



# CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía  
Fundada en 1933

[www.amc.org.mx](http://www.amc.org.mx) [www.elsevier.es/circir](http://www.elsevier.es/circir)



## INFORMACIÓN GENERAL

### El plasma rico en plaquetas en osteoartrosis de rodilla: una alternativa de tratamiento. Artículo de revisión



Mario Alberto Simental-Mendía<sup>a</sup>, José Félix Vílchez-Cavazos<sup>b</sup>  
y Herminia Guadalupe Martínez-Rodríguez<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>b</sup> Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 26 de noviembre de 2013; aceptado el 19 de junio de 2014

Disponible en Internet el 23 de junio de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Plasma rico en plaquetas;  
Osteoartrosis;  
Rodilla;  
Factores de crecimiento

**Resumen** Los cambios biológicos degenerativos que frecuentemente generan lesiones en el cartilago articular de rodilla se asocian principalmente con defectos en la alineación de la articulación, y con cambios de tipo metabólico relacionados con la edad cuando ocurre en la osteoartrosis. Además, la capacidad de autorregeneración del cartilago se ve bastante limitada debido a la falta de vascularización del tejido. Hasta la fecha no se cuenta con un tratamiento ideal que logre estimular la regeneración del cartilago, por lo que es necesario buscar alternativas terapéuticas para el tratamiento de este tipo de padecimientos.

En años recientes se ha incrementado el número de publicaciones que intentan mostrar los beneficios terapéuticos y regenerativos al utilizar plasma rico en plaquetas como tratamiento en osteoartrosis de rodilla. A pesar de los resultados alentadores que se han observado, son todavía pocos los estudios controlados aleatorizados, con evidencia clínica contundente, quedando por esclarecer puntos como la formulación óptima o el mecanismo de acción del plasma rico en plaquetas. Hasta este punto, no todos los pacientes pueden tener un beneficio de esta terapia, basándonos en los resultados de los estudios clínicos, en donde es importante tener en cuenta aspectos como la edad y el grado de desgaste del cartilago.

El *objetivo* del presente trabajo es hacer una revisión de la literatura científica reciente, del tratamiento de la osteoartrosis de rodilla con plasma rico en plaquetas y de las bases biológicas de esta terapia, así como mostrar una opinión actual acerca de este tema.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño s/n, Colonia Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México. Tel.: +81 8329 4173 y 8329 4174; fax: +81 8333 7747.

Correo electrónico: [herminia.martinezrd@uanl.edu.mx](mailto:herminia.martinezrd@uanl.edu.mx) (H.G. Martínez-Rodríguez).

**KEYWORDS**

Platelet-rich plasma;  
Regeneration;  
Cartilage;  
Osteoarthritis;  
Growth factors

**Platelet-rich plasma in knee osteoarthritis treatment**

**Abstract** The biological changes that commonly cause degenerative articular cartilage injuries in the knee are primarily associated to misalignment of the joint and metabolic changes related to age, as occurs in osteoarthritis. Furthermore, the capacity for cartilage self-regeneration is quite limited due to the lack of vascularity of the tissue. To date there is no ideal treatment capable to stimulate cartilage regeneration; thus there is a need to seek alternative therapies for the treatment of such conditions.

The number of publications demonstrating the therapeutic and regenerative benefits of using platelet-rich plasma as a treatment for knee osteoarthritis has been increasing in recent years. In spite of encouraging results, there are still only a few randomised control studies with strong clinical evidence, lacking clarity on points such as the optimum formulation or the mechanism of action of platelet-rich plasma. Up to this point and based on the results of clinical studies, not all patients can benefit from this therapy. It is important to consider aspects such as the age and grade of cartilage degeneration.

The aim of the present paper is to review the recent scientific literature on the treatment of knee osteoarthritis with platelet-rich plasma, and the biological bases of this therapy, as well as presenting the current opinion on this subject.

© 2015 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Antecedentes**

El cartilago articular es el tejido conectivo altamente especializado de las articulaciones móviles, cuya principal función es proveer una superficie articular con una baja fricción y un eficiente soporte contra la carga mecánica. Es un tejido desprovisto de vasos sanguíneos, linfáticos y de terminaciones nerviosas, por lo que su capacidad regenerativa intrínseca es muy baja<sup>1</sup>. Las lesiones en este tipo de tejido son difíciles de tratar y en la actualidad continúan siendo un reto en el campo de la ortopedia.

Los cambios biológicos, incluidos los biomecánicos y metabólicos, así como traumatismos, pueden llevar a la pérdida de la homeostasis del cartilago, lo cual aumenta de manera significativa con la edad. Esto trae como consecuencia una disminución acelerada de la superficie articular, lo que da lugar a la presencia de osteoartritis<sup>2</sup>.

Esta es la enfermedad crónica y degenerativa más común de las articulaciones, es la causa más frecuente de dolor y una de las principales causas de discapacidad y dependencia de la población adulta, que genera altos costos en el área de la salud<sup>3</sup>. La osteoartritis es más frecuente en el sexo femenino (2:1), aunque después de la menopausia la relación hombre: mujer es 1:1. Su frecuencia aumenta con la edad, de manera que de acuerdo con los criterios radiográficos, el 30% de las personas entre 45 y 60 años de edad, y más del 80% de los mayores de 80 años, presentan osteoartritis en al menos una articulación<sup>4</sup>. A nivel mundial es la cuarta causa de morbilidad en mujeres mayores de 60 años, y la octava en hombres<sup>5</sup>. En México, se estimó una prevalencia de osteoartritis en población adulta de 10.5%<sup>6</sup>. De acuerdo a los reportes estadísticos del Instituto Mexicano de Seguro Social, la osteoartritis constituye uno de los diez principales motivos de consulta en el primer nivel de atención médica<sup>4</sup>.

Clínicamente esta condición se caracteriza por dolor de la articulación, rigidez, limitación del movimiento, y grados variables de inflamación<sup>7</sup>. Por otro lado, también se caracteriza por un desbalance entre los procesos anabólicos y catabólicos<sup>8</sup>, lo que trae como consecuencia un daño progresivo del cartilago, y en última instancia la discapacidad del paciente.

En la actualidad, los tratamientos para la osteoartritis van desde técnicas que únicamente alivian el dolor, como la artroscopia y el tratamiento farmacológico inicial con analgésicos y antiinflamatorios, hasta procedimientos que involucran la generación de implantes con andamios tridimensionales en el área de la ingeniería de tejidos. Sin embargo, hasta ahora, no se cuenta con un tratamiento efectivo para la regeneración del cartilago.

En los últimos años se ha considerado como una alternativa terapéutica, el uso de factores de crecimiento autólogos como tratamiento regenerador del tejido condral. Estos factores de crecimiento se pueden obtener de las plaquetas circulantes en sangre periférica. Es así que la terapia de plasma rico en plaquetas ha cobrado gran importancia en años recientes, y ha sido objeto de diversos estudios y aplicaciones. Su uso dentro de la regeneración de tejidos se ha extendido desde su aplicación en odontología, en cirugías maxilofaciales e implantes dentales, en la regeneración de tendones y ligamentos dentro del área de ortopedia, hasta su aplicación en cirugía plástica y cosmetología<sup>9</sup>.

Se ha propuesto el uso clínico del plasma rico en plaquetas como alternativa terapéutica en pacientes con osteoartritis, aplicándolo en forma de infiltraciones intraarticulares directamente en las rodillas de pacientes afectados. La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha indican resultados prometedores, con disminución del dolor y mejora de la función de la articulación. Hace un par de años comenzaron a publicarse trabajos sobre estudios

controlados aleatorizados, que aportan mejor evidencia clínica con respecto a los primeros ensayos no controlados o en los que se analizaban series de casos.

Por otra parte, se han reportado propiedades proliferativas<sup>10</sup>, de diferenciación condrogénica<sup>11</sup> y anabólica del plasma rico en plaquetas<sup>12</sup> en estudios *in vitro*, a nivel de cultivos celulares y en estudios *in vivo*, principalmente en ratas y conejos, resaltando el papel del plasma rico en plaquetas en la regeneración del cartílago osteoartrósico.

## ¿Qué es el plasma rico en plaquetas?

Es una preparación que concentra un número de plaquetas mayor que los valores normales en sangre. En la mayoría de los casos, el plasma rico en plaquetas se define únicamente por la cantidad absoluta de plaquetas, y no por la de otros componentes dentro de la sangre. El conteo normal de plaquetas en sangre va de 150,000 a 350,000 plaquetas/ $\mu$ L, mientras que el plasma rico en plaquetas a menudo se define como una concentración de 2 a 4 veces más que la concentración normal<sup>13</sup>. El plasma rico en plaquetas se puede obtener y preparar a partir de sangre venosa periférica de un individuo, mediante uno o dos pasos de centrifugación posteriores y con el uso de material o equipo de laboratorio básico. Este tipo de concentrado representa una fuente natural de factores de crecimiento de origen autólogo, siendo esta una de sus principales virtudes.

La lógica detrás del uso del plasma rico en plaquetas es que las plaquetas en sí mismas tienen la capacidad de liberar, junto con otras moléculas activas, factores de crecimiento que desempeñan un papel fundamental en el proceso de cicatrización<sup>14</sup>.

## Preparación del plasma rico en plaquetas

Dentro de los temas que presentan controversia en torno al plasma rico en plaquetas, resalta la falta de consenso en cuanto a la composición exacta y a las diferentes técnicas disponibles para su preparación. Estas se pueden clasificar como técnicas cerradas, en las que se utilizan estuches comerciales desechables, donde la muestra se trata dentro de un solo recipiente (tubo o jeringa), y las técnicas abiertas, en donde la preparación del plasma rico en plaquetas se realiza de forma manual en más de un tubo. En ambos casos la preparación incluye uno o más pasos de centrifugación.

Hay al menos 16 diferentes estuches comerciales para la preparación de plasma rico en plaquetas, los cuales pueden variar significativamente en la cantidad de plaquetas, leucocitos y eritrocitos presentes en el producto obtenido<sup>15</sup>. Pudiendo incrementarse la concentración de plaquetas hasta 9.3 veces sobre los niveles basales<sup>16</sup>. Por otra parte, en un proceso manual de doble centrifugación, la concentración de plaquetas puede aumentar hasta un 330%, lo que equivaldría a 3.3 veces<sup>17</sup>.

Todas las sangre tienen varias características en común. La sangre del paciente se colecta en tubos con anticoagulante y es inmediatamente centrifugada. Esta centrifugación inicial separa a los glóbulos rojos del plasma, el plasma separado puede contener diversas concentraciones

de plaquetas con o sin glóbulos blancos. Las plaquetas pueden ser activadas posteriormente usando trombina, cloruro de calcio, gluconato de calcio, congelación y descongelación, y esto es posteriormente aplicado en el área de la lesión como una inyección cuando aún está líquido. El procedimiento se puede llevar a cabo de una forma mínimamente invasiva y ambulatoria, proporcionando una preparación activada directamente en el lugar del daño con una liberación inmediata de los factores de crecimiento.

## Formulación del plasma rico en plaquetas

En las plaquetas pueden estar presentes alrededor de 1,500 proteínas, entre las que se pueden encontrar algunos factores de crecimiento<sup>18</sup>. Las plaquetas son células nucleadas que contienen distintas estructuras intracelulares, tales como: mitocondrio, lisosomas y gránulos (alfa, beta y gamma), por mencionar solo algunas<sup>19</sup>. En particular, los gránulos alfa almacenan y secretan diversos tipos de proteínas, como proteínas de adhesión, factores de coagulación, factores fibrinolíticos, proteasas y antiproteasas, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, glicoproteínas de membrana, y proteínas antimicrobianas entre otras<sup>20</sup>.

Ya se ha visto que algunas de las proteínas bioactivas que liberan las plaquetas son responsables de atraer macrófagos, células madre mesenquimales y osteoblastos, que no solo facilitan la remoción del tejido necrótico dentro de una lesión, sino que también participan en funciones biológicas avanzadas que van desde la cicatrización de heridas, hasta el crecimiento tumoral<sup>21</sup>.

El hecho de que las plaquetas secreten factores de crecimiento y metabolitos activos, puede tener una influencia positiva en situaciones clínicas que requieren una rápida cicatrización y regeneración tisular. Además, la presentación de los factores de crecimiento unidos a las plaquetas y/o en un andamio de fibrina puede dar como resultado una mejor actividad con respecto a las proteínas recombinantes solubles<sup>22</sup>.

## Factores de crecimiento presentes en el plasma rico en plaquetas

Los factores de crecimiento son macromoléculas solubles y difusibles, y son producidos por una gran variedad de tipos celulares. Poseen acciones específicas sobre el crecimiento, diferenciación y fenotipo de numerosos tipos de células, entre ellas los condrocitos.

Estas moléculas interactúan sobre los receptores de la membrana celular, los cuales transmiten una señal al interior de la célula que genera una cascada de reacciones que termina en la regulación de la expresión génica. Su mecanismo de acción más frecuente es paracrino o autocrino, y ocasionalmente endocrino, así la célula o células que reciben la señal pueden estar próximas o alejadas de la célula que ha sintetizado y liberado dicho factor<sup>23</sup>. Un factor de crecimiento ideal en la regeneración del cartílago deberá ser eficiente en importar la edad del paciente o de la presencia de osteoartritis y no perjudicará el cartílago, ni la membrana sinovial.

En el [tabla 1](#)<sup>24-27</sup> se muestran algunos de los factores de crecimiento presentes en la plasma rico en plaquetas, que

**Tabla 1** Principales efectos sobre condrocitos o cartilago de algunos factores de crecimiento encontrados en el plasma rico en plaquetas

Factor de crecimiento	Efecto sobre condrocitos/cartilago	Referencia
Factor de crecimiento transformante- $\beta$ (TGF- $\beta$ )	Estimula la síntesis de matriz extracelular (proteoglicanos, colágeno tipo II)	24
Factor de crecimiento parecido a insulina-1 (IGF-1)	Estimula la síntesis de colágeno tipo II y proteoglicanos. Disminuye la presencia de colágeno tipo I	25,26
Factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2)	Actúa como mitógeno (estimula la proliferación de condrocitos)	27
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	Aumento de proliferación celular y producción de proteoglicanos	28

han mostrado ser importantes en la reparación del cartilago. En general, dichas moléculas presentan características anabólicas que estimulan la síntesis de proteoglicanos, agreganos y colágeno tipo II en los condrocitos; inducen la proliferación de sinoviocitos y células madre mesenquimales, y disminuyen los efectos catabólicos de citocinas como la interleucina-1 (IL-1), y de las metaloproteasas de matriz extracelular (MMP)<sup>28</sup>.

### Tratamiento convencional de la osteoartrosis de rodilla

El tratamiento ideal es multidisciplinario, y debe cumplir con los objetivos de lograr analgesia, disminuir la discapacidad, y mejorar la funcionalidad articular, así como la calidad de vida del paciente con la menor toxicidad de los medicamentos.

El manejo farmacológico comúnmente comienza con analgésicos, como el paracetamol (fármaco de primera línea para el manejo del dolor en osteoartrosis), agentes antiinflamatorios esteroideos, y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos<sup>29</sup>. Se han propuesto medicamentos como glucosamina, condroitín sulfato, ácido hialurónico (viscosuplementación), y glucocorticoides como soluciones no invasivas para el tratamiento del dolor, mejorando la movilidad de la articulación; todos con tasas de éxito variables. Los medicamentos antes mencionados pueden mostrar limitaciones para su correcta administración, como la potencial toxicidad cardiovascular y gastrointestinal, la aparente gran variación en la respuesta individual a cada fármaco, y la ausencia de datos clínicos claros con respecto al potencial terapéutico de estas sustancias<sup>30</sup>. Ninguno de los tratamientos actualmente disponibles puede ser considerado como un procedimiento ideal para el tratamiento de la condropatía crónica severa u osteoartrosis.

### El plasma rico en plaquetas como terapia para la regeneración de tejidos

El plasma rico en plaquetas autólogo, se ha propuesto como una de las terapias biológicas que puede tener potenciales aplicaciones clínicas, dado su fácil aislamiento, disponibilidad, y la ausencia de reacciones inmunológicas o transmisión de enfermedades.

El uso del plasma rico en plaquetas se popularizó dentro del campo de las cirugías plásticas y maxilofaciales en la década de 1990<sup>31</sup>. La cirugía de implantes dentales con regeneración ósea guiada, es una de las situaciones en las que, el plasma rico en plaquetas, claramente acelera la osificación después de la extracción de una pieza dental y/o alrededor de los implantes de titanio utilizados<sup>32</sup>. Por su parte, el uso de esta terapia en ortopedia comenzó a principios de la década del 2000 con el uso del plasma rico en plaquetas en injertos de hueso, para incrementar la fusión espinal, y la consolidación de las fracturas. Aunque el debate continúa con respecto al potencial beneficio del plasma rico en plaquetas para la recuperación del hueso<sup>33</sup>, un creciente número de evidencias a nivel experimental en diversos modelos animales apoya su uso para regeneración de tejidos blandos como tendones<sup>34</sup>. Por otra parte, en cultivos de explantes de tendones, y de ligamentos en presencia de plasma rico en plaquetas, se pudo apreciar una disminución en la expresión del gen que codifica para una proteasa de matriz extracelular (MMP-13), así como el aumento en la expresión de gen de la proteína oligomérica de matriz cartilaginosa (COMP) la cual forma parte de la matriz extracelular del cartilago<sup>35</sup>.

### Estudios clínicos sobre el uso de plasma rico en plaquetas como tratamiento para osteoartrosis

Los estudios clínicos actualmente disponibles en la literatura médica apoyan el uso del plasma rico en plaquetas para el tratamiento de las lesiones de cartilago en rodilla, aplicándolo en forma de infiltraciones intraarticulares. En todos ellos, se valen del uso de escalas clínicas o índices (WOMAC, IKDC, KOOS, NRS, entre otras) para valorar y medir el efecto del tratamiento.

Un resumen de los principales trabajos se muestra en la [tabla 2](#)<sup>3,36-45</sup>. Se trata de estudios muy heterogéneos en cuanto al tipo de afección de los pacientes tratados, el intervalo de aplicación de las infiltraciones, así como el número de aplicación de las mismas, y el predominio de periodos de evaluación de corto a mediano plazo. A pesar de lo anterior se puede apreciar que, en la mayoría, el plasma rico en plaquetas ofrece mejores resultados en comparación con las otras estrategias de tratamiento empleadas (principalmente ácido hialurónico).

**Tabla 2** Ensayos clínicos sobre la aplicación de la terapia con plasma rico en plaquetas en osteoartrosis de rodilla

Autor y referencia	Tipo de estudio	Evaluación clínica seguimiento	Tratamiento (número de pacientes)	Resultados obtenidos
Sánchez et al. 2008 <sup>36</sup>	Comparativo retrospectivo	WOMAC (5 semanas)	PRGF (30) vs. HA (30)	Reducción en la escala WOMAC atribuido al tratamiento con PRP ( $p < 0.01$ )
Kon E et al. 2010 <sup>37</sup>	Serie de casos	IKDC EVA (6 y 12 meses)	PRP (91)	Mejora significativa de las evaluaciones clínicas ( $p < 0.0005$ ). Las mejoras disminuyeron a los 12 meses
Filardo et al. 2011 <sup>38</sup>	Serie de casos (PRP)	IKDC EVA (24 meses)	PRP (91)	Disminución en mejoras obtenidas al año de seguimiento. Los resultados fueron mejores que lo tratado antes del tratamiento ( $p < 0.0005$ )
Kon et al. 2011 <sup>39</sup>	Prospectivo comparativo	IKDC EVA (2 y 6 meses)	PRP (50) vs. LW HA (50) vs. HW HA (50)	Mayor eficacia y durabilidad en la disminución del dolor y recuperación de la función articular con PRP ( $p = 0.003$ vs. LW HA; $p = 0.005$ vs. HW HA)
Wang-Saegusa et al. 2011 <sup>3</sup>	Serie de casos	WOMAC EVA SF-36 (6 meses)	PRP (261)	Mejora en función ( $p < 0.0001$ ), calidad de vida ( $p < 0.005$ ) y disminución del dolor ( $p < 0.0001$ )
Napolitano et al. 2012 <sup>40</sup>	Serie de casos	WOMAC NRS (6 meses)	PRP (27)	Mejora del dolor y la función. Disminución importante del dolor después de la primera aplicación (sin evaluación estadística)
Filardo G et al. 2012 <sup>41</sup>	Aleatorizado	IKDC KOOS EVA (2, 6 y 12 meses)	PRP (55) vs. HA (54)	Mejora significativa en evaluaciones. Sin diferencia significativa entre grupos. Mejores resultados en pacientes con desgaste leve
Spaková et al. 2012 <sup>42</sup>	Prospectivo	WOMAC NRS (3 y 6 meses)	PRP (60) vs. HA (60)	Mejores resultados en evaluaciones clínicas para el grupo tratado con PRP ( $p < 0.01$ )
Cerza et al. 2012 <sup>43</sup>	Aleatorizado	WOMAC (1, 3 y 6 meses)	PRP (60) vs. HA (60)	Mejora significativa en la escala WOMAC al final del estudio, en pacientes tratados con PRP ( $p < 0.001$ )
Sánchez et al. 2012 <sup>44</sup>	Aleatorizado	WOMAC OMERACT-OARSI (6 meses)	PRP (79) vs. HA (74)	Mayor porcentaje de respondedores en el grupo de PRP (14.1% más que HA; $p = 0.044$ )
Vaquerizo et al. 2013 <sup>45</sup>	Aleatorizado	WOMAC OMERACT-OARSI Índice Lequesne (6 y 12 meses)	PRP vs. HA (96 en total)	El tratamiento con PRP fue significativamente más eficiente y el rango de respondedores fue significativamente mayor que con HA

EVA: escala visual análoga; HA: ácido hialurónico; HW: high weight; IKDC: International Knee Documentation Committee; KOOS: knee injury and osteoarthritis outcome score; LW: low weight; NRS: numeric rating scale; OMERACT-OARSI: Rheumatology Committee and Osteoarthritis Research Society International Standing Committee for Clinical Trials Response Criteria Initiative; PRP: plasma rico en plaquetas; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis;



14. Creaney L, Hamilton B. Growth factor delivery methods in the management of sports injuries: the state of play. *Br J Sports Med.* 2008;42(5):314–20.
15. Wasterlain AS, Braun HJ, Dragoo JL. Contents and formulations of platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop.* 2012;22(1):33–42.
16. Biomet Biologics. Recover™ Platelet Separation Kit. Biomet Biologics Incorporates 2004 [consultado 21 Nov 2013]. Disponible en: <http://www.biomet.com/biologics/international/print/recover.pdf>
17. Beca T, Hernández G, Morante S, Bascones A. Plasma rico en plaquetas: una revisión bibliográfica. *Av Periodon Implantol.* 2007;19(1):39–52.
18. Qureshi AH, Chaoji V, Maiguel D, Faridi MH, Barth CJ, Salem SM, et al. Proteomic and phospho-proteomic profile of human platelets in basal, resting state: insights into integrin signaling. *PLoS One.* 2009;4(10):e7627.
19. Spencer F, Becker R. Platelets: structure function, and their fundamental contribution to hemostasis and pathologic thrombosis. En: Becker R, editor. *Textbook of coronary thrombosis and thrombolysis.* US: Springer; 1997. p. 31–49.
20. Anitua E, Prado R, Sánchez M, Orive G. Platelet-Rich Plasma: Preparation and Formulation. *Oper Tech Orthop.* 2012;22(1):25–32.
21. Pietramaggiori G, Scherer SS, Mathews JC, Gennaoui T, Lancerotto L, Ragno G, et al. Quiescent Platelets Stimulate Angiogenesis and Diabetic Wound Repair. *J Surg Res.* 2010;160(1):169–77.
22. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4–15.
23. Barbeito CB, Haermost. 2004. Los factores de crecimiento: aspectos básicos y potencialidades terapéuticas. *Analecta Veterinaria.* 2005;25(1):8–27.
24. Fortier LA, Barker JU, Strauss EJ, McCarrel TM, Cole BJ. The role of growth factors in cartilage repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(10):2706–15.
25. Shuler FD, Georgescu HI, Niyibizi C, Studer RK, Mi Z, Johnstone B, et al. Increased matrix synthesis following adenoviral transfer of a transforming growth factor beta1 gene into articular chondrocytes. *J Orthop Res.* 2000;18(4):585–92.
26. Madry H, Zurakowski D, Trippel SB. Overexpression of human insulin-like growth factor-I promotes new tissue formation in an ex vivo model of articular chondrocyte transplantation. *Gene Ther.* 2001;8(19):1443–9.
27. Madry H, Emkey G, Zurakowski D, Trippel SB. Overexpression of human fibroblast growth factor 2 stimulates cell proliferation in an ex vivo model of articular chondrocyte transplantation. *J Gene Med.* 2004;6(2):238–45.
28. Schmidt MB, Chen EH, Lynch SE. A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(5):403–12.
29. Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis Part II. Osteoarthritis of the knee. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum.* 1995;38(11):1541–6.
30. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(2):137–62.
31. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxil Surg.* 2004;62(4):489–96.
32. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing.* 2013;10(1):23.
33. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the treatment of bone healing: A systematic review. *Injury.* 2009;40(2):158–62.
34. Nixon AJ, Watts AE, Schnabel LV. Cell- and gene-based approaches to tendon regeneration. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012;21(2):278–94.
35. McCarrel T, Fortier L. Temporal Growth Factor Release from Platelet-Rich Plasma Trehalose Lyophilized Platelets, and Bone Marrow Aspirate and Their Effect on Tendon and Ligament Gene Expression. *J Ortho Res.* 2009;27(8):1033–42.
36. Sanchez M, Anitua E, Azofra J, Aguirre JJ, Andia I. Intra-articular injection of an autologous preparation rich in growth factors for the treatment of knee OA: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):910–3.
37. Kon E, Buda R, Filardo G, Di Martino A, Timoncini A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma: intra-articular knee injections produced favorable results on degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18(4):472–9.
38. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011;19(4):528–35.
39. Kon E, Mandelbaum B, Buda R, Filardo G, Delcogliano M, Timoncini A, et al. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection Versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as Treatment for Osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2011;27(11):1490–501.
40. Napolitano M, Matera S, Bossio M, Crescibene A, Costabile E, Almolla J, et al. Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus.* 2012;10(1):72–7.
41. Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, di Martino A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012;20(10):2078–87.
42. Spaková T, Rosocha J, Lacko M, Harvanová D, Gharaibeh A. Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(5):411–7.
43. Cerza F, Carni S, Carcangiu A, di Vavo I, Schiavilla V, Pecora A, et al. Comparison between hyaluronic acid and platelet-rich plasma, intra-articular infiltration in the treatment of gonarthrosis. *Am J Sports Med.* 2012;40(12):2822–7.
44. Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz Recalde E, García Gutiérrez A, et al. A randomized clinical trial evaluating plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthroscopy.* 2012;28(8):1070–8.
45. Vaquerizo V, Plasencia MA, Arribas I, Seijas R, Padilla S, Orive G, et al. Comparison of intra-articular injections of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) versus Durolane hyaluronic acid in the treatment of patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthroscopy.* 2013;29(10):1635–43.