

Uso y diferencias del concentrado autólogo de plaquetas y fibrina rica en plaquetas en veterinaria

Carlos Adrián Ospina Bolaños¹ / Ómar Leonardo Aristizábal²

Resumen

Los productos derivados de plaquetas (PDP), como el concentrado autólogo en plaquetas (CAP) y la fibrina rica en plaquetas (FRP), han despertado gran interés en la medicina por su capacidad de regenerar tejidos duros y blandos. Se obtienen a partir de la sangre del paciente y han sido utilizados en diversas especialidades quirúrgicas, incluidas la cirugía oral y maxilofacial. Estudios han evaluado su eficacia en enfermedades osteomusculares y heridas, con resultados prometedores en la regeneración y cicatrización. El CAP es una preparación de plasma autólogo con alta concentración de plaquetas y factores de crecimiento, obtenida mediante centrifugación para eliminar los glóbulos rojos. La FRP, por su parte, actúa como un andamio celular que favorece la migración celular y la curación de tejidos, sin necesidad de aditivos en su obtención. En medicina veterinaria, la aplicación del CAP y la FRP ha mostrado efectos positivos en la curación de defectos óseos y musculares en modelos animales. Sin embargo, a pesar de los resultados alentadores, su uso no está completamente aceptado, ya que la mayoría de los estudios han sido realizados en poblaciones pequeñas y su aplicabilidad aún no ha sido evaluada a gran escala. Se requiere más investigación para comprender mejor sus efectos y garantizar su seguridad y eficacia en diferentes especies y patologías. Este trabajo recopila estudios recientes en modelos animales sobre el uso del CAP y FRP en medicina veterinaria, en función de destacar sus efectos positivos en la curación de defectos óseos, musculares y otras lesiones.

Palabras clave: concentrado autólogo de plaquetas, fibrina rica en plaquetas, medicina regenerativa, biomateriales

- 1 Médico veterinario y zootecnista, (c) magíster en Clínica Médica y Quirúrgica en Pequeños Animales (Universidad del Tolima, Colombia).
✉ caospinab@ut.edu.co
ORCID <https://orcid.org/0009-0005-8157-7243>
- 2 Director del artículo. Médico veterinario y zootecnista, (c) doctor en Ciencia Animal (Universidad Federal, Brasil) y magister en Medicina Veterinaria (Universidad Federal de Viçosa, Brasil).
✉ olaristizabalp@ut.edu.co
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3998-6631>

Cómo citar este artículo: Ospina-Bolaños CA, Aristizábal ÓL. Uso y diferencias del concentrado autólogo de plaquetas y fibrina rica en plaquetas en veterinaria. *Rev Med Vet.* 2026;(52):e5404. <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss52.5404>

Use and differences of autologous platelet concentrate and platelet-rich fibrin in veterinary medicine

Summary

Platelet-derived products, such as autologous platelet concentrate (APCC) and platelet-rich fibrin (PRF), have generated significant medical interest due to their ability to regenerate hard and soft tissues. They are obtained from patients' blood and have been used in various surgical specialties, including oral and maxillo-facial surgery. Studies have evaluated their efficacy in musculoskeletal disea-



ses and wounds, showing promising results in regeneration and healing. APCC is a preparation of autologous plasma with a high concentration of platelets and growth factors, obtained by centrifugation to remove red blood cells. PRF, meanwhile, acts as a cellular scaffold that promotes cell migration and tissue healing, without the need for additives. In veterinary medicine, the application of APCC and PRF has shown positive effects on the healing of bone and muscle defects in animal models. However, despite the encouraging results, their use is not fully accepted, as most studies have been conducted in small populations, and their applicability has yet to be evaluated on a large scale. Further research is needed to better understand their effects and ensure their safety and efficacy in different species and pathologies. This article compiles recent studies in animal models on the use of APCC and PRF in veterinary medicine, highlighting their positive effects on the healing of bone, muscle, and other injuries.

Keywords: autologous platelet concentrate, platelet-rich fibrin, regenerative medicine, biomaterials

Introducción

Los concentrados de plaquetas, como el concentrado autólogo de plaquetas (CAP) y la fibrina rica en plaquetas (FRP), han generado interés creciente en las ciencias de la salud debido a su potencial para curar y estimular la regeneración de tejidos duros y blandos. Preparados a partir de la propia sangre del paciente, han sido probados y utilizados en varios campos quirúrgicos, incluidas la cirugía oral y maxilofacial. Los efectos de estos biomateriales inducen el incremento de la concentración de plaquetas, las cuales contienen una amplia gama de factores de crecimiento [1]. Los productos derivados de las plaquetas (PDP) se obtienen mediante procedimientos mínimamente invasivos y su efecto terapéutico ha sido reconocido. En medicina veterinaria, sin embargo, la falta de protocolos estándar para generar PDP es un obstáculo sustancial para evaluar la relevancia clínica de las terapias basadas en PDP y su uso generalizado [2].

Se han hecho estudios que verifican la utilidad del uso del CAP en enfermedades osteomusculares e, incluso, en heridas, con diversos resultados, que, a primera vista, muestran una acción favorecedora de los procesos de regeneración y cicatrización en enfermedades o lesiones, que requieren acelerar su curación. Además, el uso de

productos ricos en plaquetas en medicina veterinaria, en concreto en ortopedia, ha permitido su aplicación *in vivo* de manera segura en los pacientes que han servido como modelo animal respecto a su aplicabilidad en medicina humana [3]. El CAP y la FRP son innovaciones recientes que se utilizan en la ingeniería de tejidos *in vivo*. El potencial regenerativo de las plaquetas fue descrito en la década de 1970, cuando se observó que las plaquetas contienen varios factores de crecimiento responsables del aumento de la mitosis celular, el incremento de la producción de colágeno, el crecimiento de los vasos sanguíneos, el reclutamiento celular y muchos otros factores en la curación o regeneración de tejido [1].

Las plaquetas juegan un papel clave en la hemostasia al prevenir la pérdida de sangre en los sitios de lesión vascular. El proceso fisiológico comienza con la adherencia y agregación de plaquetas, las cuales forman una superficie procoagulante; esto conlleva a la generación de trombina y la formación de fibrina. Las plaquetas también liberan sustancias que promueven la reparación de los tejidos e influyen en la reactividad de las células vasculares y otras células sanguíneas en la angiogénesis y la inflamación [4]. El primer acto de curación asocia

muchos actores —plaquetas, leucocitos, matriz de fibrina y diversos factores de crecimiento—, que trabajan en sinergia durante la coagulación, mientras otros productos intentan lógicamente imitar estos mecanismos naturales, para mejorar la curación en un sitio quirúrgico [5]. El potencial clínico de los concentrados de plaquetas depende del número de plaquetas y de la concentración de factores de crecimiento. Se sabe que varios de ellos, como el factor de crecimiento transformador (TGF), el factor de crecimiento transformador- β (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), la interleucina del factor plaquetario (IL), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF), contenidos en los gránulos alfa de las plaquetas, son responsables de los efectos relacionados con el CAP [6]. Debido a los factores de crecimiento liberados por las plaquetas y su capacidad para modular la curación e inflamación de los tejidos, los PDP son un foco de investigación como un tratamiento potencial de la *osteoartritis* (OA).

Investigaciones similares en el canino todavía están en proceso, pero hay un número creciente de informes que demuestran la capacidad del CAP para alterar el entorno articular y mejorar la función clínica en perros con OA [7]. De igual manera, la aplicación potencial de CAP en la OA felina es prometedora, pero hasta la fecha, no hay estudios prospectivos que evalúen si se puede crear concentrado de plaquetas a partir de sangre felina, cuál es la composición celular óptima y deseada para el efecto terapéutico, o si es posible obtener tales concentraciones [7]; sin embargo, dado el beneficio clínico de los PDP en pacientes humanos, equinos y caninos, es razonable sospechar que esta terapia es igualmente eficaz en pacientes felinos [8]. La naturaleza autóloga del CAP es un factor crítico para que el resultado de dichas terapias dependa del paciente, puesto que los CAP aplicados y los receptores no son los mismos; por lo tanto, siempre hay una variación, mientras el error estadístico se minimiza al aumentar considerablemente el número de pacientes [9].

Para encontrar respuesta a esta problemática, se han propuesto estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, en los que se busca optimizar los protocolos y evaluar sus efectos en los diferentes tejidos [10]. Sin embargo, el uso de estos productos todavía deriva en resultados contradictorios. Aunque la prueba de principio de los PDP se ha demostrado *in vitro* y anecdóticamente *in vivo*, la confirmación basada en la evidencia de su eficacia clínica aún no se ha dilucidado [11]. Se sabe que la variabilidad individual, el estado de salud del animal, el tipo de tejido, la condición tratada y el protocolo implementado, tienen alta influencia en la composición celular y de las citoquinas del producto; por ende, los estudios cualitativos y cuantitativos basados en la evidencia poco aportan, a pesar de los estudios destinados a demostrar lo contrario [10].

Revisión de la literatura

Concentrado autólogo de plaquetas (CAP)

El CAP es una preparación de plasma autólogo, enriquecido con una concentración de plaquetas superior a la que contiene la sangre total por lo general [12]. También es un concentrado de proteína CAP que se obtiene de sangre total y se centrifuga para eliminar glóbulos rojos [1]. Los recuentos normales de plaquetas en sangre oscilan entre 150 000 por microlitro (μ l) y 350 000/ μ l, con un promedio cercano de 200 000/ μ l. Debido a que la prueba científica respecto a la mejora de la curación ósea y de tejidos blandos se ha demostrado mediante CAP con 1 000 000 plaquetas / μ l, esta concentración de plaquetas define el trabajo con CAP hoy en día [13].

El CAP se clasifica según la concentración de leucocitos: las preparaciones reducidas en leucocitos se consideran CAP *puro* y las preparaciones ricas en leucocitos se denominan CAP *de leucocitos* [14]. Asimismo, se organiza en dos categorías principales: por una parte, existe un tipo que contiene solo plaquetas concentradas, llamado *plasma puro rico en plaquetas* (P-PRP); por otra parte, hay una variante que incluye una cantidad de leucocitos, conocida como *plasma rico en leucocitos y plaquetas* (L-PRP) [5]. Esta distinción permite comprender que

cada tipo de preparación exhibe propiedades biológicas particulares, las cuales pueden modular la respuesta inflamatoria y condicionar los procesos de reparación y regeneración tisular.

Los protocolos típicos de preparación incluyen 1 o 2 pasos de centrifugación para separar la sangre completa en tres capas: una capa superior de plasma, una capa media de leucocitos y una capa inferior de glóbulos rojos (RBC), en función de recolectar un concentrado de plaquetas en plasma [12]. La estrategia simple consiste en concentrar plaquetas. Un coágulo de sangre natural contiene 94 % de glóbulos rojos, 5 % de plaquetas y 1 % de glóbulos blancos, mientras que el CAP contiene 95 % de plaquetas [1]. Sin embargo, existen diferentes métodos de separación plaquetaria y creación de PDP, que incluyen el uso de sistemas de filtración por gravedad, protocolos de centrifugación o aféresis [11].

En la *aféresis*, un separador celular somete la sangre a la ultracentrifugación (3000 g), que separa las plaquetas, los leucocitos y los eritrocitos del plasma. El equipo cuenta con un lector óptico capaz de detectar las células de la capa leucocitaria que se separan en una bolsa como el concentrado de plaquetas. Cuando el lector óptico detecta los eritrocitos, se interrumpe la colección de plaquetas, mientras que los eritrocitos con leucocitos y plaquetas restantes se dirigen a una tercera bolsa separada. Este método genera mayores concentraciones de TGF- β 1 que los CAP obtenidos por capa leucocitaria, aunque su alto costo lo hace menos práctico en el ambiente clínico [11].

Fibrina rica en plaquetas (FRP)

La FRP, introducida por primera vez en el año 2000 por Joseph Choukroun y sus colegas, proporciona un andamio en la migración celular y en los factores de crecimiento para promover la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos [15]. Este hecho se conoce como una matriz que alberga todos los elementos moleculares y celulares que garantizan una cicatrización óptima [16]. Es un concentrado fisiológico obtenido sin adición ni manipulación [1]. Esta fibrina contiene todas las células

inmunes circulantes y todas las moléculas plasmáticas antigénicas, por lo que las membranas de la FRP son totalmente específicas del donante y no podrían constituir un tejido de injerto alogénico [16]. La FRP es un concentrado rico en plaquetas de segunda generación en el que hay plaquetas y leucocitos autólogos en una matriz de fibrina compleja [1]; también ofrece los beneficios clínicos del CAP, así como un andamio de fibrina de formación natural que guía la formación de coágulos, la cual sirve como plantilla de apoyo durante la regeneración de tejidos y sostiene los factores de crecimiento y las células madre [17]. A diferencia del CAP, la FRP se obtiene centrifugando sangre completa sin aditivos. Sin anticoagulante, la FRP forma espontáneamente un coágulo gelatinoso de matriz de fibrina, que limita la secreción del factor de crecimiento al sitio de coagulación. En la reparación de tejidos, los fibroblastos reclutados reorganizan esta matriz de fibrina e inician la síntesis del colágeno. Por lo tanto, los efectos combinados de la secreción del factor de crecimiento y el reclutamiento de fibroblastos en la FRP funcionan en sinergia para promover la colagénesis y la regeneración tisular [17].

Mecanismo de acción

Formadas en la médula ósea a partir de megacariocitos, las plaquetas son estructuras discoidales y anucleares. Su vida útil es de ocho a diez días y el citoplasma contiene muchos gránulos cuyo contenido se secreta en el momento de la activación. Los gránulos- α contienen muchas proteínas, específicas de plaquetas (como β -tromboglobulina) o no plaquetarios (fibronectina, trombospondina, fibrinógeno, factores de la coagulación, promotores del crecimiento, inhibidores de la fibrinólisis, inmunoglobulinas, entre otros). Los gránulos densos contienen calcio, serotonina y demás. Además, la membrana plaquetaria es una doble capa de fosfolípidos en la que se insertan receptores en muchas moléculas (colágeno, trombina) [18].

La activación es fundamental para iniciar y apoyar la hemostasia, debido a la agregación en el sitio lesionado y las interacciones con los mecanismos de coagulación. Sin embargo, la desgranulación implica la liberación de

citoquinas capaces de estimular la migración y proliferación celular dentro de la matriz de fibrina, lo que inicia las primeras etapas de cicatrización [18]. Ahora bien, cuando el organismo sufre una lesión, pasa por las siguientes tres fases:

1. *Fase inflamatoria*: es una reacción de inflamación aguda debido a una lesión, caracterizada por el transporte de células inflamatorias hacia la lesión a través de la sangre. Los linfocitos y las plaquetas transportan y liberan mediadores celulares que inician la cicatrización. Entre los factores de crecimiento más relevantes de este proceso, y que son liberados, están TGF- β 1, PDGF, VEGF, IGF-1, los cuales se encargan de mediar la migración, proliferación y diferenciación celular. Aparte, las plaquetas secretan factores de coagulación para iniciar la hemostasia [19].
2. *Fase proliferativa*: comienza 24-48 horas después de haberse iniciado el proceso de cicatrización y en presencia de las múltiples señales celulares creadas durante la fase inflamatoria. Acto seguido, ocurre la proliferación de fibroblastos, leucocitos, macrófagos y células madre mesenquimales (CMM), mediante los primeros avances hacia la formación de un nuevo tejido [19].
3. *Fase de remodelación*: inicia la curación del defecto o herida, la cual solo se puede dar si existe estabilidad en los primeros tejidos formados. No obstante, esto va a depender de la extensión de la herida y la respuesta inmune de cada individuo [19].

La FRP se forma al dividir la sangre autóloga en componentes que promueven la cicatrización de heridas y componentes que no lo hacen. Dichos componentes se encuentran suspendidos en una matriz de fibrina para su conservación y liberación lenta a medida que la herida cicatriza. En lo ideal, los glóbulos rojos se centrifugan y lo que se conserva son los glóbulos blancos, las plaquetas y la fibrina. Estos ingredientes de cicatrización de heridas se hayan en volúmenes más altos que los fisiológicos. La matriz de fibrina es la principal ventaja

que tiene la FRP sobre el CAP, la cual funciona como un andamio tridimensional de los leucocitos y las plaquetas, con sus productos de liberación. Dicha matriz, además, permite la liberación retardada de su contenido, para que los efectos beneficiosos de cicatrización de heridas estén presentes durante un tiempo más prolongado. El efecto de masa del coágulo de fibrina también es ventajoso porque ocupa espacio donde el CAP no puede [19].

Uso del CAP en medicina veterinaria

La curación de *grandes defectos óseos* (*large bone defect* o LBD, por sus siglas en inglés) resulta ser un fenómeno complejo, porque la capacidad natural del organismo puede no repararlos con eficacia, por lo tanto, aún es demasiado pronto para sugerir que el CAP es la opción de tratamiento de primera línea en lesiones óseas complicadas, como LBD y pseudoartrosis [20]. El uso de CAP, como material biológico propio del paciente con fines terapéuticos, representa una alternativa segura y eficaz a los tratamientos convencionales tanto en medicina humana como veterinaria [3]. En medicina humana, el CAP se emplea en diversas especialidades, incluidas odontología, cirugía maxilofacial, cirugía ortopédica y medicina estética [21].

Las investigaciones en medicina veterinaria obtuvieron resultados, en su mayoría, satisfactorios a la observación, desde el punto de vista de muchos ortopedistas y en cirugía maxilofacial. En un estudio realizado en Luvania, Bélgica [6], perros de raza *beagle* recibieron 54 implantes dentales en la mandíbula bilateral, de acuerdo con un diseño de boca dividida: cada implante fue asignado al azar mediante uno de los tres protocolos de implantes:

1. Colocación retardada del implante con carga retardada (*delayed implant placement with delayed loading* o DIP + DL, por sus siglas en inglés) con CAP.
2. DIP + DL con *plasma pobre en plaquetas* (PPP).
3. DIP + DL sin ningún aditivo plasmático.

Luego de ser sacrificados al primer, tercer y sexto mes después de la carga (tres perros por cada periodo), se realizaron biopsias en bloque, en las que se identificaron fibras nerviosas mielinizadas en el hueso trabecular y en los ostiones cerca de la superficie de los implantes. Las fibras nerviosas del grupo CAP tenían un diámetro significativamente mayor en comparación con el grupo de PPP y control. Por lo tanto, se concluyó que el tiempo de curación influyó en el diámetro de las fibras nerviosas mielinizadas en el hueso periimplantario y, por ende, hay una influencia mayor por parte del CAP sobre el diámetro de las fibras nerviosas mielinizadas respecto al uso con PPP [6].

En un estudio similar [22], se contrastó el efecto regenerativo con el impacto de la enfermedad periodontal del CAP, las CMM de médula ósea canina (CMM-MOC) y el pegamento de fibrina (PF). Se tomó una muestra de cinco pacientes caninos mestizos, a los cuales se les practicó, bajo anestesia general, un defecto de furcación clase II en cinco dientes, con la finalidad de simular una enfermedad periodontal. Los grupos se dividieron de la siguiente manera:

- Grupo 1: CAP + PF.
- Grupo 2: CAP + PF + CMM-MOC.
- Grupo 3: PF.
- Grupo 4: CMM-MOC + PF.
- Grupo 5: control (sin tratamiento).

Cada 1 de 5 dientes de cada perro recibió uno de los tratamientos anteriores. Para ello, se realizaron estudios y valoraciones histológicas e histomorfométricas, para evaluar la formación de hueso nuevo, cemento y ligamento periodontal. Después de ocho semanas, se recolectaron 25 muestras y, aunque no se observaron diferencias significativas entre los grupos, el porcentaje medio de formación de hueso nuevo fue mayor en los grupos tratados que el de control. El grupo de CMM-MOC + PF destacó en la reconstitución y cicatrización

ósea. La formación de ligamento periodontal estuvo porcentualmente más alta en el grupo de CAP + CMM-MOC + PF, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos [22].

En otro trabajo [23], para preparar el lecho de la herida, se realizó el desbridamiento de seis perros (un San Bernardo, un braco, un segugio y tres mestizos): tres machos y tres hembras, que tenían defectos cutáneos (heridas) en diferentes regiones del tórax y abdomen con diferente etiología, durante un lapso de 7 a 15 días antes del tratamiento.

Según el tamaño de la lesión, se aplicaron 3-6 ml de CAP en la herida y a protegerla con un vendaje de cobertura ligera de seco a seco, el cual se cambió tres días después por primera vez y, luego, de manera semanal. En adición, se les administró amoxicilina + ácido clavulánico (20 mg/kg) dos veces al día, por siete días. Se repitió una segunda aplicación con CAP a los quince días. Todas las heridas tuvieron un cierre completo y reepitelización con evidente crecimiento de nuevo cabello; no hubo complicaciones relacionadas a la aplicación con CAP.

Este estudio evidenció que el primer tratamiento mostró un cambio porcentual del 66,73 % (día 0 al 15) y el segundo tratamiento del 30,77 % (día 15 al 30). Según lo observado por los investigadores, se concluyó que una terapia tópica de CAP, repetida en un intervalo de dos semanas, indica un tratamiento simple, seguro y rentable en heridas subagudas en perros. No obstante, este fue el primer estudio reportado sobre lesiones subagudas en caninos y, por lo tanto, no hay suficiente evidencia ni estudios con controles que realicen comparaciones para determinar la utilidad del uso de CAP en heridas [23].

Por otro lado, a una muestra de seis perros mestizos machos, de 11 a 15 meses de vida y con peso promedio de 13 a 17 kg, se les extrajo bilateralmente el segundo premolar [24]; posterior a ello, se les instaló un dispositivo de movimiento dental, que consistía en un dispositivo de anclaje temporal (*temporary anchorage device* o TAD, por sus siglas en inglés), colocado entre la raíz del tercer

y cuarto premolar, acompañado de ligaduras de acero alrededor de los primeros premolares y se estiró un resorte de níquel-titanio (NITI) entre ambas estructuras, con una fuerza de 150 g.

A través de muescas verticales entre el área cervical del primer premolar y otra en el tercer premolar maxilar, se midió la distancia semanal con un calibre Boyle durante 63 días. Se seleccionaron lados de control y lados experimentales de manera aleatoria; luego, se aplicó el CAP intraligalmente en los primeros premolares del lado experimental, mientras que, en el lado de control, se administró una solución de trombina- CaCl_2 como placebo. Los tiempos de aplicación se realizaron al día 0, 21 y 42. Después de nueve semanas, los segmentos maxilares, los primeros premolares y los espacios de extracción fueron disecados en bloque. Los resultados mostraron un movimiento dentario de inclinación y las medidas del calibre mostraron que, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, en la primera semana, durante el periodo de estudio, el grupo con CAP mostró un movimiento medio más alto, con un cambio porcentual del 12,32 %, a diferencia del grupo control, con un 5,75 %. Por consiguiente, la conclusión de dicha investigación es que la inyección con CAP da un movimiento dental ortodóncico acelerado sin efectos secundarios clínicos o microscópicos [24].

Con el conocimiento que se tiene del sildenafil, como un potente estimulador de la angiogénesis, se realizó una investigación en ratas macho para evaluar el potencial de curación de la aplicación tópica de CAP y el hidrogel de citrato de sildenafil (*sildenafil citrate hydrogel*, SCH, por sus siglas en inglés) en heridas cutáneas por escisión en la región dorsal [25]. En dicho estudio, se evaluaron cuatro grupos:

- Grupo 1: grupo control.
- Grupo 2: CAP.
- Grupo 3: SCH.
- Grupo 4: CAP + SCH.

Se recolectaron muestras de sangre y tejido para hacer análisis hemáticos y químicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos en los días 7 y 14 posteriores a la herida. Como resultados, los tratamientos tópicos con plasma rico en plaquetas (PRP) o SCH provocaron una mejora de los parámetros de cicatrización de heridas, incluido un cambio rápido de la fase inflamatoria a la etapa de tejido conectivo evidente, por menos cambios hematológicos sistémicos y valores reducidos de citocinas proinflamatorias (IL-6, factor de necrosis tumoral α , o TNF- α , e IL-1 β) y proteína C reactiva (PCR) en este periodo.

En el perfil hematológico, se evidenció un aumento de plaquetas (PLT), conteo total de glóbulos blancos (*white blood cells* o WBC, por sus siglas en inglés) y monocitos en los grupos tratados con CAP y SCH. Las mediciones de corticosterona y citocinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) mostraron una marcada mejoría en el séptimo día y aún más al día 14 después de la aplicación de CAP y SCH en las heridas. Los resultados histopatológicos, en los grupos tratados con CAP y SCH, arrojaron menos necrosis, inflamación y fibrina, además de una mayor formación de tejido de granulación al día 7, mientras que, en el día 14, se observó abundante remodelación del colágeno, epitelización y vascularización, todo esto comparado al grupo control. Se observó un mayor grado de efectividad en el tratamiento combinado en contraste con los tratamientos únicos; por lo que se recomienda el uso prometedor de PRP y SCH en otros estudios experimentales de curación de tejidos [25].

El CAP se utiliza cada vez más en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas. En el caso de OA de rodilla, es recomendable aplicar múltiples inyecciones con CAP para observar una mejoría en la condición de los pacientes; sin embargo, el tratamiento podría ser costoso y solo una fracción del CAP se utiliza en ello; por ende, la congelación del CAP en inyecciones posteriores sería una opción rentable [26]. Los estudios para analizar diferentes condiciones de preservación del CAP demuestran que, a temperatura ambiente, se puede conservar hasta una semana; pero su congelación supondría una alternativa simple, barata y factible en la clínica

[27]. La liofilización del CAP es otro método de conservación que está siendo investigado, porque facilitaría la producción y almacenamiento de bioproductos, con el fin de mantener su actividad terapéutica y extender su vida útil en posteriores aplicaciones [28].

En las pruebas para comprobar la posibilidad de conservación del CAP congelado en futuras aplicaciones [26], se usaron 38 ratas Sprague-Dawley como pacientes. A ocho de ellas se les recolectó la sangre para preparar el CAP e iniciar dos ciclos de congelación-descongelación en alícuotas de CAP (10 minutos a -80°C y 5 minutos a 37°C). Por último, el lisado de las plaquetas se centrifugó por 5 minutos a 2000 g, para eliminar los restos de membrana. Después de ello, con el propósito de evaluar el CAP fresco y el CAP congelado-descongelado, se formaron dos grupos de ratas, sometidas a sedación en un procedimiento quirúrgico en el tendón calcáneo, el cual se cortó transversalmente, se retiró un pedazo de 5 mm, para dejar un pequeño espacio entre los muñones.

Dos horas después del procedimiento, se aplicó el CAP y el CAP congelado-descongelado a los grupos respectivos. Después de 7 y 40 días del procedimiento, se realizaron pruebas de medición de la tracción de dichos tendones, pero los resultados no mostraron diferencias significativas, aunque, al día 20, la resistencia máxima de la tracción fue más rápida con el CAP fresco, aunque, al día 40, no hubo diferencia. Esto sugiere que, para garantizar una mayor duración del tratamiento, la preparación de PRP congelado puede ser tan eficiente como el CAP fresco. Además, se realizaron pruebas histológicas en las que tiñeron con hematoxilina-eosina (H&E) una pequeña porción del callo del tendón al séptimo día y se observó una alta celularidad que disminuyó con el tiempo; aun así, no se vieron grandes diferencias a nivel histológico en los días 20 y 40.

Como terapia alternativa para la OA, en varios países se están utilizando las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH). Hoy en día, se cree que, por su elasticidad, el AH tiene una capacidad de lubricación similar al líquido sinovial en las articulaciones, a esto se

suman sus propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas.

Una investigación se encargó de comprobar la seguridad y eficacia de las inyecciones intraarticulares de AH con AH + CAP, con solución salina, como control del tratamiento sintomático de la OA canina [29]. Doce perros de raza *beagle* fueron sometidos a anestesia general para realizar la resección del ligamento cruzado craneal y simular signos de cojera por OA. Luego de ocho semanas, cada perro fue evaluado ortopédicamente y sometido a anestesia de nuevo y, mediante artrocentesis, se les extrajo líquido sinovial de la articulación derecha, para inyectarles soluciones de la siguiente forma:

- *Grupo 1:* 2 ml de NaCl al 0,9 % semanalmente, con un total de cuatro inyecciones a partir de la octava semana.
- *Grupo 2:* 2 ml de AH.
- *Grupo 3:* 2 ml de AH-CAP una vez cada dos semanas, a partir de la octava semana de la resección del ligamento cruzado craneal.

En la décima semana, se evidenció cómo los pacientes tratados con AH y AH-CAP redujeron la cojera, con respecto al grupo tratado con NaCl; así mismo, el grupo AH, pero más el grupo AH-CAP, mejoró en simetría y distribución del peso en la semana 12 y 20. A nivel macroscópico, hubo preservación notable del cartílago articular en el grupo AH-CAP respecto a los demás. Como este estudio es el primero en comparar la inyección intraarticular de hidrogel AH-CAP con AH convencional para tratar la OA canina, se sugiere que dicho tratamiento es seguro y efectivo en la mejora de los síntomas clínicos asociados con OA en perros y sirve como alternativa de preservación articular a largo plazo [29].

Hay un estudio *in vivo* con concentrado autólogo de plaquetas y linfocitos (CAP-L), aplicado en el hematoma aural canino [30], que demostró su efecto curativo y el tiempo de resolución completa. Se tomaron 17 perros (ocho machos y nueve hembras) de diferentes razas con

hematoma aural unilateral por otitis externa unilateral o bilateral. En el día cero, se tomaron muestras de sangre (20 ml) por cada especie para preparar el CAP-L. El método de centrifugación fue de 1200 g por 15 minutos y el instrumento de separación automática aisló el plasma sobrenadante, la capa leucocitaria y la superficie de la capa de eritrocitos en una bolsa de almacenamiento, con el propósito de centrifugar 2000 g por 5 minutos, separar el PPP y quedar con el CAP-L. A continuación, a cada individuo se le drenó el líquido total del hematoma aural y, según la cantidad del volumen extraído, se les administró CAP-L en reemplazo; luego, se dieron de alta sin ningún tipo de vendaje, drenaje, herramientas de contención o terapia que no sea la del tratamiento local o sistémico de la otitis externa concurrente. Fueron evaluados cada semana hasta siete días después de la curación completa. La cicatrización se registró cuando el hematoma auditivo, junto con la otitis externa asociada y los signos relacionados (prurito y temblor de la cabeza), desaparecieron por completo.

Al final del estudio, 15/17 perros terminaron el tratamiento; a dos de ellos se le realizó la curación quirúrgica a petición del propietario. 12/15 perros tratados solo necesitaron una aplicación, pero los tres restantes requirieron dos aplicaciones con siete días de diferencia. El tiempo medio de curación fue de 16 a 23 días. No se registraron efectos secundarios; tampoco se encontraron signos clínicos, como eritema, dolor u otra alteración clínica que indique un estado inflamatorio, en el lugar de la inyección. Con este estudio, se demostró que la aplicación *in situ* de CAP-L es una herramienta segura y tolerada del hematoma aural canino secundario a otitis externa, con una resolución completa a largo plazo [30].

Por otra parte, se realizaron pruebas *in vivo* a 40 perros de uso policial, que fueron diagnosticados con OA bilateral de cadera [31]. Dicha población tuvo un promedio de edad de 6,5 años, con un peso promedio de 26,7 kg, de los cuales 32 se clasificaron con OA leve, 6 con OA moderada y 2 con OA grave. En este estudio doble ciego, 20 perros se asignaron al azar a un grupo control y a un grupo de tratamiento con CAP. El primero recibió una inyección intraarticular de 3 ml de NaCl al 0,9 %, mien-

tras que el segundo recibió una dosis única de 3 ml de CAP, preparado con el kit V-PET comercialmente disponible. Se tomaron muestras de sangre entera (55 ml), recolectadas de la vena yugular en una jeringa de 60 ml, la cual contenía 5 ml de anticoagulante de citrato de dextrosa, para luego introducir toda la muestra en el sistema cerrado. El producto líquido final se administró dentro de los primeros diez minutos sin activación. La administración intraarticular se hizo bajo sedación. Con el paciente en decúbito lateral con la extremidad afectada hacia arriba, se introdujo una aguja de calibre 21 dorsal al trocante mayor y perpendicular al eje longitudinal de la extremidad, hasta alcanzar la articulación. La colocación correcta de la aguja se evaluó extrayendo una pequeña cantidad de líquido sinovial y luego se administró el tratamiento o la solución salina.

Los perros del grupo control presentaron una peor extensión articular en la evaluación de los ocho días con puntajes de dolor altos (escala de Hudson). A los 15 días, su termografía fue más baja y su puntaje de dolor más marcado. En cuanto a la evaluación de los días 30 y 90, su termografía fue baja y sus puntajes de dolor seguían siendo altos. Por otra parte, los perros del segundo grupo, con circunferencia de la cabeza femoral, tenían puntajes de dolor más bajos que el primero. Al octavo día, estos perros presentaron una circunferencia menor del muslo, con disminución de los puntajes del dolor, cuya marcha y funcionalidad mejoraron. La evaluación del día 30 y 90 mostró significativamente una mejora en la calidad de vida de los perros, así mismo, hubo una tendencia al mejoramiento en la escala de Hudson, marcha y valor termográfico más bajo [31].

Uso de FRP en medicina veterinaria

Uno de los inconvenientes notificados del CAP es el uso adicional de anticoagulantes, conocidos supresores de la cicatrización de heridas. Por estas razones, se desarrolló un concentrado de plaquetas de segunda generación denominado FRP, para mejorar aún más la cicatrización de heridas en comparación con el CAP [32]. La FRP tiene ventajas sobre el CAP por su sencilla preparación, mí-

nimo gasto y la ausencia de anticoagulante o añadidos de trombina bovina, que disminuyeron las modificaciones bioquímicas y los riesgos relacionados con el uso de trombina bovina [1]. El tiempo informado sobre la curación fisiológica de una cavidad quística es de 6 a 12 meses; sin embargo, cuando se llena con la FRP, la curación fisiológica se acelera; lo que sugiere que, debido a que la FRP está mejor organizada, es capaz de obtener un aprovechamiento y curación de las células madre de manera más eficiente [16].

En Bangkok, Tailandia, se realizó un estudio de boca dividida en una muestra de 20 perros, en los que se clasificaron, al azar, 40 sitios quirúrgicos de periodontitis en dos grupos [15]. A un grupo se le realizó tratamiento de periodontitis mediante desbridamiento de colgajo abierto (*open flap debridement* o OFD, por sus siglas en inglés) y al otro también, pero con el uso de FRP. La idea fue evaluar los parámetros clínicos de profundidad de la bolsa periodontal, el índice gingival, la relación de los niveles de cemento-esmalte y la longitud de la raíz después de dicho tratamiento. El grupo OFD + FRP mostró una mejoría notable en los parámetros mencionados con respecto al grupo OFD. El segundo grupo mostró mejor puntuación en cuanto a disminución en la inflamación y en cuanto al valor basal en la acumulación de colágeno en puntos de tiempos posteriores. Con la aplicación de la FRP, se redujo significativamente las citoquinas inflamatorias (TNF- α e IL-1 β) y, a la vez, se promovió la expresión de genes afines a la producción de colágeno (COL1A1, COL3A1 y TIMP1) y factores de crecimiento (PDGF-B, TGF- β 1 y VEGF-A). Con dichos resultados, se obtuvo información valiosa sobre una posible estrategia al combinar el procedimiento de OFD CON FRP para mejorar el tratamiento de la periodontitis canina en términos de inflamación y curación de tejidos blandos [15].

Por otro lado, hay un estudio que intentó demostrar que la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L) tiene acción regenerativa; además, se evaluó el potencial en la formación de nuevo hueso [33]. La muestra fue de ocho perros mestizos de 1 año, con un peso aproximado de 20 kg. Se extrajeron, bajo anestesia, los premo-

lares maxilares de cada lado. Se formaron seis grupos distintos y divididos, a los cuales se les realizó injertos óseos combinados de esta manera:

- *Grupo 1:* membrana no reabsorbible + mineral óseo bovino desproteínizado.
- *Grupo 2:* membrana no reabsorbible + beta-fosfato tricálcico.
- *Grupo 3:* membrana reabsorbible + mineral óseo bovino desproteínizado.
- *Grupo 4:* membrana reabsorbible + beta-fosfato tricálcico.
- *Grupo 5:* FRP-L + mineral óseo bovino desproteínizado.
- *Grupo 6:* FRP-L + beta-fosfato tricálcico.

Los grupos de membranas no reabsorbibles sirvieron de control en este estudio. Después de cuatro semanas, se retiró el tejido de granulación de los defectos óseos, se rellenó con un sustituto óseo y se cubrió con una membrana sobre el injerto. Las membranas no reabsorbibles se fijaron con dos tornillos pequeños a través de los defectos óseos; en cambio, la membrana reabsorbible se fijó con un patrón de sutura de colchonero de poliglactina. Cuatro semanas después de dicho procedimiento, los animales fueron sacrificados y se realizaron biopsias en bloque. El resultado primario fue la cantidad de hueso recién formado observado en histología y el resultado secundario fue el volumen óseo recién formado (*bone volume* o BV, por sus siglas en inglés) y la proporción de hueso recién formado (*bone volume/total volume* o BV/TV, por sus siglas en inglés). Con 48 especímenes de los 6 grupos, los resultados mostraron que todos los pacientes sanaron sin complicaciones. La proporción de hueso recién formado fue similar en todos los grupos, pero el BV se encontró más elevado en el grupo de FRP-L + mineral óseo bovino desproteínizado. En conclusión, se observó que los valores de hueso nuevo recién formado estaban más elevados en los grupos que contenían FRP-

L con respecto a los que contenían membranas reabsorbibles [33].

La fibrina rica en plaquetas avanzada (FRP-A) sigue el protocolo de preparación de 1500 rpm durante 14 minutos, en contraste con la FRP estándar que se prepara a 3000 rpm durante 10 minutos. Esta disminución de las revoluciones por minuto (rpm), al aumentar el tiempo de centrifugación en la FRP-A, muestra mayor presencia de plaquetas y granulocitos neutrófilos en la parte distal del coágulo; estas células, a su vez, propician la diferenciación de los macrófagos del huésped y los macrófagos del coágulo después de la aplicación, por lo que influye en la cicatrización ósea y de tejidos blandos [34].

En otro estudio [35], se midió la cantidad de hueso generado por medio de osteopontina y la osteocalcina, mediante tinción de inmunofluorescencia, luego de insertar coágulos de FRP-A en alvéolos dentales. Se seleccionaron seis hembras caninas de raza *beagle*, a las cuales, bajo anestesia general, se les extrajeron los premolares y se tomaron muestras de sangre para preparar la FRP. Se tomaron cuatro premolares bilaterales, tanto del maxilar como de la mandíbula. Al lado derecho, se les aplicó FRP-A en los alvéolos dentales, mientras que el lado contralateral se utilizó como grupo control. Después de ello, se suturó el colgajo en los alvéolos dentales derecho e izquierdo. Se realizó observación histológica a los 14 y 30 días posteriores a la cirugía.

Las secciones en el plano medio distal se tiñeron con H&E. A los 14 días, los alvéolos del grupo control tuvieron coágulos de sangre, también se observó presencia de hueso, pero con zonas que evidenciaban retraso, al contrario del grupo con FRP-A, en el cual se llenó el alvéolo con tejido óseo denso nuevo luego de la operación. A los 30 días, el grupo control presentó hueso recién formado en los alvéolos y la zona con coágulos fue reemplazada por hueso; sin embargo, la relación de formación de hueso nuevo fue pobre comparada con el grupo FRP-A, lo que denota que la adición de hueso denso en el alvéolo continuó a los 30 días; en adición, se formaron trabéculas óseas de manera densa. Por consiguiente, la

conclusión a la que llegaron los investigadores fue que la aplicación FRP-A mejora la actividad osteoblástica del hueso alveolar, porque se vio reflejada en los marcadores óseos (osteocalcina y osteopontina), en conjunto con la observación histológica.

Por otra parte, hay un análisis similar para evaluar el papel de la FRP aplicada en la reimplantación tardía en dientes extraídos maduros [36]. Se utilizó un diseño de boca dividida y fueron necesarias 16 piezas dentales extraídas de dos caninos de raza *beagle* maduros de 12 a 14 meses de edad. Bajo anestesia general, se extrajeron los incisivos maxilares y mandibulares, además de los primeros premolares, tanto del lado derecho como del izquierdo. Una vez extraídos, se completó el tratamiento del conducto radicular y, luego de 60 minutos de mantener secas las piezas dentarias, se reimplantaron, a lo cual se realizó presión suave y los dientes adyacentes fueron ferulizados con un alambre de ortodoncia de 0,7 mm y resina. Esta estabilización se mantuvo durante dos semanas. Pasado este tiempo, los dos caninos fueron sacrificados para resecar la arcada maxilar y la mandibular hasta los terceros premolares, que luego fueron preparados para valoración histológica.

Los resultados indican una diferencia estadística significativa entre los grupos con respecto a la medición cualitativa de la reabsorción radicular inflamatoria. No obstante, no se evidenció diferencias significativas en la cicatrización del tejido conectivo, la reabsorción total y la progresión de la reabsorción progresiva de la raíz. A pesar de que el grupo FRP mostró mayor unión epitelial y menos inflamación que el grupo control, el nivel de unión epitelial, la gravedad y el alcance de la respuesta inflamatoria no tuvieron diferencias significativas. De igual forma, tampoco hubo diferencias en la condición del ligamento periodontal [36].

En investigación, la aplicación más común de la FRP en caninos ha sido en cirugía maxilofacial, de importancia tanto en medicina veterinaria como en medicina humana u odontología. En su mayoría, el modelo animal es el canino de tamaño medio a grande; caso contrario ocurre en gatos, debido a su tamaño y a la cantidad de mues-

tras de sangre requeridas para obtener el producto final, sea CAP o FRP.

Existe una investigación enfocada en demostrar la aplicabilidad y seguridad de la FRP heteróloga derivada de donantes caninos para su uso en felinos domésticos en el tratamiento de heridas cutáneas [37]. Se usaron cuatro caninos (una hembra y tres machos) hematológicamente sanos como donantes de FRP, que debían ser negativos para *Leishmania infantum* y *Dirofilaria immitis*, además de poseer un esquema vacunal y desparasitación actualizados. Cuatro felinos (una hembra y tres machos) fueron escogidos para estudiar la aplicación de FRP xenogénico en heridas causadas por diferentes motivos. Se realizó limpieza de la herida con solución salina (NaCl 0,9 %) y debridación solo en el primer día; luego, se aplicó la FRP y se vendó para cubrir la herida. Con el objetivo de aumentar las citoquinas y los factores de crecimiento, se hizo el procedimiento dos a tres veces por semana. La aplicación de FRP se llevó a cabo hasta que se observara tejido de granulación, mientras que el vendaje se siguió utilizando hasta el cierre de la herida. Al terminar el estudio, todas las heridas cerraron y se formó tejido de granulación; solo hubo exudado en dos de los felinos que, con el tiempo, desapareció y no hubo efectos adversos generados por el xenoinjerto. Hasta el momento, este ha sido el único estudio que demuestra la viabilidad de FRP heterólogo en el tratamiento de heridas en piel en pequeños animales, que mostró una respuesta satisfactoria en todos los casos.

Un estudio con ratas albinas *wistar* se orientó en demostrar la efectividad de la fibrina rica en plaquetas inyectable (FRP-I) en casos de periodontitis [38], para fomentar la restauración de tejidos periodontales. Para lograrlo, se usó una población de 30 ratas (6 donantes, 24 individuos experimentales). A 24, bajo anestesia general, se les implantaron suturas de seda 4-0 (ligaduras) alrededor de los molares mandibulares derechos, con el fin de que formaran periodontitis 21 días posteriores al procedimiento. Una vez confirmada la condición experimental, se dividió dicha población de ratas en tres grupos:

- *Grupo 1:* se le practicó solo raspado y lisado radicular (RLR) por medio de mini curetas, para eliminar la placa subgingival.
- *Grupo 2:* luego del RLR, se administró la FRP-I en la bolsa periodontal y a nivel subgingival.
- *Grupo 3:* solo se le dio la FRP-I en los tejidos periodontales como en el grupo 2.

En los análisis de histopatología e inmunohistoquímica, el grupo 1 presentó infiltraciones leves de células mononucleares en el ligamento periodontal, así como vasos sanguíneos agrandados e hiperémicos con formación de nuevos capilares. En cuanto al grupo 2, la actividad osteoclástica y la reabsorción ósea fueron ligeramente más altas que el primero, así como la infiltración de células inflamatorias y la formación de nuevos vasos. En el grupo 3, hallaron similitud con el grupo 1, respecto al ligamento periodontal; sin embargo, hubo infiltración de células mononucleares de leves a moderadas en tres animales. En la inmunohistoquímica, no se apreciaron diferencias estadísticas entre los grupos en cuanto a los valores de IL-1B, IFN- γ , TNF-A, VEGF, resorción ósea e inflamación. Con la información suministrada, se afirma que la aplicación de FRP-I en periodontitis experimental fue tan efectiva como el RLR para reducir la pérdida ósea, modular el proceso inflamatorio y afectar las citoquinas. Además, el efecto de la FRP-I sobre la densidad mineral ósea fue estadísticamente significativo. Sin embargo, no se pudo precisar ninguna contribución de la aplicación de la FRP-I a la aplicación del RLR [38].

En varios estudios, se constató que la aplicabilidad de los PDP, como el CAP, es posible en gatos domésticos. Por ejemplo, el CAP proveniente de sangre de pacientes felinos, positivo al virus de leucemia felina, mostró PLT en la fracción del CAP y este último, a su vez, tuvo aumentos del TGF- β 1 [39]. En otra investigación, se preparó y se caracterizó, por medio de histología, inmunohistoquímica y microscopia electrónica de barrido (MEB), una membrana FRP-L de gatos de raza *maine coon* [40]. Se seleccionaron 15 gatos (11 hembras y 4 machos), a los que se les tomaron varias muestras de sangre

de la vena yugular, centrifugadas a 650 g por 12 minutos a temperatura ambiente. El paso siguiente fue retirar la capa en la que se encuentra el coágulo (FRP-L) para ponerla sobre una placa metálica perforada (caja de fibrina) y obtener una membrana de FRP-L.

En el análisis histológico, en la zona de la capa leucocítica, se observó mayor concentración de leucocitos, predominantemente neutrófilos, que se identificaron por sus características morfológicas, entre ellas núcleo lobulado (segmentado) y abundante citoplasma acidófilo. En cuanto el análisis inmunohistoquímico, se apreciaron factores de crecimiento VEGF-A y PDGF en todas las membranas. La MEB encontró que la arquitectura tridimensional de la red de fibrina fue más compacta en el área cercana a la capa leucocitaria. En la zona de la capa leucocitaria, la población celular presentó una morfología normal, constituida por leucocitos y plaquetas en diferentes fases de activación. Como este estudio caracterizó la composición de la membrana FRP-L en gatos *maine coon*, se afirma que poseen tipos celulares y red de fibrina similares a las descritas en la especie humana.

En otro análisis, se puso a prueba un protocolo de producción de coágulos de FRP-L (diseñado por Crisci en el 2017) en caballos de uso humano, con las siguientes características: 30 segundos de aceleración, 2 minutos a 2700 rpm, 4 minutos a 2400 rpm, 3 minutos a 3000 rpm y 36 segundos de desaceleración y detención [41]. Con ello, se evaluó si dicho protocolo podría llevarse a cabo en la especie canina. Por ello, 128 caninos, con buen estado de salud y sin uso de antiinflamatorios no esteroides, se escogieron en la toma de muestras de sangre, las cuales centrifugaron. De 86 individuos, solo se obtuvieron dos coágulos (172 en total), el resto se descartó del estudio. Al final de la centrifugación, tres capas fueron visibles en el tubo: el plasma libre de plaquetas en la parte superior, el coágulo de fibrina (coágulo FRP-L) en el medio y el coágulo rojo (glóbulos rojos) en la parte inferior. El coágulo rojo se eliminó suavemente con un par de tijeras y el coágulo de fibrina se colocó en la caja de fibrina, la cual consta de una placa de acero perforada y una segunda placa que actúa como compresor; de esta forma, se realizó una compresión homogénea du-

rante 15 minutos. A la membrana FRP-L resultante se le practicó una valoración macroscópica y un estudio histológico. Macroscópicamente, se observaron 172 membranas FRP-L, las cuales tenían longitud media de 1,97 cm, un ancho medio de 0,95 cm y un peso medio de 0,46 g. El análisis histológico de las membranas de FRP-L demostró cinco zonas o capas: la primera estaba compuesta por eritrocitos; la segunda por leucocitos, eritrocitos y plaquetas; la tercera por leucocitos; la cuarta por plaquetas y la quinta por fibrina. Por último, se seleccionaron 22 membranas al azar para analizar el factor de crecimiento (TGF- β 1, IGF-1, PDGF-AB y VEGF-A) mediante el ensayo ELISA para cuantificarlas. Este procedimiento reveló un pico en los factores de crecimiento a las seis horas posteriores de la producción de la membrana, seguido de una disminución en la liberación a las 24 y 72 horas; así como hubo un segundo pico en la liberación a las 168 horas después de la producción. Este estudio demostró que es viable un protocolo con el uso de caja de fibrina para producir FRP-L en caninos [41].

Por otra parte, hay un estudio *in vivo* que usó el modelo animal [42], para determinar la eficacia de la FRP junto con el tacrolimus en la regeneración del nervio facial (NF), con una población de 30 ratas albinas (macho) de siete semanas de vida y con un peso promedio de 250-300 g, a la que se le simuló el aplastamiento del NF izquierdo. La población se distribuyó en 3 grupos:

- Grupo 1 (control): sin tratamiento.
- Grupo 2: tratamiento con FRP.
- Grupo 3: tratamiento con FRP + tacrolimus.

Se realizaron evaluaciones de funcionalidad e histológicas en la cuarta y octava semanas. El procedimiento bajo anestesia general consistió en realizar una incisión preauricular con extensión mandibular, para exponer el tronco del NF izquierdo, con disección roma, hasta identificar visualmente el tronco principal del nervio. Por medio de una pinza mosquito, y durante un minuto, se aplastó el tronco facial principal sin cortar el axón. Para

preparar la FRP, se recolectaron 2 ml de sangre autóloga de la vena caudal de cada individuo (grupos 2 y 3), centrifugados por 10 minutos a 3000 rpm. El coágulo de FRP se aisló en una caja de preparación personalizada y, luego de su preparación, se aplicó inmediatamente al tronco del NF de las ratas del segundo grupo. En cuanto al tercer grupo, se realizó el mismo procedimiento quirúrgico y, de inmediato, se hizo la aplicación tópica del tacrolimus. La evaluación funcional del nervio se llevó a cabo por medio de la respuesta del párpado en una escala de cinco puntos:

- *Punto 1:* sin cierre.
- *Punto 2:* sin parpadeo del músculo orbicular.
- *Punto 3:* cierre de ojos en 50 %.
- *Punto 4:* cierre de ojo en 75 %.
- *Punto 5:* cierre de ojo completo con parpadeo.

A las 4 semanas, hubo una diferencia significativa entre los grupos, pero, durante la semana 8, no hubo diferencia marcada. En la histología del grupo 1, se observó haces de nervios degenerados, rodeados de eritrocitos extravasados entre el tejido conectivo local y el músculo esquelético. La reacción inflamatoria fue notoria al mostrar restos necróticos y células inflamatorias. Los nervios compactados tuvieron desmielinización, la cual marcaba axones vacuolados. En el grupo 2, se presentaron algunas áreas hemorrágicas, focalizadas entre el tejido conectivo y los haces del músculo esquelético. Asimismo, hubo nervios de aspecto ondulado con axones de leve a moderado vacuolado con capilares ligeramente congestionados con perineuro y nódulos de Ranvier normales. El grupo 3 mostró normalidad entre los haces de tejido conectivo y el músculo esquelético, así como escasos eritrocitos extravasados. En su mayoría, las secciones nerviosas tuvieron restauración de las estructuras nerviosas con núcleos redondos u ovalados y núcleos alargados densamente teñidos; además, al parecer, hubo un perineuro normal y nódulos de Ranvier [42].

Estudios comparativos entre FRP y CAP

El uso de concentrados de plaquetas ha ganado mayor conciencia en los últimos años, lo que proporciona un avance en el conocimiento sobre su uso en variedad de procedimientos de regeneración dental y de la odontología moderna. Por ejemplo, se investigó la liberación del factor de crecimiento a lo largo del tiempo del CAP, la FRP y un protocolo modernizado para FRP, la FRP-A [43]. Este estudio en odontología tomó como base tres muestras de sangre de seis donantes, con las cuales se procesaron tres diferentes tipos de concentrado de plaquetas: para obtener el CAP, se centrifugaron 10 ml de sangre a 1000 rpm por 10 minutos; una vez se decantaron los eritrocitos, se centrifugaron de nuevo por 10 minutos a 3000 rpm. En cuanto a la FRP y la FRP-A, se centrifugaron 10 ml de sangre total sin anticoagulante a 2700 rpm por 12 minutos, mientras que, sobre la FRP-A, se centrifugó a 1500 rpm por 14 minutos. Los coágulos producidos por estos tres procedimientos se llevaron a placas de cultivo para su posterior análisis.

Se cuantificaron las proteínas con ELISA para determinar la cantidad liberada de factores de crecimiento a los 15 minutos, 60 minutos, 8 horas, 1 día, 3 días y 10 días después de la toma de las muestras. Los resultados evidenciaron que la FRP-A liberó la mayor cantidad de factores de crecimiento de los tres. El PDGF-AA fue el factor de crecimiento que más se liberó, seguido del TGF- β 1, PDGF-BB, PDGF-AB, VEGF, IGF y factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor* o EGF, por sus siglas en inglés), con ligeras diferencias percibidas entre los grupos. Con estos resultados, se afirma que los concentrados de plaquetas tienen cinéticas de liberación diferentes. La ventaja del CAP es la liberación de proteínas significativamente más altas en puntos de tiempo corto, mientras que la FRP tuvo una liberación continua y constante de factores de crecimiento durante 10 días. Además, en general, la nueva formulación de FRP (FRP-A) liberó cantidades totales mayores de factores de crecimiento en comparación con la FRP tradicional [43].

Por otro lado, se evaluaron los efectos de la FRP-I en la regeneración del tejido condral [32]. Como primer obje-

tivo, se contrastó la FRP-I con el CAP en condrocitos cultivados *in vitro* y, como segundo objetivo, se comparó su eficacia en la regeneración de lesiones osteocondrales en la rodilla de los conejos. En el estudio *in vitro*, se aislaron trozos de cóndilo femoral de un conejo y se hizo el respectivo cultivo de las células. Luego, se expusieron a un cultivo en presencia de FRP-I y CAP, para medir sus efectos en la proliferación de condrocitos. Lo que se pudo apreciar en el día 1 no fue significativo, sino hasta los días 3, 5 y 7, cuando se halló que la proliferación de condrocitos aumentó en presencia de FRP-I y CAP, en contraste con el plástico de cultivo; en conjunto, al día 5 y 7 la proliferación fue aún mayor con FRP-I que con CAP. En cuanto al estudio *in vivo*, se utilizaron doce conejos blancos de Nueva Zelanda hembra, divididos en tres grupos: (1) grupo control, (2) CAP y (3) FRP-I.

Bajo anestesia general, se realizó un defecto de 5 mm de espesor y profundidad a través del cartílago articular y el hueso subcondral en el centro del surco rotuliano. Se rellenó con 1 ml de CAP a los conejos del grupo 2; en cuanto al grupo 3, se rellenó el defecto con 1 ml de FRP-I; el grupo control no se trató. Las áreas regeneradas de los defectos osteocondrales en todos los grupos se tiñeron de H&E y safranina durante la cuarta y doceava semanas de la operación.

En la semana 4, la apariencia microscópica de los defectos tratados con FRP-I reveló una reparación completa del cartílago hialino, además de una mejor integración del tejido reparado con el cartílago articular circundante. En cuanto al hueso subcondral, se regeneró y aumentó la remodelación ósea. En los grupos tratados con CAP y el grupo control, se observó un llenado completo del defecto con tejido rico en proteoglicanos, positivo para tinción safranina. El tejido reparado descubrió grupos aislados de células redondas bastantes grandes y ricas en citoplasma. En la semana 12, el grupo FRP-I, microscópicamente, tuvo una regeneración completa del cartílago y las áreas del hueso subcondral con integración completa a los tejidos normales adyacentes y condrocitos normales. No obstante, en el grupo control y CAP la regeneración del cartílago fue ligeramente inferior, con una buena integración en el tejido cartilaginoso sano ad-

yacente. El hueso subcondral expuso una regeneración incompleta con defectos óseos restantes. En conclusión, la FRP-I autóloga mejoró la placa ósea subcondral en las primeras etapas de la regeneración del cartílago, en tan solo cuatro semanas después de la cirugía. Se necesitan más estudios grandes en animales y ensayos clínicos en humanos para investigar más a fondo el potencial de reparación condral de FRP-I [32].

En el 2022, se contrastaron los efectos de la FRP, el factor de crecimiento concentrado (FCC) y el PPP en la curación de los alvéolos, después de extraer los dientes mandibulares anteriores y bilaterales de 24 conejos de Nueva Zelanda [44]. Se formaron cuatro grupos de estudio: a tres de ellos se les dio FRP, FCC y gel de PPP respectivamente, mientras que el grupo control no recibió material de implante.

El hueso alveolar de la región anterior mandibular fue estudiado a las semanas 2, 4 y 8, seguidas de la operación. Las medidas de altura y ancho de la herida de extracción se detectaron a través de una tomografía computarizada de haz cónico, así como el crecimiento del hueso nuevo se observó con tinción de H&E y la expresión de genes osteogénicos se detectó mediante PCR en tiempo real: fosfatasa alcalina (*alkaline phosphatase* o ALP, por sus siglas en inglés), como marcador de diferenciación de osteoblastos temprano, y proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2), como marcador de diferenciación de osteoblasto tardío. Las radiografías mostraron que, en efecto, la reabsorción ósea alveolar incrementó en todos los grupos con el pasar del tiempo, pero aquellos tratados mostraron menor cantidad de reabsorción ósea. La histología manifestó que hubo formación de hueso nuevo en todos los grupos y las trabéculas del grupo FCC se alinearon, pero las del grupo PPP y FRP se mantuvieron dispersas. Por otra parte, el PCR reveló que la expresión de BMP-2 y ALP fue mayor en los grupos tratados en comparación con el grupo control. Con este estudio, se evaluó que el uso de FRP, FCC y PPP es una herramienta en medicina veterinaria con la capacidad de promover la regeneración ósea; aun así, el FCC demostró una mayor inducción ósea y una capacidad de regeneración tisular eficaz a largo plazo [44].

Respecto a los efectos curativos del CAP con la FRP en heridas profundas de córnea, hay un estudio en 33 ojos de conejos blancos de Nueva Zelanda [45], los cuales se dividieron en cuatro grupos:

- *Grupo 1:* queratotomía lamelar (QL).
- *Grupo 2:* QL + membrana submucosa del intestino delgado porcino (MSIP) comercial.
- *Grupo 3:* QL + MSIP + gel CAP.
- *Grupo 4:* QL + MSIP + FRP.

Se realizaron estudios clínicos e histológicos por ocho semanas. Los hallazgos clínicos dieron como resultado que, a excepción del grupo 1, los demás presentaron neovascularización corneal; así mismo, el grupo 3 y 4 desarrolló angiogénesis más temprana que el grupo 2 durante la primera semana. En la tercera semana, en todos los grupos, la vascularización cubrió gran parte de la córnea, excepto la del grupo 1, al cual su vascularización fue superficial durante todo el estudio. En la cuarta semana, la retracción vascular y el aclaramiento de la córnea fue pronunciada en el grupo 3 y 4, pero el grupo 2 estuvo en su punto máximo de vascularización corneal hasta la sexta semana, cuando casi desaparece. La opacidad incrementó considerablemente en todos los grupos, excepto el primero: en la semana 3, se detuvo y, en la semana 4, en los grupos 2, 3 y 4 disminuyó. La claridad de la córnea mejoró notablemente desde la semana 6 hasta la 8 en todos los grupos.

En resumen, el grupo 3, con el uso de MSIP con gel CAP, mostró la recuperación más rápida de la opacidad corneal a partir de la tercera semana después de la cirugía. En cuanto al estudio histológico, este mismo grupo exhibió el proceso de curación más rápido en términos de reconstrucción corneal a las ocho semanas después de la cirugía. Los grupos 2 y 3 tuvieron respuestas curativas activas. Esto indica que el gel CAP acelera la respuesta de curación en heridas corneales profundas, pero, por otro lado, los grupos 1 y 4 tuvieron una curación incompleta. Esto sugiere que la FRP afecta negativamente la

regeneración corneal y causa complicaciones, como inflamación, porque se descubrieron algunos neutrófilos con una distribución difusa de células estromales en el estroma, aparte hubo infiltración linfocítica-plasmocítica y los macrófagos se distribuyeron difusamente en el estroma.

Discusión

Como se expone en esta revisión, los PDP tienen la facultad de formar parte del proceso curativo al promover la regeneración, cuando liberan los factores de crecimiento, los cuales tratan enfermedades de piel y de hueso, entre otras, porque los efectos curativos de estos biomateriales están ligados a la gran concentración de plaquetas en los que están los diferentes factores de crecimiento [1]. Sin embargo, existen limitaciones de los PDP y su aplicabilidad, porque se asocia a la falta de protocolos o estandarización de la preparación de dichos biomateriales; por eso, la relevancia clínica de los PDP no ha permitido evaluar su relevancia clínica como terapia regenerativa en medicina veterinaria [2]. Gran parte de los estudios se han ejecutado *in vivo*, sus resultados evidencian una respuesta positiva como terapia frente a diferentes lesiones, tanto en medicina veterinaria o en un modelo animal; sin embargo, una limitante de dichos estudios es la poca población expuesta y evaluada a terapias con PDP [9], puesto que siempre va a existir una variación y el error estadístico puede ser minimizado al aumentar el número de pacientes que se tienen en cuenta. Como se mencionó, aunque la eficacia de los PDP se comprobó en estudios *in vitro* e *in vivo* [11], su eficacia clínica basada en la evidencia no se ha dilucidado, por lo tanto, aún se requieren estudios con mayor población.

Los PDP, como el CAP y la FRP, se convirtieron en foco de investigación sobre la reparación de defectos óseos o tejidos, porque su potencial permite activar la regeneración. Se hicieron múltiples pruebas, en su mayoría estudios *in vivo*, que comprueban su utilidad en la aceleración para curar diferentes tipos de lesiones. Muchos campos de la medicina están investigando la fiabilidad de sus resultados y el modelo animal, en su mayoría, enriquece la información de los biomateriales, tanto en

medicina humana como en veterinaria. La seguridad del tratamiento es alta, al depender de la propia sangre del paciente, lo que reduce las posibilidades de presentar alguna reacción indeseada durante el tratamiento. Es un procedimiento seguro, porque es un material biológico propio del paciente y representa una alternativa eficaz frente a otros tratamientos convencionales usados en las diferentes áreas de la medicina [3].

El uso del CAP en odontología, cirugía maxilofacial, cirugía ortopédica y medicina estética representa una fuerte opción de adición a los protocolos terapéuticos. Su capacidad regenerativa representaría una posibilidad de acelerar la curación de las diferentes heridas del paciente. Asimismo, los estudios en odontología han aumentado mediante el uso del modelo animal, en los que se han visto diferentes respuestas. Se ha demostrado la capacidad que tiene el CAP en caninos de promover la mielinización de las fibras nerviosas en el hueso trabecular alrededor del sitio donde se instauran los implantes dentales [6, 22, 24].

Otras aplicaciones potenciales del CAP se enfocan en la curación acelerada de heridas de piel y defectos óseos. Algunas veces, estas lesiones pueden ser extensas y dificultar la cicatrización, por ende, con el conocimiento del CAP en este tipo de lesión propiciaría la recuperación y aceleraría la cicatrización de tejido y hueso [23, 25, 29-31].

Por otra parte, el uso de la FRP, como concentrado de plaquetas de segunda generación, presenta ventajas frente al CAP: prescindir de anticoagulantes, es de fácil preparación y tiene menores costos. Es un concentrado fisiológico sin manipulación ni adición [1]. Igual que el CAP, la FRP se ha estudiado en odontología y cirugía maxilofacial en modelos animales, para evaluar la respuesta inflamatoria en periodontitis canina y la acumulación del colágeno [15]; también su capacidad regenerativa en la formación de nuevo hueso y volumen óseo en los premolares y alvéolos dentales respectivamente [33, 35], así como en la condición del ligamento periodontal (sin cambios importantes) [38].

En medicina veterinaria, la aplicación de los PDP en pequeñas especies sigue en aumento y demuestra, en gran medida, resultados satisfactorios en diferentes escenarios, de igual forma muchas investigaciones buscan estandarizar y protocolizar la producción de los diferentes PDP en las especies; por ende, aun se siguen investigando métodos que permitan garantizar su aplicabilidad con fines regenerativos. Por otra parte, se sabe que la aplicación de FRP en gatos significa un reto, debido a que el volumen de sangre que se requiere para su producción no es factible en una especie tan pequeña, a diferencia de los caninos. En el momento, no hay información que estandarice un protocolo para producir FRP en felinos. No obstante, existe una evaluación de un protocolo de FRP-L, preparado a partir de sangre de gatos de raza *maine coon*, que caracterizó la composición de la membrana de FRP-L y determinó que la red de fibrina y los tipos de células eran similares a las descritas en la especie humana [40].

Por último, la aplicación de los diferentes PDP, como el CAP y la FRP, dan una idea sobre su acción en escenarios asociados a heridas, fracturas, odontología, entre otros. Aunque se conoce en esencia que su capacidad de regeneración daría un avance en el manejo de muchas enfermedades, hoy en día no hay un número suficiente de pruebas que la avalen como terapia o tratamiento curativo; la investigación realizada solo evaluó ciertas situaciones o experiencias por parte de los investigadores [32, 42-45].

Conclusión

Si bien el uso de los biomateriales y los PDP, como el CAP y la FRP, en pequeños estudios en el modelo animal, demuestran resultados prometedores en una amplia variedad de lesiones y en algunas áreas de la salud lo implementaron, por el momento, su adición terapéutica aún sigue en investigación en medicina veterinaria de pequeñas especies, debido a que aún no se han estandarizado por especie. Aún falta realizar estudios en poblaciones mayores, para que se disminuya la probabilidad de presentar errores estadísticos y se establezcan proto-

colos de preparación de los diferentes biomateriales y de cada especie.

Se invita a realizar estudios complementarios que profundicen la cuantificación *in situ* de los factores de crecimiento durante el proceso de curación después de la aplicación de los PDP en varios escenarios, en función de dilucidar el proceso biológico que esto conlleva y determinar, incluso, por qué hay resolución en ciertas situaciones, pero en otras no hay diferencias significativas.

Referencias

1. Feigin K, Shope B. Use of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin in dentistry and oral surgery: Introduction and review of the literature. *J Vet Dent*. 2019 jun.;36(2):109-123. <https://doi.org/10.1177/0898756419876057>
2. Soares CS, Babo PS, Reis RL, Carvalho PP, Gomes ME. Platelet-derived products in veterinary medicine: A new trend or an effective therapy? *Trends in Biotechnol*. 2021 mzo.;39(3), 225-243. <https://doi.org/10.1016/J.TIBTECH.2020.07.011>
3. Perinelli DR, Bonacucina G, Pucciarelli S, Cespi M, Serri E, Polzonetti V, *et al*. Rheological properties and growth factors content of platelet-rich plasma: Relevance in veterinary biomedical treatments. *Biomedicines*. 2020 oct. 18;8(10): 429. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100429>
4. Gonçalves NJ, Frantz N, Oliveira, RM de. Platelet-rich plasma (PRP) therapy: An approach in reproductive medicine based on successful animal models. *Anim Reprod*. 2020 may. 22;16(1):93-98. <https://doi.org/10.21451/1984-3143-ar2018-093>
5. Dohan-Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, *et al*. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 jun.;13(7):1131-1137. <https://doi.org/10.2174/138920112800624328>
6. Song D, Huang Y, Van Dessel J, Shujaat S, Orhan K, Vanganswinkel T, Van den Eynde K, *et al*. Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on peri-implant innervation in dog mandibles. *Int J Implant Dent*. 2019 dic. 4;5(1):40. <https://doi.org/10.1186/S40729-019-0193-3>
7. Chun N, Canapp S, Carr BJ, Wong V, Curry J. Validation and characterization of platelet-rich plasma in the feline: A prospective analysis. *Front Vet Sci*. 2020 ag. 11;7:512. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00512>
8. Ferrari JT, Schwartz P. Prospective evaluation of feline sourced platelet-rich plasma using centrifuge-based systems. *Front Vet Sci*. 2020 jun. 12;7:322. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00322>
9. Cengiz IF, Oliveira JM, Reis RL. PRP Therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1059:241-253. https://doi.org/10.1007/978-3-319-76735-2_11
10. Camargo-Garbin L, Lopez C, Carmona JU. A critical overview of the use of platelet-rich plasma in equine medicine over the last decade. *Front Vet Sci*. 2021 mar. 31;8(8):641818. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.641818>
11. Camargo-Garbin L, Olver CS. Platelet-rich products and their application to osteoarthritis. *J Equine Vet Sci*. 2020 mar.;86:102820. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2019.102820>
12. Wu PIK, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-rich plasma. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2016 nov.;27(4):825-853. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.06.002>

13. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): What is PRP and what is not PRP? *Implant Dent.* 2001;10(4):225-228. <https://doi.org/10.1097/00008505-200110000-00002>
14. Ortved KF. Regenerative medicine and rehabilitation for tendinous and ligamentous injuries in sport horses. *Vet Clin North Am Equine Pract.* 2018 ag.;34(2):359-373. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2018.04.012>
15. Kornsuthisopon C, Pirarat N, Osathanon T, Kalpravidh C. Autologous platelet-rich fibrin stimulates canine periodontal regeneration. *Sci Rep.* 2020 feb. 5;10(1):1850. <https://doi.org/10.1038/S41598-020-58732-X>
16. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 mar.;101(3):e56-e60. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.011>
17. Karimi K, Rockwell H. The benefits of platelet-rich fibrin. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019 ag.;27(3):331-340. <https://doi.org/10.1016/j.FSC.2019.03.005>
18. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part II: Platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 mar.;101(3):e45-e50. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.009>
19. Fan Y, Perez K, Dym H. Clinical uses of platelet-rich fibrin in oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin North Am.* 2020 abr.;64(2):291-303. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2019.12.012>
20. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A. Platelet-rich plasma for bone healing and regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(2):213-232. <https://doi.org/10.1517/14712598.2016.1118458>
21. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 abr.;62(4):489-496. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.003>
22. Rezaei M, Jamshidi S, Saffarpour A, Ashouri M, Rahbarghazi R, Reza-Rokn A, *et al.* Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, and fibrin glue for periodontal regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2019 ene.;39(1):e32-e45. <https://doi.org/10.11607/prd.3691>
23. Iacopetti I, Patruno M, Melotti L, Martinello T, Bedin S, Badon T, *et al.* Autologous platelet-rich plasma enhances the healing of large cutaneous wounds in dogs. *Front Vet Sci.* 2020 oct. 26;7:575449. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.575449>
24. Rashid A, ElSharaby FA, Nassef, EM, Mehanni S, Mostafa YA. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. *Orthod Craniofac Res.* 2017 may.;20(2):102-110. <https://doi.org/10.1111/OCR.12146>
25. Gad SB, Hafez MH, El-Sayed YS. Platelet-rich plasma and/or sildenafil topical applications accelerate and better repair wound healing in rats through regulation of proinflammatory cytokines and collagen/TGF- β 1 pathway. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020 nov.;27(32):40757-40768. <https://doi.org/10.1007/S11356-020-10042-5>
26. Kaux JF, Libertiaux V, Dupont L, Colige A, Denoël V, Lecut C, *et al.* Platelet-rich plasma (PRP) and tendon healing: comparison between fresh and frozen-thawed PRP. *Platelets.* 2020;31(2):221-

225. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1595563>
27. Beitia M, Delgado D, Mercader J, Gimeno I, Espregueira-Mendes J, Aizpurua B, *et al.* The effect of short-term cryopreservation on the properties and functionality of platelet-rich plasma. *Platelets*. 2023 dic.;34(1):2210243. <https://doi.org/10.1080/09537104.2023.2210243>
28. Freitas NPP, Silva Bd'A, Bezerra MRL, Pescini LYG, Olinda RG, de Mello-Salgueiro CC, *et al.* Freeze-dried platelet-rich plasma and stem cell-conditioned medium for therapeutic use in horses. *J Equine Vet Sci*. 2023 feb.;121:104189. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2022.104189>
29. Lee MI, Kim JH, Kwak HH, Woo HM, Han JH, Yayon A, *et al.* A placebo-controlled study comparing the efficacy of intra-articular injections of hyaluronic acid and a novel hyaluronic acid-platelet-rich plasma conjugate in a canine model of osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2019 sep. 18;14(1):314. <https://doi.org/10.1186/S13018-019-1352-1>
30. Perego R, Spada E, Moneta E, Baggiani L, Proverbio D. Use of autologous leucocyte- and platelet-rich plasma (L-PRP) in the treatment of aural hematoma in dogs. *Vet Sci*. 2021 ag. 28;8(9):172. <https://doi.org/10.3390/vetsci8090172>
31. Agostinho-Alves JCA, Pereira dos Santos AMM, Figueredo-Jorge PI, Branco-Lavrador, CFT, Alves-Carreira LM. Management of osteoarthritis using 1 intra-articular platelet concentrate administration in a canine osteoarthritis model. *Am J Sports Med*. 2021 mar.;49(3):599-608. <https://doi.org/10.1177/0363546520981558>
32. AbdEl-Raouf M, Wang X, Miusi S, Chai J, AbdEl-Aal ABM, Nefissa-Helmy MM, *et al.* Injectable-platelet rich fibrin using the low-speed centrifugation concept improves cartilage regeneration when compared to platelet-rich plasma. *Platelets*. 2019;30(2):213-221. <https://doi.org/10.1080/09537104.2017.1401058>
33. Lee JB, Lee JT, Hwang S, Choi JY, Rhyu IC, Yeo ISL. Leukocyte -and platelet-rich fibrin is an effective membrane for lateral ridge augmentation: An in vivo study using a canine model with surgically created defects. *J Periodontol*. 2020 ene.;91(1):120-128. <https://doi.org/10.1002/JPER.19-0186>
34. Gupta N, Agarwal S. Advanced-PRF: Clinical evaluation in impacted mandibular third molar sockets. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2021 feb.;122(1):43-49. <https://doi.org/10.1016/j.joramas.2020.04.008>
35. To M, Su CY, Hidaka K, Okudera T, Matsuo M. Effect of advanced platelet-rich fibrin on accelerating alveolar bone formation in dogs: a histological and immunofluorescence evaluation. *Anat Sci Int*. 2019 jun.;94(3):238-244. <https://doi.org/10.1007/s12565-019-00479-1>
36. Behnaz M, Izadi SS, Mashhadi-Abbas F, Dianat O, Sadeghabadi S, Akbarzadeh T, *et al.* The impact of platelet-rich fibrin (PRF) on delayed tooth replantation: A preliminary animal study. *Aust Endod J*. 2021 dic.;47(3):457-466. <https://doi.org/10.1111/aej.12492>
37. Soares CS, Dias IR, Pires, MA, Carvalho PP. Canine-origin platelet-rich fibrin as an effective biomaterial for wound healing in domestic cats: A preliminary study. *Vet Sci*. 2021 sep. 30;8(10):213. <https://doi.org/10.3390/vetsci8100213>
38. Aydinyurt HS, Sancak T, Taskin C, Basbugan Y, Akinci L. Effects of injectable platelet-rich fibrin in experimental periodontitis in rats. *Odontology*. 2021 abr.;109(2):422-432. <https://doi.org/10.1007/S10266-020-00557-1>

39. Miguel-Pastor L, Satué K, Chicharro D, Peláez P, Torres-Torrillas M, Carrillo JM, *et al.* Evaluation of platelet-rich plasma by means of PRGF®-Endoret® protocol in leukemia cats: PDGF-BB and TGF- β 1 valuation. *Front Vet Sci.* 2023 en. 26;10:1110055. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1110055>
40. Castilho MS, Rahal SC, Dias-Neto R das N, Pereira AC, de Almeida-Francia CCD, Reis-Mesquita, L, *et al.* Preparation and characterization of leukocyte- and platelet-rich fibrin membrane derived from cats' blood. *Microsc Res Tech.* 2021 ag.;84(8):1802-1808. <https://doi.org/10.1002/jemt.23737>
41. Caterino C, Della Valle G, Aragosa F, De Biase D, Ferrara G, Lamagna F, *et al.* (2022). Production protocol standardization, macroscopic and histological evaluation, and growth factor quantification of canine leukocyte-and platelet-rich fibrin membranes. *Front Vet Sci.* 2022 abr. 15;9:861255. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.861255>
42. Mourad SI, Al-Dubai SA, Elsayed, SA, El-Zehary RR. Efficacy of platelet-rich fibrin and tacrolimus on facial nerve regeneration: An animal study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022 feb.;51(2):279-287. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2021.05.016>
43. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016 dic.;20(9):2353-2360. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1719-1>
44. Li S, Yang H, Duan Q, Bao H, Li A, Li W, *et al.* A comparative study of the effects of platelet-rich fibrin, concentrated growth factor and platelet-poor plasma on the healing of tooth extraction sockets in rabbits. *BMC Oral Health.* 2022 mzo. 23;22(1):87. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02126-0>
45. Choi SY, Kim S, Park KM. Initial healing effects of platelet-rich plasma (PRP) gel and platelet-rich fibrin (PRF) in the deep corneal wound in rabbits. *Bioengineering.* 2022 ag. 20;9(8):405. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9080405>