

Plasma rico en plaquetas como terapia autóloga en la medicina regenerativa: Revisión narrativa

*Platelet rich plasma as autologous therapy in regenerative medicine:
Narrative review*

Rene Aguilar^{1*}, Armando Caceres^{2,3}

¹Laboratorio Clínico y Banco de Sangre Aguilar, Quetzaltenango, ²Universidad de San Carlos de Guatemala,

³Laboratorios de Productos Naturales Farmaya, Guatemala

*Autor al que se dirige la correspondencia: laboratorio_aguilar@msn.com

Recibido: 00 de 2020 / Revisión: 00 de 2020 / Aceptado: 00 de 2020

Resumen

En las últimas décadas, la terapia de plasma rico en plaquetas (PRP) ha despertado mucha atención en el área de la medicina regenerativa, siendo aplicada a diferentes patologías sistémicas y localizadas. El PRP proporciona diversos factores de crecimiento y proteínas que pueden estimular al proceso de regeneración celular, representa un factor importante para su uso clínico generalizado, en diferentes tejidos en donde el suministro de sangre es lento o limitado y apoya la recuperación, cicatrización, activación biológica de células de defensa, estabilización en la regeneración celular y tisular, teniendo uso clínico en casi todas las especialidades médicas. Esta revisión tiene como objetivo presentar las bases teóricas para la potencial aplicación del PRP y sus factores de crecimiento en tratamientos que buscan una terapia regenerativa por bioestimulación de la aplicación autóloga, en patologías para las cuales aún no existe tratamiento específico. Se revisaron artículos de los últimos 10 años en los buscadores y bases de datos Google Scholar, PubMed y Scopus y se seleccionaron aquellos que pueden ayudar a entender la aplicación de PRP en diversos procesos de regeneración, con miras a utilizarse como un tratamiento alternativo y complementario a pacientes con COVID-19. Se encontró abundante literatura experimental y clínica en el uso de PRP autóloga, en diversos procesos de regeneración, inclusive en neumología e infectología, por lo que amerita comprobar su efecto con protocolos establecidos, en patologías respiratorias severas como apoyo biológico autólogo para activar la respuesta biológica innata de tipo celular.

Palabras claves: Regeneración celular, bioactivador, autólogo, gránulos plaquetarios

Abstract

Platelet-rich plasma (PRP) therapy has generated much attention in recent decades in regenerative medicine, being applied to different systemic and localized pathologies. PRP provides various growth factors and proteins that can stimulate the cell regeneration process. It is an important factor for its clinical use in different tissues where blood supply is slow or limited, and supports the recovery, healing, activation of defense cells, cellular stabilization, and tissue regeneration, having clinical use in almost all medical specialties. Articles from the last 10 years in Google Scholar, PubMed and Scopus were reviewed and selected those that can help to understand the application of PRP in various regeneration processes, with a view to use as an alternative and complementary treatment for patients with Covid-19. It was found that there is abundant experimental and clinical literature on the use of autologous PRP in various regeneration processes, including pneumology and infectious diseases. It worth evaluating its effect in severe respiratory diseases as an autologous biological support to activate the innate cellular response.

Keywords: Cell regeneration, bioactivator, autologous, platelet granules



Introducción

La terapia de plasma rica en plaquetas (PRP) ha acumulado una atención considerable durante las últimas dos décadas, principalmente en el área de la medicina regenerativa, incluyendo cirugía oral, maxilofacial, medicina deportiva, ginecología, andrología, traumatología, oftalmología, cicatrización de heridas y otras (Alves & Grimalt, 2018; Hasan & Kumar, 2020). En el área de la neumología su uso es reciente, pero se aplica principalmente en el caso de neumotórax espontáneo o infectado con infiltrados pulmonares (Alcaraz-Rubio et al., 2015; Shareef et al., 2020).

La capacidad del PRP de proporcionar diversos factores de crecimiento y una variedad de proteínas que pueden estimular al proceso de regeneración celular y tisular, representa el factor clave para su uso clínico generalizado. En diferentes tejidos en donde el suministro de sangre y nutrientes es lento y limitado, el uso de PRP puede apoyar, según sus componentes plaquetarios, para la recuperación, cicatrización y estabilización en la regeneración celular y tisular, donde se presente la afección que se quiera tratar (Castro-Piedra & Arias-Varela, 2019).

Entre los componentes plaquetarios importantes se encuentran: el factor de crecimiento que promueve indirectamente la activación de macrófagos (Rodríguez Flores et al., 2012) y factor de crecimiento de transformación, fibroblástico, insulínico, endotelial, ectodérmico, neurotrófico, de hepatocitos, que tienen como función la diferenciación celular y la síntesis de matriz extracelular de regeneración para la recuperación del órgano afectado. Sobre estos procesos no se ha establecido con claridad cuál puede ser la acción primordial o los fundamentos bioquímicos de regeneración celular que puedan explicar directamente cuál es su acción en la regeneración celular para mejorar el tejido y órgano dañado, por lo que se requieren realizar más investigaciones para poder adoptar y generalizar el PRP en diversos procesos, inclusive el uso de preparados de disponibles comercialmente (Redler et al., 2011).

Las proteínas segregadas por los gránulos plaquetarios juegan un papel importante en la defensa celular ante agentes exógenos, mediante la activación de proteínas que atraen a los macrófagos y magnifican la defensa celular por activación de las interleucinas que intervienen en la respuesta biológica (Rioseco et al., 2014). La unión a los receptores de transmembrana potencializa la expresión de una secuencia de genes que dirigen la activación cromosómica celular que activa el sistema de regeneración donde se ha colocado

el PRP, siempre y cuando esté en forma concentrada y dirigida hacia el tejido u órgano afectado (Amable et al., 2013).

La temperatura idónea para el óptimo funcionamiento del PRP es entre 18-23 °C, después de haber sido obtenido; sin embargo, los gránulos plaquetarios pueden expresarse a una temperatura entre 23-30 °C. Esto permitirá que se emitan las señales necesarias de tipo regenerativo para que se active la inmunidad innata ante una infección y la regeneración celular de las áreas afectadas, a través de las células presentadoras de antígeno (CPA), cuando la concentración plaquetaria en el área tratada es significativa como bioactivador y regenerador celular (Shareef et al., 2020).

Es posible inducir la respuesta biológica de un proceso infeccioso en estado crítico y de regeneración de un tejido particular. Aplicando el PRP se ha demostrado la capacidad de liberar diversos factores de crecimiento que activan a los macrófagos y células dendríticas que promueven la remodelación tisular, y regulan el efecto antiinflamatorio que contribuye a la restauración celular, activando las CPA, que contribuyen a la restauración (Santos et al., 2018).

Según la literatura, el PRP autólogo es una técnica bien tolerada considerada desde hace años en la prescripción, restringida a diversas afecciones médicas, carece de ficha técnica, pero puede utilizarse como tratamiento coadyuvante junto a los convencionales para la mejoría clínica y funcional del paciente (Bos-Mikich et al., 2018). Al no tener un método establecido para su uso, queda a criterio del médico tratante, el lugar de aplicación y la forma de este para mejorar y acompañar la afección. Puede ser un tratamiento definitivo al usarse en diferentes patologías infecciosas, además de acortar el tiempo de estadía hospitalaria (Solakoglu et al., 2020).

Un estudio reciente demuestra que la activación de la célula mesenquimal mejora la regeneración celular del sistema inmunológico, al evidenciarse en pacientes infectados con SARS-CoV-2 el aumento de células adaptativas circulantes como linfocitos CD8+ y CD4+, lo que mejora significativamente la convalecencia de los pacientes infectados y se detectan en individuos no infectados (Grifoni et al., 2020). Por otro lado, su uso es cada vez más frecuente en las terapias financiadas por el programa de cobertura de seguridad social Medicare de Estados Unidos (Werner et al., 2020).

Esta revisión narrativa tiene como objetivo presentar las bases para la potencial aplicación del PRP y sus factores de crecimiento en diversos tratamientos que buscan una terapia regenerativa por vía de la bioes-

estimulación por aplicación autóloga. Para alcanzar este objetivo, se revisaron artículos de los últimos 10 años en Google Scholar, PubMed y Scopus. Se seleccionaron aquellos que ayudarán a entender la aplicación de PRP en procesos de regeneración, con miras a apoyar el tratamiento complementario de la infección por el virus SARS-CoV-2.

Contenido

Estructura plaquetaria

Anatomía plaquetaria

Todas las células sanguíneas derivan de una célula madre común, que se diferencia en distintas líneas celulares. Contiene precursores que se dividen y maduran, las plaquetas o trombocitos se desarrollan en la médula ósea a partir de los megacariocitos, que son elementos nucleares, discoides con diferentes tamaños y densidad $\approx 2 \mu\text{m}$ de diámetro, tiene la densidad más pequeña de todas las células sanguíneas y el recuento de plaquetas circulantes oscila entre 150,000 y 400,000/ μL . En cada una hay al menos tres tipos de compartimientos; gránulos densos que son la principal fuente de moléculas pequeñas, gránulos- α la organela con mayor almacenaje molecular y los lisosomas, donde se almacenan las hidrolasas ácidas (Yadav & Storrie, 2017).

Se pensaba que las plaquetas solo tenían actividad hemostática, pero en los últimos años la investigación científica y tecnológica han proporcionado una nueva perspectiva sobre las plaquetas y sus funciones (Nicolai et al., 2019; Raeissadat et al., 2017). El PRP es una fuente natural de moléculas de señalización y liberación de sus componentes que modifican el microambiente celular donde son liberados, incluyen factores de crecimiento endotelial vascular, fibroblastos, epidérmicos, de hepatocitos, crecimiento insulínico tipo 1 y otros que son secretados en combinación con el retículo endoplásmico y que apoyan la diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento con un potente efecto mitótico (Alves & Grimalt, 2018; Yadav & Storrie, 2017).

Gránulos plaquetarios

Por medio de microscopía electrónica se observa que las plaquetas contienen diversas organelas como

mitocondrias, peroxisomas, ribosomas, autofagosomas, glucógeno y gránulos que se dividen en tres tipos.

Alfa son gránulos únicos de las plaquetas, que en estado de reposo son redondos a ovoides, miden 200-500 nm de diámetro y se encuentran entre 50-80 por plaqueta. Contienen dos grupos de proteínas de membrana (p-selectina, ligandos de diferenciación, glicoproteínas, transcriptasas, proteasas, factores de transformación, necróticos y cicatrizales y otras 40 moléculas) y de la matriz (citoquinas/quimocinas, factores angiogénicos, proteínas adhesiva como fibrinógeno, factor de von Willebrand y diversos factor de crecimiento e interleucinas que participan con la célula presentadora de antígeno para dar inmunidad a procesos infecciosos) (Pavlovic et al., 2016; Yadav & Storrie, 2017).

Delta o densos son gránulos específicos de plaquetas, unidos a membranas que miden de 200-300 nm de diámetro, difieren de otros gránulos secretorios en que se derivan del sistema endosómico en vez de la red trans-Golgi, tienen un pH intragranular ácido, la exocitosis de sus componentes es muy rápida y contienen pirofosfatos, polifosfatos y pequeñas moléculas como ADP, ATP, Ca^{2+} , serotonina, adrenalina, noradrenalina y dopamina. Su liberación juega un papel primordial en la agregación plaquetaria y su deficiencia congénita en la biogénesis de plaquetas se manifiesta con enfermedades de sangrado y albinismo (Ambrosio & Di Pietro, 2017).

Lambda son los lisosomas presentes a casi todas las células, tienen un pH intragranular ácido, contienen moléculas residentes como tetraspanina CD63, su exocitosis es lenta y requiere estimulación prolongada. Sus factores liberados ayudan a disolver el coágulo una vez que ha cumplido su función. Estas funciones han llegado a proponer el uso de PRP autólogo para la preparación y regeneración de tejidos (Sharda & Flaumenhaft, 2018).

Función plaquetaria

Las plaquetas han sido consideradas las principales células involucradas en la trombosis y homeostasis, pero recientemente se reconoce que son un componente muy importante del sistema inmune y proinflamatorio. Sus principales funciones en este sentido son el reclutamiento de leucocitos y su apoyo al desarrollo de la inmunidad adaptativa, demostrada experimental y clínicamente para la prevención, contención y destrucción de los agentes infecciosos, aunque también se

reconoce que pueden tener un efecto deletéreo (Nicolai et al., 2019).

Composición de PRP

El PRP es un hemoderivado con alta concentración de plaquetas, que puede servir para regeneración celular y activación biológica de diversos sistemas para responder a procesos traumáticos, degenerativos o infecciosos. Los factores de coagulación y citocinas están almacenados principalmente dentro de los gránulos alfa (Castro-Piedra & Arias-Varela, 2019), que son los responsables de inducir diferentes respuestas biológicas en la hemostasia y regeneración, constituyendo también el plasma rico en factores de crecimiento (PRFC) (Alcazar-Rubio et al., 2015; Anitua et al., 2018) (Tabla 1). La capacidad de cicatrización, regeneración y defensa está modulada por las células mesenquimales como células madre que dan origen a la mayoría de las células (Hersant et al., 2019).

Factor de crecimiento de origen plaquetario (PDGF)

Es una familia de factores de crecimiento involucrados en la embriogénesis por estimulación de la proliferación y migración celular, al activar la angiogénesis a través de los macrófagos por un mecanismo de quimiotaxis y activación. Es importante para la mitosis en las células mesenquimáticas, neuronas y células de microglía, promueve la restauración celular y remielinización de los oligodendrocitos facilitando la formación de colágeno tipo 1 (Rodríguez Flores et al., 2012). Particularmente contribuye a remodelar las vías aéreas respiratorias por aumento de las células de músculo liso en pacientes asmáticos (Kardas et al., 2020). Se han encontrado altos niveles en pacientes sobrevivientes de sepsis letal por inhibición de la respuesta inflamatoria (Wang et al., 2019).

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Es una familia muy importante en la hemovascularización al regular el desarrollo, permeabilidad y regeneración de las células endoteliales linfáticas, induce la angiogénesis, cicatrización y neuroregeneración (Breen, 2007), así como diversos procesos de señalización (Apte et al., 2019, Medvedev et al., 2020).

Puede tener un profundo efecto en la vasculatura sanguínea y por consiguiente en el sistema cardiovascular (Rauniyar et al., 2018, Ylä-Herttula et al., 2007). Este factor participa activamente en el desarrollo de fibrosis y cáncer pulmonar, por lo que es una opción terapéutica en la inhibición de VEGF al contribuir a limitar la angiogénesis que facilita la propagación del cáncer pulmonar (Frezzetti et al., 2017; Rioseco et al., 2014).

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF)

Activa la proliferación y diferenciación de osteoclastos, fibroblastos e inducción de fibronectina. Por medio de éstos y de células madre troncales neuronales, inhibe la acción osteoclástica. Tiene una importante actividad proangiogénica por acción quimiotáctica en células endoteliales (Rioseco et al., 2014), es muy importante en reparación tisular y en terapias de regeneración (Nunes et al., 2016), participa en el crecimiento neuronal y en la plasticidad sináptica y se demuestra correlación entre los niveles sanguíneos y estados depresivos (Wu et al., 2019). Ha demostrado un importante papel en evitar el envejecimiento de la piel por formación de colágeno nuevo, engrosamiento epidérmico y mejora la apariencia clínica de la piel reduciendo las arrugas (de Araujo et al., 2019) y es un prometedor agente terapéutico en contra del cáncer (Presta et al., 2017).

Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)

Tiene como principal función la proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, angiogénesis, síntesis de matriz extracelular y potente mitógeno de hepatocitos maduros. Es primordial en la recuperación y regeneración hepática, activa su producción en el hígado a través de células no parenquimatosas como las células estelares hepáticas aumentando la proliferación, sobrevivencia y morfogénesis (Alcaraz-Rubio et al., 2015). Basados en experimentación en marmosetas, se aplicó por vía intratecal en humanos con daño agudo de la médula espinal, demostrando mejoría significativa (Kitamura et al., 2019). Es de mencionar que HGF puede favorecer la sobrevivencia del linfocito de leucemia linfocítica crónica, por lo que se propone su bloqueo como una opción terapéutica (Giannoni et al., 2019).

Tabla 1

Principales moléculas contenidas en los gránulos plaquetarios y su función en la regeneración

Molécula	Funciones
PDGF	Estimula la síntesis de proteínas, induce la quimiotaxis, estimula la producción de IGF-1, y factores proangiogénicos.
VEGF	Mayor inductor de la angiogénesis.
FGF	Estimula la reepitelización, angiogénesis, formación del tejido de granulación, acelera la regeneración.
HGF	Regula el ciclo celular, estimula la reparación epitelial, la formación de tejido de granulación y angiogénico.
IGF-1	Estimula la proliferación y diferenciación celular y síntesis de colágeno.
EGF	Estimula el crecimiento, migración y diferenciación de queratinocitos.
TGF- β	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.
BDNF	Diferenciación y proliferación de celularidad hormonal
IL-8	Atrae neutrófilos, basófilos y células T, se une a receptores específicos de superficie celular.
ANG-1	Promueve la migración de células endoteliales, la formación de tejidos y su supervivencia.
SDF-1	Aumenta el crecimiento de las células progenitoras endoteliales en lesiones arteriales.

Nota: Abreviaturas: PDGF (Factor de crecimiento derivado de plaquetas); VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial); FGF (Factor de crecimiento de fibroblastos); HGF (Factor de crecimiento de hepatocitos); IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina); EGF (Factor de crecimiento epidérmico); TGF- β (Factor de crecimiento transformador β); BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro); IL-8 (interleucina-8); ANG-1 (angiopoyetinas); SDF-1 (Factor 1 de células estromales). Adaptado de “Actualización en plasma rico en plaquetas” por S. E. Castro-Piedra & K. A. Arias-Varela, 2019, *Acta Médica Costarricense*, 61, pag. 147; “Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: Myth or reality?”, M. V. Epifanova, B. R. Gvasalia, M. A. Durashov & S. A. Artemenko, 2019, *Sexual Medicine Reviews*, 8, pag. 2 (<https://doi.org/10.1017/j.sxm.201.02.002>); “Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components” por V. Pavlovic, M. Ciric, V. Jovanovic, V. & P. Stojanovic, 2016, *Open Medicine*, 11, pag. 244 (<https://doi.org/10.1515/med-2016-0048>); “The cellular basis of platelet secretion: Emerging structure/ function relationship” por S. Yadav & B. Storrie, 2017, *Platelets*, 28(2), pag 110 (<https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1257786>).

Factor de crecimiento insulínico (IGF)

Es una familia proteica que integra IGF 1 y 2, proteínas de unión y receptores. Son factores de progresión durante el ciclo celular, afectan la sobrevivencia celular e inducen proliferación, migración y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento. Posee un potente efecto mitótico en la celularidad progenitora troncal neuronal (Pardo et al., 2018),

facilita la síntesis de osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo 1 por los osteoblastos, se relaciona con procesos reproductivos y desempeña un papel esencial en la regulación de la espermatogénesis, aumentando el número de células móviles y mejorando la calidad espermática (Abraham et al., 2019). IGF2 es un objetivo específico en el tratamiento de enfermedades psiquiátricas con problemas de conocimiento (Pardo et al., 2018).

Factor de crecimiento epidérmico (EGF)

Tiene gran capacidad proapoptótica de quimiotaxis y diferenciación de células epiteliales, renales, neuronales, gliales y fibroblastos, estimula la testosterona manteniendo un papel importante en la espermatogénesis y mejora el ciclo fisiológico de la ovulación (Abraham et al., 2019). Participa en el crecimiento neuronal y en la plasticidad sináptica, demostrándose correlación entre los niveles sanguíneos y estados depresivos en ancianos (Wu et al., 2019). Los pacientes ancianos con cáncer que reciben terapia inhibitoria de EGF manejan mejor la toxicidad dérmica, mantienen condiciones saludables, niveles bajos de dolor y mejoran su calidad de vida (Hirayama et al., 2020).

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

Es una superfamilia de 32 miembros de ligandos codificados en el genoma morfogénico óseo, que incluye varias subfamilias. Induce proliferación y diferenciación de células mesenquimales, en la síntesis de colágeno por los osteoclastos y es proangiogénico tisular. Inhibe la formación de osteoclastos como la proliferación de células epiteliales en presencia de otros factores a nivel de restauración celular que induce la diferenciación de células madre troncales neuronales. Juega un papel importante en el desarrollo embrionario, crecimiento celular y función biológica, tiene uso potencial en la reproducción y el desarrollo femenino del útero durante la implantación del embrión y contribuye en el proceso reproductivo aumentando el factor inhibidor de la leucemia pro implante endometrial (Abraham et al., 2019). Es considerado un ejecutor crucial de la homeostasis y tolerancia inmunes, inhibiendo la expansión y función de varios componentes del sistema inmune (Batlle & Massagué, 2019), la inhibición del señalamiento de TGF- β y el uso de virus oncolíticos, lo que aumenta la eficiencia de la inmunoterapia (Groeneveldt et al., 2020).

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Es una familia con polimorfismo de factores de crecimiento que actúa en la regulación, mantenimiento, diferenciación, crecimiento y sobrevivencia de las células neuronales, constituye un mediador clave para incrementar la cantidad de neurotrofinas para prevenir

la degeneración de las células nerviosas, induce la proliferación, diferenciación y remielinización de las mismas. Se ha asociado con la susceptibilidad, incidencia y características clínicas de los desórdenes neurodegenerativos, con particular énfasis en glaucoma, esclerosis múltiple y enfermedades de Alzheimer y Parkinson (Alcaraz-Rubio et al., 2015; Shen et al., 2017).

Interleucina 8 (IL-8)

Su principal función es mitogénica y proinflamatoria, participa en reclutamiento de células inflamatorias, quimiotaxis, degranulación de neutrófilos, activación de leucocitos, regulación de calcio, atracción de neutrófilos, basófilos y células T. Se une a receptores específicos de superficie celular y juega un papel importante en la infertilidad (Abraham et al., 2019). Los niveles sanguíneos pueden servir de biomarcadores en diversos procesos patológicos como fallo agudo respiratorio pediátrico, síndrome de estrés respiratorio (Flori et al., 2019) y enfermedades periodontales (Chand et al., 2020). En pacientes infectados, el aumento de células de defensa mejora la convalecencia por la producción de células presentadoras de antígeno que activan la producción de linfocitos CD4+ y CD8+ para mejorar la respuesta inmunológica en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (Grifoni et al., 2020).

Obtención de PRP

Actualmente hay una gran discusión y no hay consenso en la preparación de PRP. Se puede extraer por sangre venosa y preparar a través de un proceso conocido como centrifugación diferencial, en que la fuerza de aceleración se ajusta para sedimentar ciertos componentes celulares en función de una gravedad específica diferente (Alves & Grimalt, 2018).

A pesar de amplio uso de PRP en varios países, se considera que hay mucha divergencia e inconsistencia en los métodos de preparación entre los diferentes grupos de investigación y clínicos, por lo que se recomienda que se estandaricen los protocolos de preparación y reporte de la composición para garantizar resultados comparables y reproducibles (Chahla et al., 2019). Es importante instrumentalizar procesos de estandarización y cuantificación de los componentes para lograr un mejor control de calidad (Tsujino et al., 2019). Se ha encontrado correlación entre la cuantificación de los factores de crecimiento en el PRP autólogo de pacientes quemados y de voluntarios sanos, lo que

ayuda a explicar el proceso de curación (Marck et al., 2019).

Básicamente se trabaja en la preparación de PRP con técnicas abiertas y cerradas.

Técnica abierta

El producto está expuesto al ambiente del área de trabajo y entra en contacto con diferentes materiales que deben utilizarse para su producción, como pipetas o tubos de recolección con citrato estériles, que se utilizan para garantizar que el producto no se contamine durante el procedimiento.

Técnica cerrada

Implica el uso de dispositivos comerciales en el que el producto no está expuesto al ambiente. La mayoría están incluidos en tubos al vacío con citrato de sodio en los que la sangre es recolectada en una jeringa con anticoagulante y se transfiere a un dispositivo secundario que implica el uso de una centrifuga según el fabricante. El procedimiento requiere el uso de volúmenes relativamente pequeños de sangre, que se obtiene por punción, luego se separa por centrifugación doble según el dispositivo, los ajustes de la centrifuga deben realizarse a un tiempo de 2 min y a una rotación lenta a 1,200 rpm (Pavlovic et al., 2016). Los protocolos son definidos por el fabricante y no puede cambiarlos el médico. Luego de la centrifugación el tubo muestra dos capas, en el fondo hay eritrocitos y leucocitos y en la capa superior el concentrado de PRP. La parte superior puede separarse con una pipeta estéril y/o jeringa y trasladarla a un tubo de ensayo estéril para su aplicación.

Por experiencia del primer autor, se recomienda colocar los tubos en una cámara acuosa a temperatura ambiente con un gradiente de electricidad de 4 v donde se estimula la degranulación provocando la liberación de sus factores. Es aconsejable utilizar dicha cámara de activación durante 15 min para obtener la degranulación total. Esto puede compararse con la disminución del recuento plaquetario antes de su uso para verificar que el PRP haya logrado su degranulación por un recuento bajo (Tabla 2). El rendimiento se calcula por medio de la recuperación plaquetaria, que se obtiene con la fórmula del PRP obtenido, dividido por el recuento total de plaquetas en sangre periférica multiplicado por 100, el cual debe de estar en un rango de 50-65% para garantizar la concentración de

PRP adecuado para su uso, el cual es efectivo por dos ciclos de centrifugación lenta a 1,200 rpm durante 8 min (Valadez Báez et al., 2016).

Aplicación del PRP

El uso de PRP es un enfoque terapéutico emergente, se utiliza en variedad de contextos clínicos que incluyen: dermatología, cirugía plástica, odontología, medicina deportiva, cirugía ortopédica y otros (Abraham et al., 2019; Andía & Maffulli, 2018; Bos Mikich et al., 2018; Dragonas et al., 2019; Gupta & Carviel, 2016; Glynn et al., 2018; Medvedev, VL et al., 2020, Sommerling et al., 2013).

Las plaquetas contienen proteínas bioactivas que controlan factores de crecimiento y diferenciación celular, la síntesis de tejido conectivo y revascularización que conlleva a su uso como restaurador celular en un proceso bioestimulador en diferentes patologías. Si bien los procesos no están establecidos, los resultados demuestran mejoría en los procesos en que se aplique, dando como resultado la angiogénesis necesaria para la epitelización, diferenciación celular, replicación, proliferación y formación de matriz extracelular (Raeissadat et al., 2017; Yadav & Storrie, 2017).

La aplicación de este tratamiento tiene diversidad de usos clínicos, que ha demostrado una eficiencia significativa en los procesos de regeneración sin efectos secundarios en dosis de 3-5 mL de PRP activado aplicado tópicamente durante 3-6 sesiones semanales (Alves & Grimalt, 2018; Hasan & Kumar, 2020; Sommerling et al., 2013).

Reumatología, Traumatología y Medicina Deportiva

El PRP regula las citocinas que intervienen en procesos de neovascularización, proliferación de tenocitos, fibroblastos, monocitos, y condrocitos, así como el efecto de reclutamiento de células inflamatorias con efecto inhibitorio de citocinas proinflamatorias (IL-8) con actividad antiinflamatoria y regenerativa, siendo una opción interesante en pacientes con artritis reumatoidea (Badsha et al., 2020) o con lesiones deportivas que requieren un antiinflamatorio pero sin un tratamiento quirúrgico (de Macedo et al., 2020).

Estos mecanismos biológicos y moleculares han demostrado ser eficientes clínicamente al aplicarse en diversas enfermedades articulares agudas y crónicas,

Tabla 2

Concentraciones de factores de crecimiento y conteo celular en sangre periférica y plasma rico en plaquetas (PRP)

Factor o célula	Sangre periférica	Concentración en PRP
PDGF-AB (pg/mL)	45	360
TGC-B1 (pg/mL)	35	320
VEGF (pg/mL)	55	560
IGF-1 (pg/mL)	13	175
Plaquetas (/mm ³)	265,000	1,250,000
Leucocitos (/mm ³)	5,600	20,000
Granulocitos (/mm ³)	3,330	480
Mononucleares (/mm ³)	1960	14,000
CD 34+ (/mm ³)	0.5	175

Basado de Alcaraz-Rubio et al., 2015; Amable et al., 2013; Everts, 2018.

Nota. Adaptado de “Autologous platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells for the treatment of chronic wounds” por P. A. Everest, 2018, En K. H. Dogan (Ed.) *Wound Healing – Current Perspectives*, Chapter 3 (<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80502>); “Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina Regenerativa” por J. Alcaraz-Rubio, A. Oliver-Iguacel & J. M Sánchez-López, 2015, *Revista de Hematología México*, 16, pag.131; “Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors” por P. R. Amable, R. B. V., Carias, M. V., Teixeira, I. C. Pacheco, R. J. F. Corrêa do Amaral, J. M Granjeiro & R. Borojevic, 2013, *Stem Cell Research & Therapy*, 4, 67 (<https://doi.org/10.1186/scrt218>)

tal es el caso del manejo de dolor e inflamación en la osteoartritis en general (Andia & Maffulli, 2013; Rashid & Kwok, 2019), de la rodilla (Ghai et al., 2019; Glynn et al., 2018), fascitis plantar (Tiwari & Bhargava, 2013), tendinopatías degenerativas (Wesner et al., 2016), daño colateral de ligamentos (Zou et al., 2020), o su liberación (Trull-Ahuir et al., 2020) y gonartrosis (Yaradilmis et al., 2020) en particular. Es de resaltar que, en algunos casos, los tratamientos con PRP son inferiores a los tratamientos convencionales como cuando se utiliza cortisona (Tabrizi et al., 2020) (Tabla 3).

Odontología y Cirugía Maxilofacial

Posiblemente en la odontología y la cirugía maxilofacial es donde existe más evidencia experimental y clínica a favor del uso de PRP en el tratamiento de

diversos padecimientos. Experimentalmente se ha demostrado que el PRP aumenta la irrigación sanguínea y la oxigenación en lugares donde la circulación es limitada apoyado por sus factores de crecimiento, la restauración celular y el proceso de cicatrización autólogo. En ese caso se cumplen dos funciones, la dirigida contra el proceso infeccioso (Varshney et al., 2019) y el apoyo a la cicatrización y regeneración periodontal (Martínez et al., 2018) (Tabla 3).

Clínicamente se ha demostrado que tanto PRP como el plasma rico en fibrina (PRF) son muy útiles en la odontología regenerativa (Martínez et al., 2018), particularmente en endodoncia, periodoncia, diversos procedimientos de medicina y cirugía oral, osteonecrosis y disfunción temporomandibular (Glavina et al., 2017; Xu et al., 2020). Estos hallazgos han permitido la edición del libro de texto sobre el PRP y factores de crecimiento en la odontología restaurativa (Miron & Choukroun, 2017).

Tabla 3

Evidencia reciente de aplicación del plasma rico en plaquetas en diferentes áreas de la medicina

Patología	Estudio	Resultados	Referencia
Reumatología, Traumatología y Medicina Deportiva	Lesión crónica de articulaciones por fractura o por desgaste articular.	Acelera la curación de lesiones músculo esqueléticas, brinda mecanismos de auto recuperación y neovascularización.	Andia & Maffulli, 2013; Apte et al., 2020.
	Deportistas profesionales de fútbol americano y baloncesto.	Buenos resultados, retorno a la competición más rápida y acorta la recuperación.	Chahla et al., 2017; Nunes et al., 2016.
Endocrinología	Producto autólogo con factores de crecimiento fibroblástico aumenta oxigenación a tejidos afectados.	Autólogo de fácil aplicación de tipo local, mejora los síntomas agudos de la cicatrización.	Tripathi & Gupta, 2018
Oftalmología	Problemas oftalmológicos relacionados con superficie ocular y de córnea.	Aumentó vimectina, vinculina, cortactina y actina, asociadas a regeneración de matriz corneal, usando gotas oftálmicas 8 h/7 días.	Anitua et al., 2018
Cirugía General Plástica y Dermatológica	Concentrados de plaquetas demuestran revitalización de piel, rostro, mejora notable de arrugas en los pliegues nasolabiales y en vitíligo.	En 20 voluntarios con una sola inyección de PRP aumentó la elasticidad dérmica, grosor de colágeno y disminución de eritemas y cicatrices de acné atrófico.	Aghaei, 2017
Ginecología y Urología	Engrosa 4-6 mm uterinos la capa endometrial y la proliferación de papila dérmica por su crecimiento de fibroblastos y la β -catenina.	Aplicación de 3 cc de PRP en cavidad.	Abraham et al., 2019
	Revisión de la literatura en varias fuentes sobre ensayos clínicos en disfunción eréctil.	La evidencia demuestra potencial en el tratamiento de disfunción eréctil sin reacciones adversas.	Epifanova et al., 2019; Scott et al., 2019
Odontología	Estimula la proliferación y clonogenicidad de células de ligamento priodontal	Exposición por 2-14 días de ligamento periodontal y evaluación por inmunofluorescencia	Martínez et al., 2018
	Mejora cicatrización de tejidos blandos y sintomatología post-operatoria en injertos óseos y recuperación de senos maxilares.	Aplicación de 1.5 cc de PRP en área afectada cada 72 h.	Dragonas et al., 2019 Varshney et al., 2019
Neumología	Aplicación en diferentes en pacientes con: hemoptisis, neumotórax, fistulas respiratorias y traumatismo de tráquea.	Regeneración en zona dañada por degranulación, su acción dura alrededor de 8 días, tiempo aproximado de vida plaquetaria.	Rioseco et al., 2014, 2020
	Papel de la nebulización con PRP en mejorar quemaduras respiratorias por inhalación.	En 40 pacientes quemados se logró efectos terapéuticos beneficiosos en daño traqueo-bronco-pulmonar.	Salama et al., 2019

Tabla 3 (Continuación)

Patología	Estudio	Resultados	Referencia
Infectología	Mejora el proceso de curación, elimina agentes infecciosos.	Unas dosis de 100,000 plaquetas cada 72 h mejora la cicatrización.	Pavlovic et al., 2016
	Evaluación de la activación plaquetaria en infección por influenza virus y sepsis bacteriana.	El involucramiento de plaquetas-neutrófilos se manifiesta como defensa intrínseca con el virus. Se demuestra experimentalmente el efecto contra sepsis bacteriana.	Koupenova et al., 2019 Assinger et al., 2019 Zhang et al., 2019

Endocrinología

En pacientes con diabetes, existen infecciones severas ya sea por decúbito o heridas presentadas como úlceras de pie diabético. El PRP es importante en un plan de tratamiento autólogo, donde los factores de crecimiento plaquetario apoyan las tres fases de la cicatrización de heridas y en última instancia contribuyen al cierre de lesiones difíciles de curar. La aplicación clínica en pie diabético crónico demuestra eficacia (Babaei et al., 2017; Singh et al., 2019; Tripathi & Gupta, 2018), confirmada por estudios meta-analíticos que demuestran que, a pesar de los problemas metodológicos encontrados, su uso es un buen candidato para tratar clínicamente el pie diabético que no cicatriza (del Pino-Cedeño et al., 2018), sin efectos adversos (Hu et al., 2019) y usando tanto PRP autólogo como PRP alogénico (He et al., 2020).

Además de su actividad regenerativa, el PRP juega un papel como antibacteriano y antiinflamatorio (Li et al., 2019), la administración perineural es efectiva en aliviar la neuropatía diabética (Hassanien et al., 2019), mejora los niveles de glucosa, interrumpe la secreción de insulina y el estrés oxidativo en diabetes inducida en ratas (Zarin et al., 2020) y eleva los niveles de factores de crecimiento que están deficientes en pacientes con diabetes (Shi et al., 2018).

Cirugía general, plástica y Dermatología

El PRP autólogo ha demostrado propiedades benéficas en los procesos de reparación, restauración y regeneración celular; sin embargo, no existe estudio, como en otras afecciones, que determine por qué sirven de apoyo para este proceso, pero es una herramienta

ta por todos sus factores de activación biológica, en el rejuvenecimiento de tejidos donde existen efectos estimuladores sobre los fibroblastos dérmicos sin ocasionar daños al tejido. La aplicación clínica de estos conocimientos ha demostrado efectos benéficos en diversas intervenciones quirúrgicas, como tonsilectomía pediátrica (Gökçe Kütük & Özdaş, 2018), cirugía plástica y caumología (García-Salas et al., 2018; Planas Pavón et al., 2019), cirugía cardíaca en una casuística de más de 2,000 pacientes (Patel et al., 2016), manejo de úlceras crónicas (Everts, 2019) y vasculíticas que no sanan (Sriram et al., 2016) y cirugía maxilofacial (Rodríguez Flores et al., 2012; Franchini et al., 2019, Medvedev, VL et al., 2020) pero particularmente se ha demostrado un sustancial beneficio para cicatrizar lesiones, aumento de la sobrevivencia celular y aumento de la regeneración de trasplante óseo y de médula ósea (Sommerling et al., 2013; Zhou et al., 2020).

La aplicación que más ha llamado la atención es su uso en tratamientos de cirugía en la dermatología cosmética, tal es el caso de procesos de rejuvenecimiento dérmico (Aghaei, 2017; Alam et al., 2018), tratamiento de vitíligo (Mercuri et al., 2020; Montiel Saura et al., 2017), estética facial (Samadi et al., 2018) y restauración de la viabilidad, crecimiento y sobrevivencia del cabello (Dervishi et al., 2019; Li et al., 2012) en particular en la alopecia androgénica (Bayat et al., 2019; Gentile et al., 2020; Gupta & Carviel, 2017).

Ginecobstetricia y Urología

El PRP mejora los epitelios aumentando su permeabilidad y oxigenación en el proceso de vascularización sanguínea regenerando los tejidos, causando una bioactivación celular y en consecuencia mejora la

calidad de grosor endometrial, así como su pared se ve beneficiada en los procesos de desarrollo embrionario cuando hay fecundación y regeneración (Abraham et al., 2019) y protege la función ovárica contra daño inducido por Cy en ratas (Ozcan et al., 2020), por lo que se postula que es útil en la medicina reproductiva (Bos-Mikich et al., 2018).

Posee efecto renoprotector en la nefrotoxicidad inducida por cisplatina en ratas (Salem et al., 2018), mejora la reparación de la disección arterial en cirugía renal aguda administrada postquirúrgicamente (Tong et al., 2020) y aunado al uso de laser de dióxido de carbono es útil para tratar la incontinencia urinaria por estrés (Behnia-Willison et al., 2020).

Hay estudios que demuestran tratamiento potencial de disfunción sexual masculina y que puede ser útil en andrología (Epifanova et al., 2019), aunque revisiones críticas de la literatura indican la necesidad de estudios clínicos apropiados antes de aceptarlo como un tratamiento estándar en la disfunción eréctil (Scott et al., 2019).

Oftalmología

El PRP se considera una técnica novedosa para la restauración en el proceso de envejecimiento, ya que activa la producción de colágeno, elastina y ácido hialurónico a partir de precursores de prolina, lisina, y glucosamina, incrementa la migración de fibroblastos y queratinocitos conjuntivales, además de ser un apoyo en la conjuntivitis seca, donde no hay tratamiento conocido, tal es el caso del síndrome de Sjögren. Se obtienen buenos resultados en el síndrome de ojo seco, síndrome ocular post-Lasik, úlceras de corneas tórpidas, como regenerador de la función lacrimal, en el tratamiento de glaucoma (Cárdenas Monzón & Negrin Cáceres, 2017) y de úlcera corneal neurotrófica (Wróbel-Dudzińska et al., 2018) (Tabla 3).

Neumología

La revisión específica de Rioseco y colaboradores (2014) demuestra que los estudios clínicos en casos de hemoptisis grave acompañada de compromiso hemodinámico o respiratorio, en neumotórax, en el cierre de fistulas respiratorias y en recuperación de la ruptura traumática de tráquea, permiten concluir que PRP es fácil de obtener, accesible, barato y no presenta mayores riesgos. Su actividad se relaciona con la presencia de múltiples mediadores de crecimiento responsables

de la formación de células mesenquimáticas y angiogénicas que favorecen el desarrollo y la defensa del tejido respiratorio nuevo. El resultado favorable en las situaciones clínicas planteadas indica que puede ser un tratamiento definitivo (Shareef et al., 2020), ya que regenera la función respiratoria, acorta el tiempo de estadía hospitalaria y abre la posibilidad de usarlo en casos de neumología, como enfisema pulmonar de los lóbulos superiores. En un estudio reciente, los autores utilizan PRP autólogo local con resultados rápidos y efectivos en dos casos de ruptura traqueal aguda post intubación (Rioseco et al., 2020).

Estudios de edema inducido experimentalmente por sepsis en ratones, demuestran que el PRP regula la actividad de la quinasa endotelial de la túnica interna y previene la fuga vascular en los pulmones, por lo que se propone su uso terapéutico como regenerador potencial para el síndrome respiratorio agudo inducido por sepsis, así como otras enfermedades con permeabilidad vascular anormal (Mammoto et al., 2015a, 2015b). Un estudio clínicopatológico en ratas albinas en las que se indujo fibrosis pulmonar por amiodarona, demostró que la aplicación de PRP tiene un efecto remodelador de la lesión pulmonar provocada (Maher et al., 2020). El uso de PRP en forma de aerosol ayuda a la regeneración de las vías respiratorias por inhalación y mejora el proceso de convalecencia en pacientes asmáticos de tipo crónico (Salama et al., 2019).

Infectología

Más allá del efecto cicatrizante y regenerativo del PRP y sus factores de crecimiento, también se ha demostrado actividad contra diversos microorganismos que infectan a pacientes postoperados como *Candida albicans*, *Enterococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus agalactiae* y *S. oralis* (Drago et al., 2013; Li & Li, 2013), aparentemente por un proceso bacteriostático más que bactericida (Del Fabbro et al., 2016; Varshney et al., 2019). Además, presenta un efecto antiinflamatorio en modelos in vitro de heridas infectadas en pacientes diabéticos (Li et al., 2019), por asociación con el PRP (Cieślak-Bielecka et al., 2019) y en el tratamiento de lesiones crónicas que fácilmente adquieren infecciones (Piccin et al., 2017). La evaluación de laboratorio y clínica de PRP activado demuestra que presenta actividad antimicrobiana, activadora de leucocitos y regeneradora que le permite un uso confiable en pacientes que requieren un tratamiento prolongado, sugiriendo

que se realicen más ensayos clínicos e investigaciones translacionales (Zhang et al., 2019).

En la infección por el virus de la influenza, se ha demostrado que las plaquetas juegan un papel antiviral e inmunomodulador en modelos murinos (Koupenova et al., 2019), así como en el manejo de sepsis por la actividad proinflamatoria, antiinflamatoria y de reparación tisular de las plaquetas (Assinger et al., 2019).

Conclusiones

Luego de analizar esta revisión, se concluye que, a pesar de su amplio uso clínico, no se tiene un procedimiento estandarizado cuando se aplica el PRP en forma autóloga. Tampoco se conoce bien el mecanismo de acción de todos los factores de crecimiento plaquetarios, aunque es conocido que estos mejoran de una manera dirigida y sustancial la permeabilidad vascular, la regeneración celular, la cicatrización tisular y la activación biológica de defensas del cuerpo.

Se requieren más estudios de laboratorio y clínicos acerca del PRP para responder a las dudas que puedan surgir en relación con la acción de este. En procesos degenerativos celulares su uso como procedimiento regenerativo y de activación celular en patologías sistémicas y de tipo viral puede accionar de una manera ágil y rápida para detener la biodegradación presentada en enfermedades donde no se tiene un tratamiento establecido, como en COVID-19. Este tratamiento podría ser aplicado como complementario en los estadios asintomáticos previo a que el proceso infeccioso llegue a su fase de complicación pulmonar severa, ya que, al ser autólogo, puede regular el sistema inmune, regenerar los órganos y tejidos afectados y estabilizar la biodegradación multisistémica que esta enfermedad conlleva.

Referencias

- Abraham, S., Rangaswamy, S. P., & Chinnaiah, A. (2019). Platelet rich plasma (PRP) therapy: An approach in endometrium regeneration. *International Journal of Research and Review*, 6(9), 97-102.
- Aghaei, S. (2017). Platelet-rich plasma in skin rejuvenation. *Journal of Surgical Dermatology*, 2, 61-62. <https://doi.org/10.18282/jsd.v2.i2.150>
- Alam, M., Hughart, R., Champlain, A., Geisler, A., Paghdal, K., Whitting, D., ... Poon, E. (2018). Effect of platelet-rich plasma injection for rejuvenation of photoaged facial skin. A randomized clinical trial. *JAMA Dermatology*, 154(12), 1447-1452. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3977>.
- Alcaraz-Rubio, J., Oliver-Iguacel, A., & Sánchez-López, J. M. (2015). Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina Regenerativa. *Revista de Hematología México*, 16, 128-142.
- Alves, R., & Grimalt, R. (2018). A review of platelet-rich plasma: History, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disorders*, 4, 18-24. <https://doi.org/10.1159/000477353>
- Amable, P. R., Carias, R. B. V., Teixeira, M. V., Pacheco, I. C., Corrêa do Amaral, R. J. F., Granjeiro, J. M., & Borojevic, R. (2013). Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Research & Therapy*, 4(3), 67. <https://doi.org/10.1186/scrt218>
- Ambrosio, A. L., & Di Pietro, S. M. (2017). Storage pool disease illuminate platelet dense granules biogenesis. *Platelets*, 28(2), 138-146. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.124378>
- Andia, I., & Maffulli, N. (2013). Platelet-rich plasma for managing pain and inflammation in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 9(12), 721-730. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.14>
- Anitua, E., de la Fuente, M., Muruzabal, F., Sánchez-Ávila, R. M., Merayo-Llodes, J., Azkargorta, M., ... Orive, G. (2018). Differential profile of protein expression on human keratocytes treated with autologous serum and plasma rich in growth factors (PRGF). *PloS One*, 13(10), Article e20205073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205073>
- Apte, S. S., Chen, D. S., & Ferrara, N. (2020). VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell*, 176(6), 1248-1264. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.021>
- Assinger, A., Schrottmaier, W. C., Salzman, M., & Rayes, J. (2019). Platelets in sepsis: An update on experimental models and clinical data. *Frontiers*

- in Immunology*, 10, 1687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01687>
- Babaei, V., Afradi, H., Ghardani, H. Z., Nasser, F., Azarafza, M., & Teimourian, S. (2017). Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma. *Journal of Wound Care*, 26(12), 784-787. <https://doi.org/10.12968/jowc.2017.26.12.784>
- Badsha, H., Harifi, G., & Murrell, W. D. (2020). Platelet rich plasma for treatment of rheumatoid arthritis: Case series and review of literature. *Case Reports in Rheumatology*, Article e8761485. <https://doi.org/10.1155/2020/9861485>
- Battle, E., & Massagué, J. (2019). Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*, 50(4), 924-940. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.024>
- Bayat, M., Yazdanpanah, M. J., Alamdari, D. H., Banihashemi, M., & Salehi, M. (2019). The effect of platelet-rich plasma injection in the treatment of androgenetic alopecia. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 18(6), 1624-1628. <https://doi.org/10.1111/jocd.12907>
- Behnia-Willison, F., Nguyen, T. T. T., Norbury, A. J., Mohamadi, B., Salvatore, S., & Lam, A. (2020). Promising impact of platelet rich plasma and carbon dioxide laser for stress urinary incontinence. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, X: 5, Article e100099. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100099>
- Bos-Mikich, M. A., de Oliveira, R., & Frantz, N. (2018). Platelet-rich plasma therapy and reproductive medicine. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 35(5), 753-756 <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1159-8>
- Breen, E. C. (2007). VEGF in biological control. *Journal of Cellular Biochemistry*, 102(6), 1358-1367. <https://doi.org/10.1002/jeb.21579>
- Cárdenas Monzón, L., & Negrin Cáceres, Y. (2017). Plasma rico en plaquetas: una alternativa terapéutica versátil en enfermedades oftálmicas. *Medicentro (Villa Clara)*, 21(2), 90-100
- Castro-Piedra, S. E., & Arias-Varela, K. A. (2019). Actualización en plasma rico en plaquetas. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 142-150.
- Chahla, J., Cinque, M. S., Piuze, N. S., Mannava, S., Geeslin, A. G., Murray, I. R., ... LaPrade, R. E. (2017). A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting A systematic review of the clinical orthopaedic literature. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 99, 1769-1779. <https://doi.org/10.2106/JBSJ.16.01374>
- Chand, J., Arora, S. A., & Chhina, S. (2020). IL-8 as a potential diagnostic salivary biomarker in periodontal diseases – A systematic review. *International Journal of Science and Healthcare Research*, 5(1), 55-60.
- Cieślak-Bielecka, A., Reichert, P., Skowroński, R., & Królikowska, A. (2019). A new aspect of in vitro antimicrobial leukocyte- and platelet-rich plasma activity based on flow cytometry assessment. *Platelets*, 30(6), 728-736. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1513472>
- de Araujo, R., Lôbo, M., Trindade, K., Silvia, D. F., & Pereira, N. (2019). Fibroblast growth factors: A controlling mechanism of skin aging. *Skin Pharmacology & Physiology*, 32, 275-282. <https://doi.org/10.1159/000501145>
- de Macedo, A. P., Duarte Lana, J. F. S., Pedrozo, C. M., Bottene, I. C., de Medeiros, J. R. M., & da Silva, L. Q. (2020). The regenerative medicine potential of PRP in elite athlete injuries. *Fortune Journal of Rheumatology*, 2, 16-26. <https://10.26502/fjr.26880014>
- Del Fabbro, M., Bortolin, M., Taschieri, S., Ceci, C., & Weinstein, R. L. (2016). Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. *Platelets*, 27(4), 276-285. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1116686>
- del Pino-Cedeño, T., Trujillo-Martín, M. M., Andia, I., Aragón-Sánchez, J., Herrera-Ramos, E., Iruzubieta-Barragán, F. J., & Serrano-Aguilar, P. (2018). Platelet-rich plasma for the treatment of diabetic foot ulcer. *Wound Repair and Regeneration*, 27(2), 170-182. <https://doi.org/10.1111/wrr.12690>
- Dervishi, G., Liu, H., Peternel, S., Labeit, A., & Peinemann, F. (2019). Autologous platelet-rich plasma therapy for pattern hair loss: A systematic

- review. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19(4), 827-835. <https://doi.org/10.1111/jocd.13113>
- Drago, L., Bortolin, M., Vassena, C., Tascieri S., & Del Fabbro, M. (2013). Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiology*, 13, 47. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-47>
- Dragonas, P., Schiavo, J. H., Avila-Ortiz, G., Palaiologou, A., & Katsaros, T. (2019). Plasma rich in growth factors (PRGF) in intraoral bone grafting procedures: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial*, 47(3), 443-453. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2019.01.012>
- Epifanova, M. V., Gvasalia, B. R., Durashov, M. A., & Artemenko, S. A. (2019). Platelet-rich plasma therapy for male sexual dysfunction: Myth or reality? *Sexual Medicine Reviews*, 8(1), 106-113. <https://doi.org/10.1017/j.sxmr.201.02.002>
- Everts, P. A. (2018). Autologous platelet-rich plasma and mesenchymal stem cells for the treatment of chronic wounds. En K. H. Dogan (Ed.) *Wound Healing – Current Perspectives* (Chapter 3), Intechopen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80502>
- Flori, H., Sapru, A., Quasney, M. W., Gildengorin, G., Curley, M. A. Q., Matthay, M. A., ... Sepsis Investigation Network. (2019). A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*, 23(1), 128. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2342-8>
- Franchini, M., Cruciani, M., Mengoli, C., Masiello, F., Marano, G., D'Aloja, E., ... Liunbruno, G. M. (2019). The use of platelet-rich plasma in oral surgery: A systematic review and meta-analysis. *Blood Transfusion*, 17(5), 357-367. <https://doi.org/10.2450/2019.0177-19>
- Frezzetti, D., Gallo, M., Maiello, M. R., D'Alessio, A., Normanno, N., & de Luca, A. (2017), VEGF as a potential target in lung cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 21(10), 959-966. <https://doi.org/10.1080/14728222.1371137>
- García-Salas, J. D., Carrillo-Gorena, J., Cisneros-Castolo, M. Sierra-Santiesteban, F., & Enríquez-Sánchez, L. (2018). Allogeneic activated platelet-rich plasma in skin grafts of patients with grade III burns. *Cirujano General*, 40(4), 230-237.
- Gentile, P., & Garcovich, S. (2020). Systematic review of platelet-rich plasma use in androgenetic alopecia compared with Minoxidil[®], Finasteride[®], and adult stem cell-based therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 2702. <https://doi.org/10.3390/ijms21082702>
- Ghai, B., Gupta, V, Jain, A., Goel, N., Chouhan, D., & Batra, Y. K. (2019). Effectiveness of platelet rich plasma in pain management of osteoarthritis knee: Double blind, randomized comparative study. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 69(5), 439-447. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2019.06.005>
- Giannoni, P., Fais, F., Cutrona, G., & de Toterò, D. (2019). Hepatocyte growth factor: A microenvironmental resource for leukemic cell growth. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 292. <https://doi.org/10.3390/ijms200020292>
- Glavina, A., Vucicevic Boras, V., Gabric, D., Susic, M., Granic, M., & Pelivan, I. (2017). Plasma rich in growth factors in dentistry. *Australasian Medical Journal*, 10(6), 497-501. <https://doi.org/10.21767/AMJ.2017.3000>
- Glynn, L. G., Mustafa, A., Casey, M., Krawczyk, J., Blom, J., Galvin, R., ... Mallen, C. (2018). Platelet-rich plasma (PRP) therapy for knee arthritis: A feasibility study in primary care *Pilot and Feasibility Studies*, 4(93). <https://doi.org/10.1186/s40814-018-0288-2>.
- Gökçe Kütük, S., & Özdaş, T. (2018). The impact of platelet-rich plasma therapy on short-term postoperative outcomes of pediatric tonsillectomy patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 276(2), 48-495. <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5211-1>
- Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S. I., Mateus, J., Dan, J. M., Moderbacher, C. R., ... Sette, A. (2020). Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.015>
- Groeneveldt, C., van Hall, T., van der Burg, S. H., ten Dijke, P., & van Montfoort, N. (2020). Immunotherapeutic potential of TGF- β inhibition and oncolytic virus. *Trends in Immunology*, 41(5), 406-420. <https://doi.org/10-1016/j.it.2020.03.003>

- Gupta, A. K., & Carviel, J. L. (2017). Meta-analysis of efficacy of platelet-rich plasma therapy for androgenetic alopecia. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(1), 55-58. <https://doi.org/10.1080/09546634.2016.1179712>
- Hasan, I., & Kumar, P. (2020). Platelet rich plasma (P.R.P) treatment: A view. *International Journal of Clinical Nursing*, 1(1), 34-47
- Hassanien, M., Elawamy, A., Kamel, E. Z., Khalifa, W. A., Makarem, Y. S., Abolfadl, G. M., ... El Zohne, R. A. (2019). Perineural platelet-rich plasma for diabetic neuropathic pain, could it make a difference? *Pain Medicine*, 21(4), 757-765. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz140>
- He, M., Guo, X., Li, T., Jiang, X., Chen, Y., Yuan, Y., ... Deng, W. (2020). Comparison of allogenic platelet-rich plasma with autologous platelet-rich plasma for the treatment of diabetic lower extremity ulcer. *Cell Transplantation*, 29, 1-9. <https://doi.org/10.1177/096368970931428>
- Hersant, B., Sid-Ahmed, M., Braud, L., Jourdan, M., Baba-Amer, Y., Meningaud, J.-P., & Rodriguez, A.-M. (2019). Platelet-rich plasma improves de wound healing potential of mesenchymal stem cells through paracrine and metabolism alterations. *Stem Cell International*, Article e1234263. <https://doi.org/10.1155/2019/1234263>
- Hirayama, K., Su, Y., Chiba, M., Iztusu, M., & Yuki, M. (2020). Relationship between quality of life and skin toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitor in cancer patients: A literature review. *Japan Journal of Nursing Science*, 17(3), Article e12321. <https://doi.org/10.1111/jjns.12321>
- Hu, Z., Qu, S., Zhang, J., Cao, X., Wang, P., Huang, S., ... Zhu, J. (2019). Efficacy and safety of platelet-rich plasma for patients with diabetic ulcers: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Wound Care*, 8, 298-308. <https://doi.org/10.1089/wound.2018.0842>
- Kardas, G., Daszyńska-Kardas, A., Marynowski, M., Brząkaska, O., Kuna, P., & Panek, M. (2020). Role of platelet-derived growth factor (PDGF) in asthma as an immunoregulatory factor mediating airway remodeling and possible pharmacological target. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 47. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00047>
- Kitamura, K., Nagoshi, N., Tsuji, O., Matsumoto, M., Okano, H., & Nakamura, M. (2019). Application of hepatocyte growth factor for acute spinal cord injury: The road from basic studies to human treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), Article e1054. <https://doi.org/10.3390/ijms20051054>
- Koupenova, M., Corkrey, H. A., Vitseva, O., Manni, G., Pang, C. J., Clancy, L., ... Freedman, J. E. (2019). The role of platelets in mediating a response to human influenza infection. *Nature Communications*, 10(1), Article e1780. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09607-x>
- Li, H., & Li, B. (2013). PRP as a new approach to prevent infection: Preparation and *in vitro* antimicrobial properties of PRP. *Journal of Visualized Experiments*, (74), Article e50351. <https://doi.org/10.3791/50351>
- Li, T., Ma, Y., Wang, M., Wang, T., Wei, J., Ren, R., ... Chen, B. (2019). Platelet-rich plasma plays an antibacterial, anti inflammatory and cell proliferation promoting role in an in vitro model for diabetic infected wounds. *Infection and Drug Resistance*, 12, 297-309. <https://doi.org/10.2147/IDR.S186651>
- Li, Z. J., Choi, H.-I., Choi, D.-K., Sohn, K.-C., Im, M., Seo, Y.-J., ... Lee, Y. (2012). Autologous platelet-rich plasma: A potential therapeutic tool for promoting hair growth. *Dermatologic Surgery*, 38(7 Pt 1), 1040-1046. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2012.02394.x>
- Maher, Z. M., Elsayied, A. R.A., & El.Din, M. M. (2020). Clinicopathological studies on the remodeling effect of platelet-rich plasma on lung fibrosis induced by amiodarone in albino mice. *Veterinary Medicine & Public Health Journal*, 1(3), 108-114. <https://doi.org/10.31559/vmph2020.1.3.8>
- Mammoto, T., Chen, Z., Jiang, A., Jiang, E., Ingber, D. E., & Mammoto, A. (2015a). Acceleration of lung regeneration by platelet-rich plasma extract through the low-density lipoprotein receptor-related protein 5-Tie2 pathway. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 54(1), 103-113. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014.0045OC>

- Mammoto, T., Jiang, A., Jiang, E., & Mammoto, A. (2015b). Platelet-rich plasma extract pulmonary edema through angiopoietin-Tie2 signaling. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 52(1), 56-64. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-007OC>
- Marck, R. E., Gardien, K. L. M., Vlig, M., Breederveld, R. S., & Middelkoop, E. (2019). Growth factor quantification of platelet-rich plasma in burn patients compared to matched healthy volunteers. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 288. <https://doi.org/10.3390/ijms20020288>
- Martínez, C. E., Gómez, R., Kalergis, A. M., & Smith, P. C. (2018). Comparative effect of platelet-rich plasma, platelet-poor plasma, and fetal bovine serum on the proliferative response of periodontal ligament cell subpopulations. *Clinical Oral Investigation*, 23(5), 2455-2463. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2637-1>
- Mercuri, S. R., Vollono, L., & Paolino, G. (2020). The usefulness of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vitiligo: State of the art and review. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1749-1755. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S239912>
- Medvedev, V. L., Kogan, M. I., Mihailov, I. V. & Lepetunov, S. N. (2020). [Plasma autólogo rico en plaquetas: ¿que es y para qué?] *Urology Herald*, 8(2), 67-77. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-2-67-77>
- Miron, R. J., & Choukroun, J. (Ed.). (2017). *Platelet rich fibrin in regenerative dentistry. Biological background and clinical indications*. Oxford, UK: Wiley Blackwell.
- Montiel Saura, Y., Chamizo Cabrera, M. G., & Arce González, M. (2017). Plasma rico en plaquetas y uso terapéutico en vitiligo. *Folia Dermatológica Cubana*, 11(3), Article e63,
- Nicolai, L., Gaertner, F., & Massberg, S. (2019). Platelets in host defense: Experimental and clinical insights. *Trends in Immunology*, 40(10), 922-938. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.08.004>
- Nunes, Q. M., Li, Y., Sun, C., Kinnunen, T. K., & Ferning, D. G. (2016). Fibroblast growth factors as tissue repair and regeneration therapeutics. *PeerJ*, 4, Article e1535. <https://doi.org/10.7717/peerj.1535>
- Ozcan, P., Takmaz, T., Tok, O. E., Islek, S., Yigit, E. N., & Ficicioglu, C. (2020). The protective effect of platelet-rich plasma administered on ovarian function of female rats with Cy-induced ovarian damage. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 37(3), 865-873. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01689-7>
- Pardo, M., Cheng, Y., Stibon, Y. H, Lowell, J. A., Grieco, S. F., Worthen, R. J., ... Barrera-Diaz, A. (2018). Insulin growth factor 2 (IGF2) as an emergent target in psychiatric and neurological disorders. Review. *Neuroscience Research*, 149, 1-13. <https://doi.org/j.neures.2018.10.012>
- Patel, A. N., Selzman, C. H., Kumpati, G. S., McKellar, S. H., & Bull, D. A. (2016). Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: Outcome analysis of 2000 patients. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11, Article 62. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0542-9>
- Pavlovic, V., Ciric, M., Jovanovic, V., & Stojanovic, P. (2016). Platelet rich plasma: a short overview of certain bioactive components. *Open Medicine*, 11(1), 242-247. <https://doi.org/10.1515/med-2016-0048>
- Piccin, A., Di Pierro, A. M., Canzian, L., Primerano, M., Corvetta, D., Negri, G., ... Fontanella, F. (2017). Platelet gel: A new therapeutic tool with great potential. *Blood Transfusion*, 15(4), 333-340. <https://doi.org/10.2450/2016.0038-16>
- Planas Pavón, M., González Piedra, M., Zamora Santiesteban, Y., & Fuentes Céspedes, O. (2019). Aplicación del plasma rico en plaquetas en la especialidad de cirugía plástica y caumología. *Investigación Medicoquirúrgicas*, 11 (Supl. 1).
- Presta, M., Chiodelli, P., Giacomani, A., Rusnati, M., & Ronca, R. (2017). Fibroblast growth factors 8FGFs in cancer: FGF traps as a new therapeutic approach. *Pharmacology & Therapeutics*, 179, 171-187. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.05.013>
- Raeissadat, S. A., Babae, M., Rayegani, S. M., Hashemi, Z., Hamidieh, A. A., Mojjani, P., & Vanda, H. F. (2017). An overview of platelet products (PRP, PRGF, PRF, etc.) in the Iranian studies. *Future Science OA*, 3(4), FSO231. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2017-0045>

- Rashid, H., & Kwoh, C. K. (2019). Should platelet-rich plasma or stem cell therapy be used to treat osteoarthritis? *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 45(3), 417-438. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2019.04.010>.
- Rauniyar, K., Jha, S. K., & Jeltsch, M. (2018). Biology of vascular endothelial growth factor C in the morphogenesis of lymphatic vessels. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 6, 7. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2018.00007>
- Redler, L. H., Thompson, S. A., Hsu, S. H., Ahmad, C. S., & Levine, W. N. (2011). Platelet-rich plasma therapy: A systematic literature review and evidence for clinical use. *Physician and Sportsmedicine*, 39(1), 42-51. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.02.1861>
- Rioseco, P., Céspedes, V., Muñoz, S., Tapia, S., & Vásquez, D. (2014). Utilidad del plasma rico en plaquetas en neumología. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias*, 30(3), 156-165. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482014000300005>
- Rioseco, S. P., Tapia, Z. S., Céspedes, S. V., Silva, J. P., & Lozano, F. P. (2020). Reporting the usage of platelet rich plasma (PRP) in the treatment of acute post intubation tracheal rupture in two cases. *Current Topics in Medicine and Medical Research*, 4, 130-140.
- Rodríguez Flores, J., Palomar Gallego, M. A., & García-Denche, J. T. (2012). Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 34(1), 8-17. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.10.007>
- Salama, S. M., Kamel, I. H., Ghanem, M., & El-Sherif, A. F. (2019). The efficacy of autologous nebulized platelet rich plasma (PRP) as an early adjuvant therapeutic and prognostic treatment modality in the management of inhalation lung injury. *Egyptian Journal of Plastic Reconstruction Surgery*, 43(2), 203-208. <https://doi.org/10.21608/EJPRS.2019.65115>
- Salem, N., Helmi, N., & Assaf, N. (2018). Renoprotective effect of platelet-rich plasma on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article e9658230. <https://doi.org/10.1155/2018/9658230>
- Samadi, P., Sheykhasan, M., & Khoshinani, H. M. (2018). The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: A comprehensive review. *Aesthetic Plastic Surgery*, 43(3), 803-814. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1293-9>
- Santos, S. C., Sigurjonsson, O. E., Custódio, C. A., & Mano, J. F. (2018). Blood plasma derivatives for tissue engineering and regenerative medicine therapies. *Tissue Engineering. Part B, Reviews*, 24(6), 454-462. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2018.0008>
- Scott, S., Roberts, M., & Chung, E. (2019). Platelet-rich plasma and treatment of erectile dysfunction: Critical review of literature and global trends in platelet-rich plasma clinics. *Sexual Medicine Reviews*, 7(2), 306-312. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.12.006>
- Sharda, A., & Flaumenhaft, R. (2018). The life cycle of platelet granules. *F1000Research*, 7, 236. <https://doi.org/f1000research.13283.1>
- Shareef, S. A., Abdulla, J. E., Shakor, J. K., & Qadir, O. H. (2020). Stimulating and boosting the immune system by increasing the number of white blood cells (leukocytes) to prevent and treat some viral infections. *Prensa Médica Argentina*, 106(5), 236.
- Shen, T., You, Y., Joseph, C., Mirzaei, M., Klistoner, A., Graham, S. L., & Gupta, V. (2017). BDNF polymorphism: A review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging and Disease*, 9(3), 523-536. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0717>
- Shi, G.-J., Shi, D.-R., Zhou, J.-Y., Zhang, W.-J., Gao, C.-Y., Jiang, Y.-P., ... Yu, J.-Q. (2018). Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 101, 510-527. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.02.105>
- Singh, A., Gill, G. K., & Malhotra, N. (2019). Efficacy of autologous platelet rich plasma (prp) dressing in diabetic foot ulcer: An observational study. *International Journal of Orthopaedics Sciences*, 5(3), 53-543
- Solakoglu, O., Heydecke, G., Amiri, N., & Anitua, E. (2020). The use of plasma rich in growths factors (PRGF) in guided *tissue* regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical,

- radiological and clinical results in humans. *Annals of Anatomy – Anatomischer Anzeiger*, 231, Article 151528. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2020.151528>
- Sommeling, C. A., Heyneman, A., Hoeksema, H., Verbelen, J., Stillaert, F. B., & Monstrey, S. (2013). The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: A systematic review. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 66(3), 301-312. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2012.11.009>
- Sriram, S., Sankaralingam, R., Mani, M., & Tamilselvam, T. N. (2016). Autologous platelet rich plasma in the management of non-healing vasculitic ulcers. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(12), 1331-1336. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12914>
- Tabrizi, A., Dindarian, S., & Mohammadi, S. (2020). The effect t of corticosteroid local injection versus platelet-rich-plasma for the treatment of plantar fasciitis in obese: A single-blind randomized clinical trial. *Journal of Foot & Ankle Surgery*, 59(1), 64-68. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.07.004>
- Tiwari, M., & Bhargava, R. (2013). Platelet rich plasma therapy: A comparative effective therapy with promising results in plantar fasciitis. *Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma*, 4(1), 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2013.01.008>
- Tong, J., Cao, L., Liu, L., & Jin, M. (2020). *Impact of autologous platelet rich plasma use on postoperative acute kidney injury in type A acute aortic dissection repair: A retrospective cohort analysis*. Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-66758/v1>
- Tripathi, V. K., & Gupta, P. (2018). Management of diabetic foot ulcers with platelet rich plasma: A clinical study. *National Journal of Clinical Orthopaedics*, 2(3), 9-11.
- Trull-Ahuir, C., Sla, D., Chismol-Abad, J., Vila-Caballer, M., & Lisón, J. F. (2020). Efficacy of platelet-rich plasma as an adjuvant to surgical carpal ligament release: a prospective, randomized controlled clinical trial. *Scientific Reports*, 10, Article 2085. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59113-0>
- Tsujino, T., Isobe, K., Kawabata, H., Aizawa, H., Yamaguchi, S., Kitamura, Y., ... Kawase, T. (2019). Spectrophotometric determination of the aggregation activity of platelets in platelet-rich plasma for better quality controls. *Dentistry Journal*, 7(2), Article 61. <https://doi.org/10.3390/dj7020061>
- Valadez Báez, X. L., Hernández Santos, J. R., Torres Huerta, J. C., Tenopala Villegas, S., & Canseco Aguilar, C. P. (2016). Método óptimo para la obtención de plasma rico en plaquetas en el Servicio de Clínica del Dolor del CMN 20 de noviembre ISSSTE. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 23(4), 175-180. <https://doi.org/10.20986/resed.2016.3419/2016>
- Varshney, S., Dwivedi, A., & Pandey, V. (2019). Antimicrobial effect of various platelet rich concentrates-vibes from in-vitro studies – A systematic review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 9(4), 299-305. <https://doi.org/10.1016/j.joncr.2019.06.013>
- Wang, M., Wei, J., Shang, F., Zang, K., & Ji, T. (2019). Platelet-derived growth factor B attenuates lethal sepsis through inhibition of inflammatory response. *International Immunopharmacology*, 75, Article 10572. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105792>
- Werner, B. C., Cancienne, J. M., Browning, R., Verma, N. N., & Cole, B. J. (2020). An analysis of current treatment trends in platelet-rich plasma therapy in the Medicare Database. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 8(2). <https://doi.org/10.1177/2325967119900811>
- Wesner, M., Defreitas, T., Bredy, H., Pothier, L., Qin, Z., McKillop, A. B., & Gross, D. P. (2016). A pilot study evaluating the effectiveness of platelet-rich plasma therapy for treating degenerative tendinopathies: A randomized control trial with synchronous observational cohort. *PLoS One*, 11(2), Article e0147842. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147842>
- Wróbel-Dudzińska, D., Alio, J., Rodriguez, A., Suchodola-Ratejewicz, E., Kosior-Jarecka, E., Rymgayllo-Jankowska, B. ... Żarnowski, T. (2018). Clinical efficacy of platelet-rich-plasma in the treatment of neurotrophic corneal ulcer. *Journal of Ophthalmology*, Article 3538768. <https://doi.org/10.1155/2018/3538764>

- Wu, H. E., Teixeira, A. L., Barroso, L., Silva, A. P. M., Nicolau, M. S., Ferreira, J. D. R., ... Diniz, B. S. (2019). Epidermal growth factor and fibroblast growth factor-2 circulating levels in elderly with major depressive disorders. *Psychiatric Research*, 272, 141-143. <https://doi.org/10.1017/j.psychres.2018.12.084>
- Xu, J., Gou, L., Zhang, P., Li, H., & Qiu, S. (2020). Platelet-rich plasma and regenerative dentistry. *Australian Dental Journal*, 2020. <https://doi.org/10.1111/adj.12754>
- Yadav, S., & Storrie, B. (2017). The cellular basis of platelet secretion: Emerging structure/ function relationship. *Platelets*, 28(2), 108-118. <https://doi.org/10.1080/09537104.2016.1257786>
- Yaradilmis, Y. U., Demirkele, I., Tagral, A. S., Okkaoglu, M. C., Ates, A., & Altay, M. (2020). Comparison of two platelet rich plasma formulations with viscosupplementation in treatment of moderate grade gonarthrosis: A prospective randomized controlled study. *Journal Orthopedics, Clinical*, 28, 240-246. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2020.01.041>
- Ylä-Herttula, S., Rissanen, T. T., Vajanto, I., & Hartikainen, J. (2007). Vascular endothelial growth factors. *Journal of American College of Cardiology*, 49(10), 1015-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.053>
- Zarin, M., Karbalaeei, N., Keshtgar, S., & Nemati, M. (2020). Platelet-rich plasma improves impaired glucose hemostasis, disrupted insulin secretion, and pancreatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat. *Growth Factors*, 37, 226-237. <https://doi.org/10.1080/0897714.2020.1735382>
- Zhang, W., Guo, Y., Kuss, M., Shi, W., Aldrich, A. L., Untrauer, J., ... Duan, B. (2019). Platelet-rich plasma for the treatment of tissue infection: Preparation and clinical evaluation. *Tissue Engineering Part B*, 25(3), 225-236. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2018.0309>
- Zhou, Y., Shen, H., Wu, Y., Zhao, X., Pei, J., Mou, Z., ... Hua, C. (2020). Platelet-rich plasma therapy enhances the beneficial effect of bone marrow stem cell transplant on endometrial regeneration. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8, 52. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00052>
- Zou, G., Zheng, M., Chen, W., He, X., & Cang, D. (2020). Autologous platelet-rich plasma therapy for refractory pain after low-grade medial collateral ligament injury. *Journal of International Medical Research*, 48(2), 1-7. <https://doi.org/10.1177/0300060520903636>