Conclusiones:** La evolución clínica fue satisfactoria

evidenciando la eficacia del plasma rico en factores de crecimiento como bioestimulador de la granulación en zonas cruentas.

Palabras clave: Plasma rico en factores de crecimiento, factores de crecimiento, granulación, zonas cruentas, regeneración tisular guiada.

Introducción:

Las primeras referencias sobre métodos de curación de heridas se remontan a los “sanadores” egipcios (asu), quienes aplicaron una curación compuesta por grasa animal, miel y lino desconociendo que con este tipo de compuesto estaban utilizando una curación no adherente, osmótica y antibacteriana con capacidad de absorción de exudados. ¹ Antes de los años 60 el manejo de las heridas se encontraba dirigido a prevenir la infección por lo que, luego de lavarlas con antisépticos, éstas se cubrían con una curación seca que evitaría el desarrollo bacteriano. En 1962 Winter demostró que las heridas que se sometían a una curación húmeda regeneraban de forma más rápida que las expuestas solamente al ambiente. ^{2, 3} Desde entonces los beneficios de la curación húmeda han sido demostrados y en la actualidad son utilizados diariamente en el manejo de diferentes tipos de heridas. A partir de que la biología de las heridas y los procesos de cicatrización se han hecho más conocidos, se han definido las características de la curación óptima, la cual implica: que elimine el exudado y los componentes tóxicos, mantenga la humedad en los tejidos y estable la temperatura, que brinde protección y eliminación de la infección y dentro de los aspectos más importantes, que se retire el tejido desvitalizado permitiendo la mínima lesión secundaria.⁴ En la actualidad existen varias terapias en etapa de experimentación y con una aplicación aún no generalizada como: agentes farmacológicos, láser, oxigenoterapia normo e hiperbárica y estimulación eléctrica^{5,6}. La mayoría de éstas se consideran como técnicas avanzadas en el cuidado de heridas. El objetivo de la terapéutica es crear un ambiente que acelere la curación de las heridas por segunda o tercera intención, preparando el lecho de la zona cruenta para su cierre, ya sea de forma primaria o para una cobertura complementaria como injertos o colgajos locales.⁶ Existen diferentes formas de curación de heridas, desde las más simples que requieren largos períodos de espera hasta las más complejas que generan un costo excesivo que sobrepasa nuestra realidad y más aún no generan los resultados que los costos implican, en la actualidad la terapia con plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) constituye una de las formas más completas, aumentando su uso en los últimos años por su amplia aplicación en disímiles especialidades y escasas tasas de complicaciones, disminuyendo la frecuencia del tratamiento, reduciendo los costos y mejorando la calidad de vida de los pacientes. ⁷ Las zonas cruentas son aquellas que presentan una pérdida de piel suficientemente extensa como para no permitir su cicatrización a expensas de los bordes, haciéndose necesario la aplicación de técnicas quirúrgicas para garantizar su cierre definitivo. Los tratamientos quirúrgicos disponibles van desde el uso de colgajos hasta el injerto libre de piel. ^{8,9} La gran cantidad de

factores de crecimiento contenidos en los gránulos plaquetarios, la capacidad de síntesis de nuevas proteínas, así como su actividad microbicida y moduladora de la inflamación, favorecen la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular, promoviendo la cicatrización, la reparación de las heridas y otras lesiones tisulares. Son precisamente estas funciones las que han llevado a proponer el uso de PRFC para la reparación y regeneración de distintos tejidos.^{10, 11} En la actualidad, se ha demostrado una amplia gama de aplicaciones clínicas, sobre todo, como adyuvante y estimulante del proceso de cicatrización, debido a la gran cantidad de factores de crecimiento, además de otras moléculas bioactivas como, citocinas, quimiocinas y otras proteínas.¹²⁻¹⁴ Evaluar la terapia regenerativa en zonas cruentas con PRFC, permitiría introducir otra variante terapéutica a las ya disponibles en nuestro país, con lo cual mejoraría la atención médica y la prevención de secuelas en el paciente. Por tal motivo nos propusimos como objetivo, evaluar la evolución clínica de las zonas cruentas tratadas con PRFC como bioestimulador de la granulación.

Material y Método:

La investigación quedó enmarcada dentro de un enfoque cuanti-cualitativo, donde fue evaluada la evolución clínica de las zonas cruentas tratadas con PRFC como bioestimulador de la granulación en zonas cruentas, mediante un estudio de desarrollo, longitudinal, prospectivo y pre-experimental, en el Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro” en el período comprendido entre octubre de 2016 y septiembre del 2020. La población de estudio estuvo conformada por 52 pacientes que acuden para recibir atención médica al Servicio de Cirugía Plástica y Caumatología con diagnóstico de zonas cruentas. La selección de la muestra se realizó a través de un muestreo no probabilístico por criterios de selección bien definidos. Se incluyeron pacientes mayores de 19 años, de ambos sexos con zonas cruentas de lenta cicatrización menor o igual a 10 cm², sin la respuesta esperada al tratamiento convencional.

Método para la aplicación del plasma rico en factores de crecimiento:

Para el tratamiento local se retiró el vendaje con guantes y tijeras estériles, se realizó lavado de arrastre con solución salina al 0.9 %, se utilizó solución detergente de cetavión con la cual se eliminaron los restos de crema, esfacelos y exudaciones. Posteriormente se aplicó solución salina nuevamente y se desinfectó la herida con solución Dakin, retirándola de nuevo, con solución salina, secándose por compresión con apósitos secos y se procedió entonces a la infiltración intralesional del plasma rico en plaquetas. El tratamiento se repitió en días alternos, se mantuvo hasta que se logró la total granulación de la zona.

Análisis y procesamiento de la información:

Los datos fueron almacenados y procesados en el software SPSS versión 20.0 para Windows según objetivos planteados. Se obtuvieron las distribuciones de frecuencia de las variables

cuantitativas y cualitativas, donde se expresó los resultados en frecuencias absolutas (N) y porcentajes (%) agrupados en tablas y gráficos. Se fijó el nivel de confiabilidad del 95% ($p=0.05$) para contrastar las hipótesis estadísticas.

Resultados:

En la tabla 1, se describe la distribución de pacientes según edad y sexo. Existió predominio del sexo masculino en un 66.66 % y del grupo de edad comprendido de 60 años y más, con un total de 11 pacientes.

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad y sexo.

Grupos de edades	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
19-29 años	1	3.70	1	3.70	2	7.40
30-39 años	1	3.70	3	11.11	4	14.81
40-49 años	2	7.40	4	14.81	6	22.22
50-59 años	2	7.40	2	7.40	4	14.81
60 años y más	3	11.11	8	29.62	11	40.74
Total	9	33.33	18	66.66	27	100.00

En la tabla 2, se describen las características de las zonas cruentas encontradas en los pacientes. Se logró determinar que, de las zonas cruentas, la de mayor predominio fueron las que presentaron ausencia de granulación, en un total de 25 pacientes, seguida de las zonas que presentaron exposición de tejido graso (22 pacientes).

Tabla 2. Características de las zonas cruentas.

Características	No.	%
Ausencia de granulación	25	92.59
Exposición de tejido graso	22	81.48
Exposición más profunda	5	18.51

En la tabla 3, se describe la distribución de pacientes según el diámetro de las zonas cruentas y la necesidad de injerto. Predominó que, en un total de 14 pacientes no necesitaron injerto, teniendo en cuenta el área de la zona cruenta de hasta 6 cm². Los 13 pacientes que sí necesitaron injerto, correspondieron con una zona cruenta mayor de 7 cm².

Tabla 3. Distribución de pacientes según diámetro de las zonas cruentas y necesidad de injerto.

Diámetro	SI		No	
	No.	%	No.	%
1-3 cm ²	-	-	5	18.51
4-6 cm ²	3	11.11	9	33.33
7-10 cm ²	10	37.03	-	-
Total	13	48.14	14	51.85

En la tabla 4 se observa la distribución de pacientes según el prendimiento del injerto, resultando que de los 13 pacientes que requirieron injertos, el prendimiento de los mismos fue bueno en 11 pacientes.

Tabla 4. Prendimiento y sobrevida del injerto

Prendimiento del injerto	No.	%
Bueno	11	40.74
Regular	2	7.40
Malo	-	-

En la tabla 5 se observa la evolución clínica de los pacientes con tratamiento con plasma rico en factores de crecimiento, encontrándose un predominio de la evolución satisfactoria en 24 pacientes.

Tabla 5. Evolución clínica de los pacientes

Evolución	No.	%
Satisfactoria	24	88.88
No satisfactoria	3	11.11

Discusión:

Desde hace casi una década en Cuba tiene lugar una verdadera revolución regenerativa, que ha ido desde la simplificación de los métodos tradicionales de obtención de progenitores hematopoyéticos para su aplicación en múltiples enfermedades hasta en la etapa más reciente, la incorporación del uso de las plaquetas bien lisadas o como PRP.¹⁵⁻¹⁷ En un estudio realizado por O'Donnell y Passman¹⁸ predominaron los adultos mayores en un 75%, considerando que el incremento de la edad se asocia con la aparición de estas enfermedades vasculares. La provincia

de Villa Clara es una de las más envejecidas del país, por lo que el estudio se adhiere a aquellas investigaciones que exhiben otras de las patologías consideradas un problema de salud pública, por las implicaciones socioeconómicas que induce en aquellas personas de 60 años y más.

Beca y colaboradores, en una revisión bibliográfica sobre el plasma rico en plaquetas (PRP), expresan que la biología de este biomaterial ha conducido a su uso en múltiples ramas de la biología, la medicina, la odontología, la cirugía y ciencias afines. Los factores de crecimiento actúan a nivel de los receptores citoplásmicos de muchos tipos celulares, sobre todo en las células de estirpe mesenquimal, aunque no de manera exclusiva sobre estas, ya que también se le han atribuido efectos proliferativos sobre otras series celulares como son las células gliales y renales. Así, los estudios científicos de caracterización celular presentan a las células mesenquimales como las células con mayor número de receptores para los factores de crecimiento secretados por los gránulos α de las plaquetas y por ciertas células.¹⁹

El PRP es también muy eficaz en el tratamiento de úlceras crónicas de piel y tejidos blandos, ya que estimula notablemente la curación y cierre de las heridas ulcerosas, a menudo difíciles de curar y de tórpida evolución, sobre todo en los pacientes diabéticos. Cervelli y Rodríguez Flores también evalúan los efectos del PRP para la curación de úlceras crónicas con resultados muy satisfactorios, lo cual coincide con los resultados de este estudio.^{20,21}

En la tabla 3 no se aprecia significación estadística entre la necesidad o no de injerto y el diámetro de las heridas. Las heridas que necesitaban injertos medían entre 7 - 10 cm² y las que no necesitaban injerto medían 4 - 6 cm². La cicatrización de un área cruenta varía en dependencia del tamaño de una medida con respecto a otra, pero se puede asegurar que se trata de un período breve de tiempo de cicatrización teniendo en cuenta que la cobertura se logra a partir de la regeneración de la propia piel y la acción efectiva de los factores de crecimiento contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas, criterio que concuerda con lo planteado por Beca y Cervelly.^{19,}

22

Kelechi y colaboradores, en su estudio precisan que, como alternativa a este tipo de afecciones, se presenta la aplicación de factores de crecimiento plaquetarios en forma de gel, por la necesidad de garantizar mínima mejoría al lecho ulceroso antes de colocar un injerto libre de piel. La morbilidad presente en esta paciente condicionó una mala evolución del injerto, sin embargo, el entorno favorecedor condicionado por el coágulo plaquetario permitió la siembra de células epidérmicas capaces de garantizar una nueva cubierta aproximadamente en un 70%, al compararse con la lesión inicial.²³

En el presente estudio en cuanto a prendimiento y sobrevida del injerto, predominaron los resultados de un prendimiento bueno. Castro Sierra y colaboradores en su investigación sobre los beneficios de la aplicación del PRP en zonas donantes de injertos de piel parcial, muestran como su aplicación acelera en casi un 30% el tiempo de epitelización, acorta el período de

convalecencia y no se puede concluir que disminuya las posibilidades de contaminación puesto que en este servicio la incidencia de infecciones es baja, puede evitar la progresión a situaciones infecciosas. Esto es muy importante al tener como factor de índice para disminuir costos de estancia hospitalaria, ya que la aplicación tópica del PRP acorta el tiempo de recuperación, lo que se traduce en menor gasto hospitalario, menor estancia y menor ausencia laboral.²⁴

Teodoreanu y colaboradores también tuvieron buenos resultados con el uso de PRP en siete pacientes con úlceras por electrocución 24 horas posteriores al accidente, ya que la granulación presentó mejoría significativa a las 48 horas; al realizar biopsias en las áreas tratadas, se evidenció la intensa proliferación de elementos inflamatorios, aumento de la vascularización y aglomeración celular.²⁵

En cuanto a la evolución clínica, esta fue satisfactoria en la mayoría de los pacientes. La eficacia del PRP ensayos clínicos aleatorizados como el de Kakudo y colaboradores, plantean que, en 32 pacientes con 8 semanas de evolución, se obtuvieron resultados significativos en la reepitelización de lechos cruentos ulcerosos, algunos de los derivados del PRP, usados de manera intralesional o en gel, demostraron acortamiento en la cicatrización de estas úlceras.²⁶

Así mismo, en estudios estéticos en secuelas del acné y heridas hipertróficas, mostró buenos resultados en la mejoría clínica de estas lesiones debido a una reordenación del colágeno, gracias a los factores de crecimiento, además de provocar firmeza y elasticidad de la piel circundante.²⁷

Los resultados de este estudio coinciden con los de los autores antes mencionados.

Conclusiones:

Se aplicó tratamiento con PRFC a pacientes, con distribución similar en ambos sexos. Se observó un prendimiento del injerto en la mayor parte de los pacientes que lo requirieron y la evolución clínica fue satisfactoria evidenciando la eficacia de este tratamiento como bioestimulador de la granulación en zonas cruentas.

Referencias Bibliográficas:

1. Porter R. Breve historia de la medicina. Tercera edición. Barcelona: Ediciones Taurus. 2004, 6:100-105.
2. Harvey G. Historia de la cirugía. Segunda edición. Barcelona: Editorial Iberia. 1942; 5:456-470.
3. Salamea Molina PJ. Manejo de heridas complejas con succión continua en el Hospital General Luis Vernaza, servicio de cirugía plástica; reconstructiva y estética, enero 2011 - diciembre 2012 [Tesis] Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Guayaquil- Ecuador. 2013
4. Rivington LG. Hanging wet-to-dry dressings out to dry, advanced in skin and wound care. *Adv Wound Care*. 2002; 15:279-284.
5. Hartoch RS. Emergency management of chronic wounds. *Emerg Med Clin North Am*. 2007; 25(1):203-221.
6. Blackburn II J. Negative pressure dressings as a bolster for skin grafts. *Annals of Plastic Surgery* 1998; 40(3): 453-457.
7. Krasner D, Sibbald G. Chronic wound care. Third edition. San Diego: Appleton and Lange. 2002; 12:120-140.
8. Palao Doménech R. Quemados valoración y criterios de actuación. Valencia: Marge Medical Books [Internet] 2014 [citado 2020 May 20]. Disponible en: <https://issuu.com/margebooks/docs/quemados>
9. Murphy G, Mihm M. La piel. En: Contran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6 ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 1999[citado 2020 May 20]:1215-58.
10. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, Devilee RJ, van Monfort G, Hingh IH de, et al. The use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol*. [Internet] 2012 Jun [citado 2020 May 20]; 13(7):1163-72.
11. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the use of platelet-rich plasma, specifically for burn treatment. *J Burn Care Res*. [Internet] 2014[citado 2020 May 20]; 35(3); 219-27. Disponible en: <https://research.vu.nl/en/publications/considerations-on-the-use-of-platelet-rich-plasma-specifically-fo>
12. University Hospital Ostrava. Autologous platelets concentrate and autologous thrombin for the treatment of deep burns trauma [Internet].2012 [citado 2019 Abr 20]. Disponible en: <http://www.druglib.com/trial87/NCT01383187.html>
13. Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: a literature review. *Implant Dent*. [Internet] 2009 [citado 2020 May 20]; 18: 303-310. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/26729461_Platelet

[Rich Plasma A Literature Review](#)

14. Kim JH, Park C, Park HM. Curative effect of autologous platelet-rich plasma on a large cutaneous lesion in a dog. *Vet Dermatol*. [Internet] 2009[citado 2020 May 20]; 20: 123-126. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808647/>
15. Fernández N, Hernández P, Forrellat M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la Medicina Regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en Internet]. 2012 [citado 2019 Jun 13]; 28 (3): [aprox. 22p]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol28_3_12/hih02312.htm
16. González AI, Fernández N, Forrellat M, Hernández P. Caracterización de los concentrados plaquetarios utilizados en Medicina Regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en Internet]. 2014 [citado 2019 Jun 13]; 30 (2): [aprox. 10p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892014000200010
17. Gámez A, Arteaga JM, Rodríguez CA, Saavedra N, González F, Sanabria J, et. al. Aplicación local del lisado plaquetario en úlceras postflebíticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en Internet]. 2012 [citado 2019 Jun 13]; 28 (4): [aprox. 16p]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/11/13>
18. O'Donnell TF, Passman MA. Clinical practice guidelines of the society for vascular surgery (SVS) and the American Venous Forum (AVF)—Management of venous leg ulcers. Introduction. *J Vasc Surg*. [Internet] 2014 [citado 2020 May 20]; 60(2 Suppl):1S. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/25064456>
19. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas. Una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol*. 2007; 19:39-52. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas: Una revisión bibliográfica. *Avances en Periodoncia* [Internet]. 2007 Abr [citado 2020 Jun 02]; 19(1): 39-52. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-65852007000200005&lng=es
20. Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG, et al. Application of platelet-rich plasma to fat grafting during plastic surgical procedures: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods*. [Internet] 2009[citado 2020 May 20]; 15(4):625-34. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/pdfplus/10.1089/ten.tec.2008.0518>
21. Rodríguez Flores Jordi, Palomar Gallego María Angustias, Torres García-Denche Jesús. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* [Internet]. 2012 Mar [citado 2020 Jun 02]; 34 (1): 8-17. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582012000100002&lng=es

22. Cervelli V, Gentile P, De Angelis B, Calabrese C, Di Stefani A, Scioli MG, et al. Application of enhanced stromal vascular fraction and fat grafting mixed with PRP in post-traumatic lower extremity ulcers. *Stem Cell Res.* [Internet] 2016[citado 2020 May 20]; 6(2):130-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21195687>
23. Kelechi TJ, Johnson JJ, Yates S. Chronic venous disease and venous leg ulcers: An evidence-based update. *J Vasc Nurs. Society for Vascular Nursing, Inc.* [Internet] 2015[citado 2020 May 20].; 33(2):36-46. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/26025146>
24. Castro Sierra R, Pérez Soto W, Monge A, Hernández I, Rossani G, Suárez C. Beneficios de la aplicación del plasma rico en plaquetas en zonas donantes de injertos de piel parcial. *Servicio de cirugía Plástica. Hospital Nacional Hipólito Unánue (HNHu). Perú. Cosmetic Surgery Times.* [Internet] Febrero 2012[citado 2020 May 20]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/283500648_Beneficios_de_la_aplicacion_del_Plasma_rico_en_plaquetas_en_zonas_donantes_de_injertos_de_piel_parcial
25. Teodoreanu RN, Popescu SA, Lascăr I, Vulturescu V, Grigore A. Therapeutic protocol using growth factors in electrocution wounds –case reports and review of the literature. *Rom J Morphol Embryol.* [Internet] 2014 [citado 2020 May 20]; 55 (2): 473-82. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24970005>
26. Kakudo N, Minakata T, Mitsui T, Kushida S, Notodihardjo F, Kusumoto K. Proliferation promoting effect of platelet-rich plasma on human adipose-derived stem cells and human dermal fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* [Internet] 2016[citado 2020 May 20]; 122(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902971/>
27. Yuksel EP, Sahin G, Aydin F, SEnturk N, Turanil AY. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet LaserTher.* [Internet] 2014[citado 2020 May 20]; 16(5). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=83017>