

Factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas

Platelet lysate-derived growth factors for topical treatment of postphlebitis ulcers

Dra. Anadely Gámez Pérez,^I Dra. Celia de los A. Rodríguez Orta,^I Dr. Juan M. Arteaga Báez,^I Dra. Delia Rosa Díaz Rodríguez,^I Dr. Ariel Concepción León,^I Lic. Odalis Ricardo Sosa,^I Lic. Elena López González,^I Lic. Francisco González Cordero,^I Dr. Dani Pérez Castillo,^{II} Lic. Yaneisy González Portales,^I Lic. Dayma S. Pérez Mesa,^I Lic. Ana Lidia Echemendía Rodríguez,^{II} Lic. Felicia Ginebra Cordero,^I Lic. Niurka Saavedra Martínez^I

^I Hospital General Docente "Comandante Pinares". Artemisa, Cuba.

^{II} Banco de Sangre Provincial. Sancti Spíritus. Cuba.

RESUMEN

Introducción: los factores de crecimiento plaquetario son proteínas bioactivas que se sintetizan y almacenan en las plaquetas.

Objetivo: evaluar la efectividad de los factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario alogénico en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas

Métodos: se realizó un estudio *cuasi-experimental* con control simultáneo en la consulta de medicina regenerativa, Hospital General Docente "Comandante Pinares", entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se evaluaron 135 pacientes con el diagnóstico de úlceras posflebíticas con inadecuada respuesta al tratamiento convencional y ausencia de otras enfermedades de base que impidieran una respuesta a la terapia regenerativa. Los pacientes se dividieron en dos grupos: 90 recibieron tratamiento con la aplicación local del lisado plaquetario obtenido de las plaquetas alogénicas ABO compatibles y 45 mantuvieron el tratamiento convencional (grupo control). El tiempo de respuesta fue la característica distintiva para medir la eficacia entre ambos tratamientos.

Resultados: predominó el sexo femenino y edad de más de 50 años. Los síntomas cardinales del síndrome posflebítico, estuvieron presentes en un mayor número de pacientes del grupo tratado con el lisado plaquetario, sin embargo, a los 30 días, se constató una mejoría de los mismos así como una disminución significativa del área promedio de las úlceras. En el grupo tratado con lisado, 86 pacientes remitieron sus síntomas en menos de seis semanas, frente a solo ocho en el mismo tiempo en el grupo convencional.

Conclusiones: el uso de factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario alogénico fue efectivo en el tratamiento tópico de úlceras posflebíticas.

Palabras clave: factores de crecimiento plaquetario, lisado plaquetario, úlceras posflebíticas.

ABSTRACT

Introduction: platelet-derived growth factors are bio-active proteins that are synthesized and stored in the platelets.

Objective: to evaluate the effectiveness of allogenic platelet lysate-derived growth factors in the topical treatment of postphlebitis ulcers.

Methods: a quasi-experimental study with simultaneous control was conducted from January 2008 through December 2012 in the regenerative medicine service of "Comandante Pinares" general teaching hospital located in San Cristobal, Artemisa province, Cuba. One hundred and thirty five patients with diagnosis of postphlebitis ulcers, inadequate response to the conventional treatment and absence of other illnesses that could hinder such response to regenerative therapy were evaluated. The patients were divided into two groups: 90 treated with local use of compatible ABO allogenic platelet-derived platelet lysate and 45 kept under the conventional treatment (control group). The reaction time was the distinctive characteristic to measure the effectiveness of both treatments.

Results: females and over 50 years-old age predominated. The main symptoms of the posphlebitic syndrome were present in a high number of patients in the group treated with the platelet lysate. Thirty days later, these symptoms significantly improved and the average ulcer area dramatically decreased. There was observed symptoms remission in eighty six patients in less than six weeks in contrast with only eight in the conventional group during this period.

Conclusions: the use of allogenic platelet lysate-derived growth factors was effective in the topical treatment of postphlebitis ulcers.

Keywords: platelet growth factors, platelet lysate, postphlebitis ulcers.

INTRODUCCIÓN

La primera mención de la existencia de factores de crecimiento fue el denominado factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor*: EGF, por sus siglas en inglés) y fue realizado por el mismo grupo de científicos que descubrieron el denominado factor de crecimiento nervioso (*Nerve Growth Factor*: NGF, por sus siglas en inglés) encabezado por la Premio Nóbel *Rita Levi-Montalcini*.¹

Knighon y otros² están considerados los primeros en demostrar los efectos beneficiosos del denominado factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*Platelet Derived Growth Factor*: PDGF, por sus siglas en inglés), sobre la base de un estudio aleatorizado en el tratamiento de las heridas crónicas.

Los factores de crecimiento plaquetario son proteínas bioactivas que se sintetizan y almacenan en la plaqueta. Las plaquetas son las células sanguíneas que se encargan de la coagulación de la sangre, pero además de esta función, que es la más conocida, ellas juegan un papel fundamental en la reparación y regeneración de los tejidos y de las estructuras dañadas.³

Las plaquetas contienen múltiples proteínas que ejercen acciones sobre diferentes aspectos de la reparación tisular. Actualmente son consideradas como una bomba o coctel de moléculas bioactivas (factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras moléculas, incluso algunas aún no descritas) y proteínas en proporciones fisiológicas.⁴

La utilización de distintos elementos cuya estructura se encuentra emparentada con factores de crecimiento, sean estos de origen natural o como resultado de recombinación génica, han modificado el tratamiento de lesiones crónicas, tanto en la cirugía ortopédica, como en la cirugía maxilofacial y en el cierre de lesiones ulcerativas posflebíticas.⁵⁻⁹

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad de los factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario alogénico en el tratamiento tópico de las úlceras posflebíticas.

MÉTODOS

Se realizó un estudio *cuasi experimental* con control simultáneo en el servicio de medicina regenerativa del Hospital General Docente "Comandante Pinares", en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012.

Se incluyeron en el estudio 135 pacientes adultos, de ambos sexos, ambulatorios, atendidos por el diagnóstico de úlceras posflebíticas, con inadecuada respuesta al tratamiento convencional, y sin otras enfermedades de base que impidieran el uso de la terapia regenerativa. A todos los pacientes se les solicitó que firmaran un consentimiento para participar en el estudio después de haberseles explicado las características del estudio.

Se conformaron dos grupos, la pertenencia se estableció utilizando el método del azar simple, a través de sobres cerrados, una vez que ofrecían la anuencia de entrar al estudio: 90 enfermos recibieron solamente el tratamiento con la aplicación local en la úlcera del lisado plaquetario obtenido de plaquetas alogénicas ABO compatibles, negativas para las pruebas de despistaje de infecciones de acuerdo con los procedimientos oficialmente establecidos y que según las normas para el uso de hemo-componentes ya no eran útiles para su empleo como agente hemostático. El resto de los 45 pacientes mantuvo el tratamiento convencional para estas lesiones y representó el grupo control.

La obtención y preparación de las plaquetas y de los lisados plaquetarios se realizó según lo establecido en otros estudios.^{4,6}

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

El proceder convencional incluyó: descanso con los miembros inferiores elevados para obtener reposo venoso, dieta hiposódica, curas diarias con soluciones de suero fisiológico, desbridación adecuada de las úlceras y vendaje de la zona afectada para evitar su exposición ambiental.⁶

En el grupo de pacientes tratados se les aplicó sobre la úlcera, de 2-4 mL del lisado plaquetario alogénico. Se tuvo en cuenta el tamaño de la úlcera, su extensión y su profundidad, de tal manera que la cantidad de lisado plaquetario utilizado en cada lesión, estuvo determinada por la frecuencia de las curas. En todos los casos estos procedimientos se realizaron de forma ambulatoria.

Criterios de efectividad

Se utilizaron los siguientes:

- Brote de tejido de granulación útil.
- Desaparición de los síntomas subjetivos (inflamación, dolor, secreción y fetidez) asociado a inhibición del crecimiento bacteriano.
- Reducción del área de la lesión (cm²).
- Epitelización de la lesión en el 50 % o más.

Tipos de respuesta

Se consideraron tres tipos:

- Respuesta total: cumplimiento de todos los parámetros.
- Respuesta parcial: cumplimiento de dos de los parámetros.
- No respuesta: cuando se cumplió un solo parámetro o ninguno de ellos.

Fue evaluada la respuesta como favorable (eficacia del tratamiento) cuando a los 30 días de tratamiento o antes, el paciente presentó respuesta total o parcial y mala cuando no hubo respuesta.

Además se recogieron las siguientes variables: síntomas subjetivos y objetivos al inicio y al final de la evaluación, área media de las lesiones, el tiempo de respuesta, así como la evaluación de la respuesta de la lesión a los 30 días en los dos grupos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recogidos en un registro confeccionado al efecto. Como medida de resumen se utilizó la media y la desviación estándar y el promedio para las variables cuantitativas y la frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas. Para comparar los grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en el caso de las variables cuantitativas, el estadígrafo *ji*-cuadrada (X^2) para las comparaciones de frecuencias en el caso de las variables cualitativas y la prueba de

McNemar para comparar los resultados al inicio y al final del tratamiento. Se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (Statistical Package for Social Sciences: SPSS) versión 11.5. Se trabajó con un 95 % de confiabilidad, $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se constató en ambos grupos un predominio del sexo femenino y de pacientes con más de 50 años de edad. Los rangos de edades fueron de 57,6 años \pm 9,4 años para el grupo tratado con lisado plaquetario, y de 57,1 \pm 7,6 años, para el grupo control, no se observó diferencias significativas entre ellos ($t = 39,24$; $p = 0,6952$).

Al comparar los grupos entre sí, se observó que los síntomas cardinales del síndrome posflebítico estuvo presente en un mayor número de pacientes del grupo tratado con el lisado plaquetario, apreciándose al final del tratamiento una franca mejoría (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de frecuencias de los síntomas y signos al inicio y al final del período de estudio

Síntomas	Tipo de tratamiento							
	Con lisado plaquetario (n= 90)				Convencional (n= 45)			
	Inicio		Final		Inicio		Final	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dolor	84	93,3	6	6,7	24	53,3	18	40,0
Inflamación	71	78,9	15	16,7	25	55,6	15	33,3
Secreción	86	95,6	-	-	35	77,8	13	28,9
Fetidez	49	54,4	-	-	21	46,7	6	13,3

Los porcentajes se calcularon teniendo en cuenta el total de pacientes.

Al analizar la variación de frecuencias relativas y comparar los grupos entre sí se observó que al final del tratamiento el grupo tratado con el lisado plaquetario fue el que mostró los mejores beneficios al disminuir o desaparecer significativamente ($p < 0,05$) los síntomas estudiados (tabla 2).

Tabla 2. Variación de las frecuencias relativas (inicio-final) en cada tipo de tratamiento

Síntoma	Variación de las frecuencias relativas en cada tipo de tratamiento		χ^2	p
	Con lisado plaquetario* (%)	Convencional** (%)		
Dolor	86,7 †	13,3	68,63	0,000001
Inflamación	62,2 †	22,3	20,28	0,000007
Secreción	95,6 †	48,9	40,83	0,000001
Fetidez	54,4 †	33,4	5,36	0,02

*n= 90, **n= 45, $\chi^2= ji$ -cuadrada, p= nivel de significación, (†) tratamiento con lisado plaquetario vs. tratamiento convencional.

La variación de las frecuencias relativas se calculó restándole a la frecuencia Inicial la final. La comparación se realizó utilizando ji -cuadrada.

A los 30 días de tratamiento los resultados fueron más favorables en el grupo tratado con lisado plaquetario, ya que el 95,6 % de los pacientes presentó algún tipo de respuesta, con un predominio de casos con respuesta total significativamente superior ($p < 0,0001$) a la observada en el grupo con tratamiento convencional (tabla 3).

Tabla 3. Evaluación de la respuesta de la lesión a los 30 días de tratamiento

Tipo de respuesta	Tipo de tratamiento				Total	
	Con lisado plaquetario		Convencional			
	n	%	n	%	n	%
Respuesta total	68	75,6 ‡	14	31,2	82	60,7
Respuesta parcial	18	20,0	20	44,4	38	28,2
No respuesta	4	4,4	11	24,4	15	11,1
Total	90	100,0	45	100,0	135	100,0

Los porcentajes fueron calculados al tener en cuenta el total de pacientes.

La comparación se realizó utilizando el estadígrafo ji -cuadrada (χ^2),

‡ tratamiento con lisado plaquetario vs. tratamiento convencional

($\chi^2= 26,92$; $p = 1,42 \times 10^{-6}$).

Se encontró que a los 30 días de tratamiento el grupo de pacientes tratados con lisado plaquetario mostró una disminución significativa del área promedio de las úlceras, aunque no fue así dentro de cada grupo al comparar el tamaño del área inicial contra la final (tabla 4).

Tabla 4. Comportamiento de la extensión de las úlceras a los 30 días de tratamiento

Extensión de la úlcera	Tipo de tratamiento			
	Con lisado plaquetario		Convencional	
	Inicio	Final	Inicio	Final
< 30	6	16	3	6
31 - 60	36	6	18	17
61 - 90	32	-	20	8
91 - 120	16	-	4	-
Total	90	22	45	31
Media ± DS	65,4 ± 22,6	18,5 ± 10,5 §,*	63 ± 18,8	46,5 ± 19,7 §

*No significativo: inicio vs, final, § No significativo: tratamiento con lisado plaquetario vs. tratamiento convencional, ($t= 0,38$; $p= 0,54$).

Unidad de medida del área= cm^2 , DS= desviación estándar. Resultados expresados en media ± DS. La comparación se realizó utilizando el estadígrafo t de Student para muestras independientes.

La evaluación final se llevó a cabo solo en aquellos pacientes que continúan con lesiones al final del tratamiento, donde en el grupo tratados con lisado plaquetario hubo 22 pacientes con un tamaño promedio de lesión que osciló entre $18,5 \pm 10,5 \text{ cm}^2$ mientras que en el grupo con tratamiento convencional fue de 31 pacientes y el área de las úlceras estuvo entre $46,5 \pm 19,7 \text{ cm}^2$ encontrándose una diferencia significativa al comparar ambos grupos entre sí ($t= 6,69$; $p= 0,013$).

El tiempo de respuesta constituyó la característica distintiva entre ambos tratamientos. Se encontró que 86 pacientes del grupo tratado con lisado plaquetario, remitieron sus síntomas en un periodo inferior a las seis semanas, hallazgo que fue, al comparar los tipos de tratamiento altamente significativos ($t= 351,58$; $p < 0,000001$) (tabla 5).

Tabla 5. Tiempo de respuesta de la lesión según tipo de tratamiento

Tiempo de respuesta	Tipo de tratamiento	
	Con lisado plaquetario	Convencional
Días		
< 21	18	-
21 - 42	68	8
43 - 65	4	23
66 - 81	-	10
+ 81	-	4
Media ± DS	32,7 ± 4,87	53,7 ± 8,11

*n= 90, **n= 45, DS= desviación estándar, ¶ tratamiento con lisado plaquetario vs. tratamiento convencional ($t= 351,58$; $p < 0,000001$).

La comparación se realizó utilizando el estadígrafo t de Student para muestras independientes.

DISCUSIÓN

Es conocido que la capacidad para la reparación tisular se encuentra disminuida en las personas mayores puesto que presentan una menor capacidad de proliferación celular, neovascularización y colagenogénesis.⁷

Las estadísticas señalan la gran frecuencia con que aparece la úlcera después de una flebitis, que puede alcanzar, en algunas de ellas, la cifra del 80 % de los casos.^{4,6}

Los resultados encontrados con respecto al sexo están en correspondencia con lo que registra la literatura donde se señala que el sexo femenino es el más afectado por el elevado porcentaje de féminas con flebitis a consecuencia del parto, si se eliminara esta causa, la proporción de úlceras resultaría algo mayor en los hombres.⁸

En el presente estudio la secreción fue el signo que predominó tanto en los casos, como en los controles, para desaparecer completamente en los casos al final del tratamiento aplicado. En este último grupo desapareció también la fetidez y el número de casos que presentó dolor fue significativamente menor.

Es de señalar, que a pesar de que los pacientes tratados con lisado plaquetario eran refractarios al tratamiento convencional, rápidamente se obtuvieron variaciones favorables para los síntomas o signos estudiados, y la reducción que se logró fue total, lo cual no ocurrió con los tratados con la terapia convencional.

Los componentes de las plaquetas son los que más aplicaciones tienen en la medicina actual; no solo son empleados como hemostáticos en determinadas situaciones clínicas, si no que se utilizan además en la medicina regenerativa y para enriquecer determinados medios de cultivo en el crecimiento de las células.¹⁰

Se ha planteado que los componentes plaquetarios son también beneficiosos en situaciones donde existe un riesgo de infección o en algunos pacientes con infección activa o en aquellos que estén en un estado de sepsis profunda que hayan tenido retardos significativos en la cicatrización.² Sin embargo, en este estudio se obtuvieron excelentes resultados en la reparación de los tejidos ya que una vez iniciado el tratamiento, de forma rápida se logró la cicatrización (12-21 días), lo cual impidió la realización de una segunda toma de muestra para el cultivo bacteriológico de la lesión al estar la misma parcial o totalmente cicatrizada sin secreción, por lo cual se infirió la total ausencia de gérmenes, ya que la literatura publica que la presencia de procesos de infestación local puede retardar o interferir la adecuada reparación tisular.⁶

Es conocido que en la úlcera hay liberación de factores, algunos de ellos de gran interés desde el punto de vista de su aplicación terapéutica, tales como:

1. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF-B); el fibroblástico (bFGF), el endotelial vascular (VEGF) y el óxido nítrico (NO) todos ellos presentes en el exudado de las úlceras y son los encargados de promover la quimiotaxis, la migración, la estimulación y la proliferación celular.⁹
2. El factor de crecimiento Beta recombinante derivado de las plaquetas humanas (PDGF-B) o becaplermina (PDGF) y el factor de crecimiento epidérmico, los únicos factores de crecimiento aceptado por la Administración de Alimentos y Drogas (*FDA: Food and Drug Administration*) para el tratamiento de las úlceras del pie diabético.¹¹

Distintos grupos de investigadores y laboratorios emprendieron la carrera en el desarrollo y la investigación de productos a base de factores de crecimiento, y con la ayuda de la biología molecular se han logrado diferentes productos comerciales, como por ejemplo la becamplarina, de gran utilidad para la medicina.¹⁰⁻¹⁴

Al aparecer la lesión, las plaquetas acuden por el torrente sanguíneo a la zona lesionada. Inicialmente se activan al contactar con las fibras de colágeno rotas, y al activarse se adhieren unas a otras formando un coágulo que limita la hemorragia y la progresión del daño. De forma simultánea, los gránulos alfa comienzan a liberar hacia el exterior su contenido rico en factores de crecimiento plaquetario, de los que hay descritos más de 100 diferentes tipos (TGF-B1, PD-EGF, PDGF, entre otros) cada uno con una función diferente, pero actuando en conjunto con un único propósito: estimular la regeneración de los tejidos dañados.¹³⁻¹⁵

Esta estimulación se realiza mediante tres mecanismos diferentes: 1) estimulando la multiplicación de las células sanas que rodean a la lesión, 2) aumentando el riego sanguíneo a la zona al estimular la formación de nuevos vasos y 3) activando a las células madre que hay en la zona para que se diferencien, cambien y se conviertan en células del tipo de las del tejido dañado.¹⁶

Este es un mecanismo lento y progresivo que va consiguiendo poco a poco que las lesiones sanen, y lo que es más importante, sin que quede tejido cicatricial, sino sustituyendo la lesión por tejido sano normal,^{14,15} sin embargo, esto no dispone de un tiempo prolongado y se aprecia rápida respuesta cicatrizal al aplicar el lisado en los pacientes con lesiones ulcerativas con más de 10 años de evolución.

La curación en la que predomina el tejido cicatricial es una curación de baja calidad. Si una rotura muscular se repara con tejido conjuntivo, cicatricial, quedará una zona no contráctil, menos elástica y con más tensión, que tenderá a romper de nuevo. Si esa misma lesión se regenera con tejido muscular, volverá a tener las mismas características que antes de la rotura, sin que vuelva a romperse en un futuro, esto encuentra su justificación en la presencia de elastina que le confiere mayor calidad a la cicatrización.¹⁷

Existen varias teorías de que los factores solubles liberados por las células madre implantadas con fines regenerativos, desempeñan una acción importante en la reparación y regeneración de los tejidos y las ventajas del uso de las plaquetas como fuente de factores de crecimiento es señalada en los últimos años.^{4,6}

La disminución con cierre del tamaño de la lesión se explica porque los factores de crecimiento plaquetario son capaces de reproducir y amplificar el mecanismo natural de curación, llevándolo a zonas en las que por tener una pobre vascularización no se produce o están en bajas concentraciones, por lo cual se logra multiplicar su potencial al aportar un concentrado de factores de tres o cuatro veces superior a la concentración normal en sangre.^{17,18}

Por otra parte, no se observó situaciones de rechazo, lo que presentó una ventaja en el aspecto ético-legal para la utilización de componentes certificados como sangre segura, ya que al tipificar adecuadamente al donante se logra disminuir enfermedades transmitidas por sangre o sus hemoderivados (HIV, hepatitis, sífilis, entre otras).¹³ Se trata pues, de un producto biológico, no tóxico, no alergénico, sin efectos adversos, descrito hasta el momento actual, lo que justifica en el estudio la ausencia de complicaciones tras el uso del lisado.¹⁸

Finalmente podemos decir que el uso de factores de crecimiento aportados por el lisado plaquetario alogénico resulta efectivo en el tratamiento tópico de las úlceras posflebíticas.

Agradecimientos

Les agradecemos especialmente a las licenciadas *Daymi Delgado Ávila, María E. Blanco Piloto, y Yusleidy Blanco González* por su ayuda desinteresada en la preparación y revisión de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Levy-Montalcini R, Cohen S. Effects of the extract of the mouse submaxillary salivary glands on the sympathetic system of mammals. *Ann NY Acad Sci.* 1960;85:324-41.
2. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumerth S, Mayordomo E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;170(1):56-60.
3. Anitua E, Alkhraisat MH, Orive G. Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors. *J Control Release.* 2012;157(1):29-38.
4. 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 [citado 19 Jun 2014]; 28(3):200-16. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n3/hih02312.pdf>
5. Álvarez P, Hee CK, Solchaga L, Snel L, Kestler HK, Lynch SE, et al. Growth factors and cranio-facial surgery. *J Craniofac Surg.* 2012;23(1):20-9.
6. Gámez-Pérez A, Arteaga-Báez JM, Rodríguez-Orta CA, 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 [citado 19 Jun 2014]; 28(4):374-84. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n4/hih06412.pdf>
7. Collazo Álvarez H, Collazo Marin SY, Boada NM. Factores de crecimiento plaquetarios en lesiones traumáticas óseas y pseudotumorales. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. Resúmenes Orales Hematología. Resumen 3-3-21.* 2009 [citado 19 Jun 2014]; 25(1 Supl. A1). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25-4-09/hih02409.htm>
8. Balbo R, Avonto I, Marenchino D, Maddalena L, Menardi G, Peano G. Platelet gel for the treatment of traumatic loss of finger substance. *Blood Transfus.* 2010;8(4):255-9.
9. Mateo de Acosta D, Porres M, Vázquez DG, Makipour J, Bedolla E. Actualización bibliográfica sobre el uso de preparaciones ricas en plaquetas en la cicatrización de heridas. *Cir Plást Iberolatinoam.* 2010 [citado 19 Jun 2014]; 36(3):231-8. Disponible en: http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0376-78922010000300005&script=sci_arttext

10. Bencomo Hernández AA. Los derivados plaquetarios en medicina regenerativa [editorial] Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2012 [citado 19 Jun 2014]; 28(4): 308-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n4/hih01412.pdf>
11. Backly R, Ulivi V, Tonachini L, Cancedda R, F Descalzi, Mastrogiacomo M. Platelet lysate induces *in vitro* wound healing of human keratinocytes associated with a strong proinflammatory response. Tissue Eng: Part A. 2011; 17(13-14): 1787-800.
12. Carrasco J, Bonete D, Gomar F. Plasma rico en plaquetas vs plasma rico en factores de crecimiento. Rev Esp Cir Osteoartic. 2009; 46(239): 127-40.
13. 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 [Carta al director]. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013 [citado 19 Jun 2014]; 29(1): 104-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v29n1/hih12113.pdf>
14. Hee CK, Dines JS, Solchaga LA, Shah VR, Hollinger JO. Regenerative tendon and ligament healing: Opportunities with recombinant human platelet-derived growth factor BB-homodimer. Tissue Engineering. Part B: Reviews. 2012; 18(3): 225-34. doi: 10.1089/ten.teb.2011.0603.
15. Greppi N, Mazzucco L, Galetti G, Bona F, Petrillo E, Smacchia C, et al. Treatment of recalcitrant ulcers with allogenic platelet gel from pooled platelets in aged hypomobile patients. Biologicals. 2011; 39: 73-80.
16. Hernández-Ramírez P. Medicina regenerativa y células madre. Mecanismos de acción de las células madre. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009 [citado 19 Jun 2014]; 25(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v25n1/hih02109.pdf>
17. 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; 8: 107-12.
18. Jiménez Barragán K, González Sánchez J. Uso de plasma rico en factores de crecimiento para disminuir la recurrencia de fístulas nasopalatinas en pacientes con antecedentes de paladar hendido. An ORL Mex. 2011; 56(2): 63-75.

Recibido: 30 de junio de 2014.

Aprobado: 15 de enero de 2015.

Anadely Gámez Pérez. Hospital General Docente "Comandante Pinares".
Circunvalación. Reparto Noel Camaño, San Cristóbal. Artemisa. Cuba.
Dirección electrónica: anadely67@infomed.sld.cu