

Aplicación de las plaquetas con fines regenerativos en Cuba

Application of platelets with regenerative purposes in Cuba

Norma D. Fernández Delgado, Porfirio Hernández Ramírez

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Entre los pilares en que se apoya la *Medicina Regenerativa* están la terapia celular y la administración de factores bioactivos, fundamentalmente los derivados de las plaquetas. En los últimos años, la aplicación de plaquetas con fines regenerativos ha aportado nuevos conocimientos sobre sus posibilidades terapéuticas y se han obtenido avances prometedores con su empleo. En Cuba, el uso de plaquetas en la regeneración de tejidos se está aplicando con resultados favorables en un grupo significativo de enfermedades o condiciones clínicas y endiferentes especialidades, entre las que se encuentran ortopedia y traumatología, angiología, oftalmología, medicina del deporte. Los resultados obtenidos evidencian los beneficios que este tratamiento puede aportar a partir de un proceder simple, seguro, eficiente y económico.

Palabras clave: medicina regenerativa; plaquetas; factores de crecimiento plaquetarios.

ABSTRACT

Among the pillars on which Regenerative Medicine is supported are cell therapy and the administration of bioactive factors, mainly those derived from platelets. In recent years, the application of platelets for regenerative purposes has brought new insights into their therapeutic possibilities and promising advances have been made with their

use. In Cuba, the use of platelets in tissue regeneration is being applied with favorable results in a significant group of diseases or clinical conditions and different specialties, among which are orthopedics and traumatology, angiology, ophthalmology, sports medicine. The evidences show the benefits that this treatment can provide, from a simple, safe, efficient and economic procedure.

Keywords: regenerative medicine; platelets; platelet-derived factors.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido un extraordinario avance en los conocimientos relacionados con la *medicina regenerativa*. El elemento básico de este tipo de medicina, es que se sustenta en las mismas conductas que el organismo emplea para remplazar por células sanas a las dañadas por diversos procesos en determinados tejidos. Ella se apoya en la terapia celular, la administración de factores bioactivos, la ingeniería de tejidos y la terapia génica^{1,2}. Entre los factores bioactivos se encuentran los factores de crecimiento derivados de las plaquetas, los que han demostrado su potencialidad en la reparación de diferentes tejidos³.

A inicios de los años 80 del siglo pasado, se realizaron las primeras aplicaciones de plaquetas con fines regenerativos y su incremento progresivo con resultados satisfactorios ha revolucionado la medicina regenerativa⁴. Las plaquetas se consideran bombas o bolsas biológicas que contienen un verdadero coctel de biomoléculas con capacidad regenerativa y de factores que modulan la angiogénesis y la inflamación³. También tienen actividad bacteriostática frente a un gran número de cepas bacterianas y fúngicas.⁵

El uso terapéutico de las plaquetas en medicina regenerativa se basa en la liberación, después de la activación plaquetaria, en los sitios donde se implantan de una gran cantidad de factores de crecimiento y moléculas bioactivas con capacidad de mejorar la cicatrización de los tejidos. Entre los factores de crecimiento plaquetarios, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas resulta importantísimo en la regeneración tisular debido a que está unido a los vasos sanguíneos, actúa como mitógeno de células mesenquimales y potencia la actividad de las células con receptores para los factores de crecimiento plaquetarios, lo que en su conjunto ayuda a mantener y prolongar la acción iniciada por el resto de los factores de crecimiento⁶.

En Cuba, las primeras aplicaciones clínicas documentadas de plaquetas con fines regenerativos se realizaron en el 2004 y en el 2008 se comenzó la generalización debido a que su obtención es fácil, rápida, económica y no requerir movilización, ni procesamiento especial. Desde entonces el uso, tanto de plaquetas autólogas como alogénicas, se ha incrementado progresivamente. Las preparaciones usualmente empleadas son el plasma rico en plaquetas (PRP) y el lisado plaquetario (LP).

Durante 2015 se realizaron en el país más de 7 000 aplicaciones de plaquetas y en los primeros meses del 2016 su uso ascendió a 8500 aplicaciones, con resultados satisfactorios en la mayoría de los casos; fundamentalmente en afecciones ortopédicas, angiológicas y periodontales. También existen protocolos para su uso en

el ojo seco y en lesiones de músculos y tendones.

Más recientemente, se hicieron combinaciones de células madre y plaquetas; y se comprobó que la combinación funciona como un "mecanismo rapilento" con el que se logra un tratamiento efectivo y más duradero

USOS DE LAS PLAQUETAS EN DIFERENTES ESPECIALIDADES

Ortopedia y Traumatología

En Morón, en el Hospital Provincial General Docente "Antonio Luaces", entre enero de 2004 y diciembre de 2008, se trataron 65 pacientes con diferentes afecciones: pseudoartrosis, retardos de consolidación, lesiones líticas benignas, fracturas de huesos largos y traumas raquimedulares. De ellos, a 7 pacientes se les aplicó PRP en el sitio de la lesión por vía percutánea ya 58 pacientes se les aplicó el PRP asociado con injerto óseo. Los resultados fueron calificados por los investigadores de excelentes en 46 pacientes (70,77 %), buenos en 15 (23,07 %), regulares en tres (4,62 %) y malos en solo uno (1,54 %).⁷ Los resultados positivos obtenidos en pacientes con pseudoartrosis tratados con factores plaquetarios están entre los primeros comunicados en la literatura y confirmados en trabajos recientes⁸. Otros estudios también han confirmado la positividad del uso de las plaquetas en las lesiones óseas⁹.

Mediante una colaboración entre el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) y la facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera" se trataron 20 pacientes con artrosis de rodilla en los que se administró LP autólogo intrarticular. En total se infiltraron 35 rodillas y en el 75 % de los pacientes hubo mejoría del dolor, recuperación articular y de la escala funcional evaluada¹⁰.

Posteriormente, se publicó un estudio realizado en San Cristóbal con 285 pacientes adultos con osteoartrosis de rodilla, que no respondían a los tratamientos convencionales, también con el uso de LP intrarticular. En este estudio se observó mejoría clínica a los seis meses en 267 pacientes (93,6 %) y solo en 18 (6,3 %) no hubo respuesta¹¹. Los resultados favorables en pacientes con artrosis de rodilla tratados con componentes plaquetarios, abrieron las puertas para la extensión progresiva de este tratamiento en enfermedades articulares puras o secundarias a trastornos reumatológicos¹².

Otros resultados satisfactorios con la aplicación de plaquetas se han comunicado en epicondilitis¹³, ruptura de meniscos, tendinitis, así como en lesiones de músculos y ligamentos.

Angiología

En cooperación entre el IHI y el Hospital General Docente Enrique Cabrera (HGDEC) se trataron 20 enfermos con insuficiencia arterial crónica de los miembros inferiores, estadio IIb. En todos se implantó PRP intramuscular en el miembro afectado. Su evaluación mostró mejorías de la distancia de claudicación y del índice de presiones tobillo-brazo. Hasta donde se conoce este es un trabajo pionero, pues no se han encontrado referencias bibliográficas sobre estudios similares. Se sugiere ampliar estos estudios para buscar más evidencias sobre la efectividad de este tratamiento.

Otra comunicación personal de estos investigadores fue la administración de PRP en 10 pacientes con diagnóstico de pie diabético isquémico, con lesiones en el pie de más de 1cm². El PRP se inyectó localmente en la lesión en dosis única y en una cantidad dependiente del tamaño de la lesión. En la mayoría, la cicatrización se logró a los 2 meses de realizado el implante plaquetario. En la continuidad de la investigación el estudio se incrementó a 30 enfermos y en 28 (93 %) se obtuvieron resultados satisfactorios con la formación de tejido de granulación y epitelización útil para cicatrización por segunda intención (I Intercambio Interamericano de Células Madre. IV Simposio Internacional de Medicina Regenerativa y Terapia Celular, La Habana, 2016). Los buenos resultados obtenidos con la aplicación de PRP intralesional en lesiones del pie diabético, concuerdan con los señalados previamente con la aplicación de células mononucleares derivadas de la médula ósea^{14,15}. Ambos procedimientos resultan fáciles de aplicar, son integrales y efectivos. El beneficio aportado por la aplicación de plaquetas ya ha sido comentado en la literatura y también se ha señalado su efectividad, sencillez y bajo costo¹⁶.

En San Cristóbal, Artemisa, se trataron 135 pacientes con diagnóstico de úlceras posflebíticas que se dividieron en dos grupos: 90 recibieron tratamiento con la aplicación local de LP obtenido de plaquetas alogénicas ABO compatibles y 45 mantuvieron el tratamiento convencional. En los pacientes tratados con LP, a los 30 días se evidenció mejoría con una disminución significativa del área promedio de las úlceras. En este grupo, 86 pacientes remitieron sus síntomas en menos de seis semanas, mientras que esto solo sucedió en 8 en el grupo control¹⁷. En este mismo hospital se trató una paciente con una herida avulsiva extensa en el tercio inferior de la pierna derecha que no resolvía con el tratamiento convencional, pero después de la infiltración de LP perilesional cicatrizó en solo 7 días¹⁸. El tratamiento convencional de las úlceras posflebíticas con frecuencia no es favorable. Sin embargo, la aplicación local de LP es beneficiosa, pues el paciente no requiere hospitalización, contribuye a elevar su calidad de vida y, además, proporciona un importante ahorro de recursos^{19,20}.

Oftalmología

En el IHI se realizó un estudio preliminar de la efectividad y seguridad del colirio de LP autólogo en 4 pacientes con diagnóstico de ojo seco, refractarios a los tratamientos convencionales y con reacciones alérgicas a las lágrimas artificiales. Con este colirio se logró rápida mejoría²¹. En la actualidad ya se han tratado 20 pacientes, todos con una evolución favorable.

Por otra parte, en el Hospital General Docente "Comandante Pinares" de San Cristóbal, se han tratado con LP, 70 pacientes que tenían úlceras corneales, con resultados satisfactorios²². Así, el colirio de LP obtenido de plaquetas autólogas ha resultado muy efectivo en los pacientes con ojo seco y úlceras corneales. La aplicación de colirios de PRP o de LP se ha utilizado con efectividad desde hace algunos años, como una terapéutica simple, que generalmente es bien tolerada y sin efectos adversos de importancia²³⁻²⁷.

Medicina del deporte

En el Instituto de Medicina del Deporte, en colaboración con el IHI y el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas se trataron 251 deportistas con algún tipo de lesión secundaria a la práctica de deportes en que los componentes plaquetarios se

implantaron en los sitios lesionados. Los primeros 126 se trataron con LP y su evolución postratamiento se comparó con la que habían tenido con los tratamientos convencionales antes recibidos y se evidenció una evolución más favorable tras el uso del LP. En los otros 125 atletas se usaron plaquetas autólogas obtenidas mediante trombofóresis activadas con la adición de cloruro de calcio en el momento del implante, en quienes también se apreció respuesta satisfactoria y ligeramente más rápida que cuando se administraron solo las plaquetas. Las lesiones tratadas con mejores resultados son las musculares y las tendinosas, fundamentalmente el desgarro de la unión músculo tendinosa del gemelo medial, las lesiones del tendón rotuliano²⁸.

La introducción del tratamiento con plaquetas con fines regenerativos en los atletas lesionados, ha producido una verdadera revolución científico-terapéutica en este campo, por los beneficios que ha aportado. En Cuba, los estudios realizados hasta el momento han evidenciado una reincorporación más rápida de los deportistas a sus actividades, particularmente en los que se emplearon plaquetas obtenidas por trombofóresis. Estos resultados concuerdan con algunas publicaciones recientes sobre este tema^{29,30}. En la actualidad se continúan las investigaciones en este campo, con la finalidad de ampliar las evidencias sobre las ventajas de la aplicación de las plaquetas en la medicina del deporte, como se ha sugerido en algunos artículos científicos^{31,32}.

Otras indicaciones

En el IHI se trataron con carácter compasivo, 10 pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y enfisema pulmonar mediante la aplicación del PRP en aerosoles y los resultados preliminares han sido prometedores, pues los pacientes que han mantenido su tratamiento al menos por 6 meses han obtenido mejoría significativa comparada con su estado pre tratamiento. Esto concuerda con una publicación sobre el uso de PRP autólogo en 8 pacientes con daño agudo del aparato respiratorio, con una respuesta favorable en 4 pacientes con hemoptisis masiva; en un caso de neumotórax espontáneo con infiltrados pulmonares; en dos pacientes portadores de fístula respiratoria y en un paciente con ruptura traqueal traumática³³. Estos datos en su conjunto, abren buenas perspectivas para la aplicación del PRP en trastornos respiratorios.

En Santiago de Cuba, se realizó un estudio en 60 adultos con quemaduras profundas, para evaluar la efectividad de la terapia regenerativa con PRP. Se dividieron en dos grupos de 30 integrantes cada uno: a los del primer grupo se les aplicó en la lesión PRP alogénico isogrupo ABO y a los del segundo sulfadiazina de plata. Con el uso del PRP la cicatrización se completó en un tiempo menor, lo que demostró su efectividad en comparación con el tratamiento convencional (I Intercambio Interamericano de Células Madre. IV Simposio Internacional de Medicina Regenerativa y Terapia Celular, La Habana, 2016) El empleo de plaquetas en las quemaduras ya ha sido evaluado con resultados prometedores y se ha sugerido ampliar los estudios para dar mayor apoyo a su uso³⁴⁻³⁵.

En un estudio realizado en Sancti Spíritus, presentado en el I Intercambio Interamericano de Células Madre, la Habana, 2016, se informó que trataron con PRP ocho pacientes con diagnóstico de alopecia areata y androgenética, donde predominó la alopecia areata. El PRP se administró por vía subcutánea, en el área afectada y se repitió cada 2 semanas hasta completar 4 dosis. La respuesta al tratamiento fue favorable en la mayoría de los pacientes por lo que se recomendó incrementar esta investigación con un mayor número de casos. Las ventajas que las plaquetas ofrecen como tratamiento de la caída del pelo ya han sido comentadas en la literatura³⁶⁻³⁸.

Los pacientes con anemia drepanocítica también se han beneficiado con la terapia celular con LP. En el IHI se comunicaron los resultados de la aplicación de LP alogénicoisogrupo ABO a 54 pacientes de forma tópica. De ellos, en 35 se alcanzó la cicatrización total de la úlcera en una media de 10 semanas de tratamiento y en 13 las úlceras disminuyeron considerablemente el tamaño. Solo en 4 pacientes no se alcanzó respuesta y otros 2 abandonaron el seguimiento ³⁹.

Entre otras afecciones en que se han utilizado componentes plaquetarios con resultados prometedores se encuentran las fisuras anales, abdominales y perianales⁴⁰. El uso de plaquetas en estas entidades ha mostrado resultados alentadores, pues en la mayor parte de los casos se ha evitado una intervención quirúrgica²². En el Hospital Pediátrico Docente "William Soler" se han administrado con éxito en niños con extrofia vesical y en fístula pilodinal, datos comunicados en el I Intercambio Interamericano de Células Madre y IV Simposio Internacional de Medicina Regenerativa y Terapia Celular, La Habana, 2016.

Recientemente, se comunicó un caso con la combinación de LP con células mononucleares autólogas (CMN) en el tratamiento de la periodontitis crónica del adulto con resultados satisfactorios. Inicialmente se inyectó la encía con el LP y a los siete días, luego de la mejoría, se trataron los defectos óseos con CMN con lo que se obtuvo mejoría clínica y radiológica, con nueva formación de tejido óseo en 6 meses⁴¹. Se comprobó que la combinación de plaquetas con CMN es efectiva, rápida y duradera, aunque se requieren más estudios al respecto

En la literatura internacional actual, las plaquetas se emplean con fines regenerativos en diferentes especialidades y situaciones clínicas con resultados francamente positivos o muy prometedores. Algunas de ellas se relacionan a continuación^{3,4}.

- *Angiología*: insuficiencia arterial periférica, pie diabético, úlceras vasculares;
- *Ortopedia*: fracturas óseas complejas, retraso de la consolidación de fracturas, defectos óseos, pseudoartrosis, osteoartrosis, rupturas de meniscos, epicondilitis, tendinitis y peritendinitis, artrodesis de cuerpos vertebrales, lesiones de ligamentos, fascitis plantar, lesiones musculares;
- *Estomatología y cirugía maxilofacial*: defectos periodontales (retracción gingival y otros), endodoncia, regeneración alveolar, cirugía dentoalveolar, implantología, comunicaciones buconasales, relleno de defectos óseos, prevención de la alveolitis seca después de la exodoncia de terceros molares;
- *Dermatología*: cicatrización epitelial, úlceras crónicas, úlceras de decúbito, escaras, quemaduras;
- *Cirugía estética*: rejuvenecimiento facial, blefaroplastias, reconstrucción mamaria;
- *Oftalmología*: lesiones de córnea, ojo seco, síndrome de disfunción de la superficie ocular tras cirugía refractiva, queratoconjuntivitis bacteriana, queratitis recurrente, síndrome de Sjögren, enfermedad injerta contra huésped oftálmica severa post trasplante, después de la cirugía refractiva ocular con láser;
- *Medicina deportiva*: lesiones relacionadas con la práctica deportiva, principalmente de tendones y ligamentos, musculares por sobre uso y articulares

La forma de presentación habitual de las plaquetas para su aplicación regenerativa puede ser como PRP, concentrado de plaquetas obtenidas por aféresis (según las

técnicas normadas en los Bancos de Sangre), gel de plaquetas y LP. Algunos de estos procedimientos ya han sido referidos en la literatura^{42,43}. El gel de plaquetas se prepara habitualmente concentrando las plaquetas y añadiéndoles después un agente activador para que se liberen sus productos bioactivos. En la preparación del lisado, la desintegración plaquetaria se logra mediante su crioconservación entre -20°C y -80°C durante más de 1 hora y también se puede hacer con la introducción de la muestra en nitrógeno líquido durante un minuto³.

La utilización de las plaquetas en Medicina Regenerativa ha constituido una nueva revolución científica en el campo de la medicina. Desde su inicio se han ido incrementando las afecciones en las que han aportado nuevas perspectivas y esperanzas, por lo que su empleo ha ascendido vertiginosamente a lo que se suma que es un proceder seguro, simple y económico.

Una evaluación integral de todos los datos antes expuestos, permite concluir que el uso de las plaquetas con fines regenerativos es una conducta que vale la pena continuar y la exploración de su uso en nuevos campos de aplicación constituye un importante reto que se debe enfrentar, por los favorables aportes que puede ofrecer.

También se han observado los beneficios derivados de su asociación con el empleo de células madre adultas autólogas procedentes de la médula ósea. Esta asociación además es práctica e integral, pues ambos componentes pueden actuar de forma favorable, estableciendo un balance positivo entre sus mecanismos de acción.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre adultas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2009 Abr [citado 2016 Feb 16];25(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892009000100002&lng=es
2. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa II. Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter (Internet) 2006 Abr [citado 2016 Feb 16];22(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892006000100002&lng=es .
3. Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la medicina regenerativa. Rev Cubana Hematol, Inmunol, Hemoter. 2012;28(3): 200-16.
4. Carrillo-Mora P , González-Villalva A , Macías-Hernández SI , Villaseñor CP .Platelets-rich plasma: a versatile tool for regenerative medicine? Cir Cir. 2013 Jan-Feb;81(1):74-82.
5. Fabbro MD , Bortolin M , Taschieri S , Ceci C , Weinstein RL .Antimicrobial properties of platelet-rich preparations. A systematic review of the current pre-clinical evidence. Platelets. 2016 Jan;14:1-10.
6. Rodríguez-Flores J, Palomar- Gallego MA, Torres García-Denche J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac. 2012 Mar;34(1):8-17.

7. Collazo-Álvarez H, Collazo-Marin SY, Boada NM. Factores de crecimiento plaquetarios en lesiones traumáticas óseas y pseudotumorales. En: Medicina Regenerativa (Internet)[citado 2016 Feb 16] Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/medregenerativa/temas.php?idv=25686>
8. Memeo A , Verdoni F , De Bartolomeo O , Albisetti W , Pedretti L .A new way to treat forearm post-traumatic non-union in young patients with intramedullary nailing and platelet-rich plasma. *Injury*. 2014 Feb;45(2):418-23.
9. ArchundiaTR , Soriano JC , Corona JN .Utility of platelet-rich plasma and growth factors bone in the bone defects. *Acta Orto pMex*. 2007 Sep-Oct;21(5):256-60.
10. Mena-Pérez R, Fernández-Delgado N, Dinza-Zamora L. Uso del lisado plaquetario en artrosis de rodilla. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2013 Sep;12(3):374-86.
11. Rodríguez-Orta C de los A, Cruz-Sánchez P M, Gámez-Pérez A, Cruz-Pérez Y, Blanco-Guzmán S, Pérez-Lara I, et al. Efectividad del lisado plaquetario en el tratamiento de la osteoartritis de rodilla. *Rev Cubana Reumatol*. 2014 nov-dic;16 (Supl 1):365-72.
12. De La Mata J. Plasma rico en plaquetas: ¿un nuevo tratamiento para el reumatólogo? *Reumatol Clin*.2013;9:166-71.
13. Piloto-Tomé KM, Blanco-Guzman S, Soler-Quintana B, García Domínguez A, Rodríguez-Pereira R, Santos -Saavedra J. Lisado plaquetario autólogo en el tratamiento de la epicondilitis. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2016;32(2):282-4.
14. Blanco AM, Artaza H, Goicoechea P, Sainz J, Hernández P, Lam RM et al. Autotrasplante de células mononucleares en pacientes diabéticos con lesiones en miembros inferiores. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en internet]*. 2009 [citado 1 marzo 2010];25: Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih02409.htm
15. Kirana S , Stratmann B , Prante C , Prohaska W , Koerperich H , Lammers D , et al. Autologous stem cell therapy in the treatment of limb ischaemia induced chronic tissue ulcers of diabetic foot patients. *Int J Clin Pract*. 2012 Apr; 66(4):384-93.
16. Suresh DH, Suryanarayan S, Sarvajnamorthy S, Puvvadi S. Treatment of non-healing diabetic foot ulcer with platelet rich plasma. *J Cutan AesthetSurg*. 2014 Oct-Dec;7(4): 229-31. doi.org/10.4103/0974-2077.150786
17. Gámez-Pérez A, Rodríguez-Orta CA, Arteaga-Báez JM, Díaz-Rodríguez DR, Concepción-León A, Ricardo-Sosa O, et al. Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Angio ICir Vasc*. 2015 Dic;16(2):164-74.
18. Cruz-Sánchez PM, Gámez-Pérez A, Pérez-Blanco M, Arteaga-Báez JM, López-González E, González-Cordero F, et al. Lisado plaquetario alogénico en la necrosis del colgajo *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2014;30(3):288-93.
19. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez J M, Rodríguez-Orta C de los A, Saavedra-Martínez N, González-Cordero F, Sanabria-Negrín JG, et al. Aplicación local de lisado plaquetario en úlceras posflebíticas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2012 Dic;28(4):374-84.

20. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta CA, López-González E, González-Cordero F, Rodríguez-Rodríguez EE. Ventajas de las plaquetas alogénicas conservadas en el tratamiento de las úlceras de miembros inferiores. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013 Mar;29(1):104-7.
21. González-Iglesias AI, Fernández-Delgado ND, González-Suárez T. Colirio de lisado plaquetario en el tratamiento del ojo seco. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015;31(2):214-16.
22. Gámez-Pérez A. Tratamiento con células madre: nuevo paso de avance en el occidente cubano. *RevCubanaHematolInmunolHemoter.* 2015 Mar;31(1):1-3.
23. Geremicca W , Fonte C , Vecchio S . Blood components for topical use in tissue regeneration: evaluation of corneal lesions treated with platelet lysate and considerations on repair mechanisms. *Blood Transfus.* 2010 Apr;8(2):107-12.
24. Alio JL , Arnalich-Montiel F , Rodriguez AE . The role of "eye platelet rich plasma" (E-PRP) for wound healing in ophthalmology. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Jun;13(7):1257-65.
25. Ronci C , Ferraro AS , Lanti A , Missiroli F , Sinopoli S , Del Proposto G , et al. . Platelet-rich plasma as treatment for persistent ocular epithelial defects. *Transfus Apher Sci.* 2015 Jun;52(3):300-4.
26. Alio JL , Rodríguez AE , WróbelDudzińskaD .Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015 Jul;26(4):25-32.
27. Lee JH , Kim MJ , Ha SW , Kim HK . Autologous Platelet-rich Plasma Eye Drops in the Treatment of Recurrent Corneal Erosions. *Korean J Ophthalmol.* 2016 Apr;30(2):101-7 doi: 10.3341/kjo.2016.30.2.101.
28. Hernández-Hernández A, Anillo-Badía R. Medicina Regenerativa y Medicina del Deporte, una fructífera integración. Introducción y avances en Cuba. *RevCubanaHematolInmunolHemoter.* [revista en Internet]. 2016 [citado 2016 Ago 5];32(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/434>
29. Kaux JF , Croisier JL , Bruyere O , Rodriguez De La Cruz C , Forthomme B , Brabant G , et al. One injection of platelet-rich plasma associated to a submaximal eccentric protocol to treat chronic jumper's knee. *J Sports Med Phys Fitness.* 2015 Sep; 55(9):953-61.
30. Wesner M , Defreitas T , Bredy H , Pothier L , Qin Z , McKillop AB . 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.* 2016 Feb 5;11(2):e0147842.
31. Kaux JF , Drion P , Croisier JL , Crielaard JM . Tendinopathies and platelet-rich plasma (PRP): from pre-clinical experiments to therapeutic use. *J Stem Cells Regen Med.* 2015 May 30;11(1):7-17.
32. Grambart ST . Sports medicine and platelet-rich plasma: nonsurgical therapy. *Clin Pediatr Med Surg.* 2015 Jan;32(1):99-107.

33. Rioseco S P, Céspedes S V, Muñoz V S, Tapia Z S, Vásquez G D. Utilidad del plasma rico en plaquetas en neumología. *Rev chil enferm respir*. 2014 Sep;30(3):156-65.
34. Marck RE, Middelkoop E, Breederveld RS. Considerations on the use of platelet-rich plasma, specifically for burn treatment. *Burn Care Res*. 2014 May-Jun;35(3):219-27.
35. Osama A, Adly MD, Amaal S, Ahmad MD. Evaluation of Topical Application of Platelet Gel in Skin Grafted Burn Wounds. *Egypt, J Plast Reconstr Surg*. 2011 July; 35(2):233-7.
36. Swapna SK, Yuvraj EM, Neeta RG, Dipali CCh, Nitin B. Platelet-Rich Plasma in Androgenic Alopecia: Myth or an Effective Tool. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014 Apr-Jun;7(2):107-10.
37. Gentile P, Garcovich S, Bielli A, Scioli MG, Orlandi A, Cervelli V. The Effect of Platelet-Rich Plasma in Hair Regrowth: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stem Cells Transl Med*. 2015 Nov;4(11):1317-23.
38. Singhal P, Agarwal S, Dhot PS, Sayal SK. Efficacy of platelet-rich plasma in treatment of androgenic alopecia. *Asian J Transfus Sci*. 2015 Jul-Dec;9(2):159-62.
39. González Iglesias AI, González Suárez T, Fernández Delgado ND, Ortega León L, Agramonte Llanes OM. Uso de lisado plaquetario en el tratamiento de las úlceras maleolares. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en Internet]*. 2016 [citado 2016 Dic 26];32(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/447>
40. Kucharczyk A, Kołodziejczak M, Sudoł-Szopińska I, Bieleck K. Autologous growth factors used for the treatment of recurrent fistula-in-ano preliminary results. *Tech Coloproctol*. 2014;18(3):317-8.
41. Pérez-Borrego A, Hernández-Aréchaga G, Fernández-Delgado N, González-Iglesias AI. Lisado plaquetario y células mononucleares autólogas en la periodontitis. Presentación de un caso. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [revista en Internet]*. 2017 [citado 2017 Abr 17];16(2):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/1990>
42. Hamilton B, Tol J L, Knez W, Chalabi H. Exercise and the platelet activator calcium chloride both influence the growth factor content of platelet-rich plasma (PRP): overlooked biochemical factors that could influence PRP treatment. *Br J Sports Med*. 2015 Jul;49(14):957-60.
43. Moreno R, Gaspar Carreño M, Jiménez Torres J, Alonso Herrero JM, Villimar A, López-Sánchez P. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp*. 2015;39(3):130-6.

Recibido: diciembre 23, 2016.

Aceptado: diciembre 27, 2016.

Dra. Norma Fernández Delgado. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Email: rchematologia@infomed.sld.cu
