

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Fibrina rica en plaquetas y leucocitos: biomaterial autólogo excelente para la regeneración tisular****Leukocyte- and platelet-rich fibrin: an excellent autologous biomaterial for tissue regeneration**

**Manuel Antonio Arce González, Alba Marina Díaz Suárez, Mireisy Díaz Hernández, Vicente José Hernández Moreno**

Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.  
Correo electrónico: [marce@infomed.sld.cu](mailto:marce@infomed.sld.cu)

**RESUMEN**

**Introducción:** múltiples han sido las aplicaciones de los concentrados plaquetarios; recientemente se destacan sus beneficios como sustratos básicos para la obtención de biomateriales, por lo que resulta prometedor este nuevo uso que exige, de forma razonable, la delimitación de sus indicaciones y una mejor comprensión de los procesos biológicos que conducen a la regeneración.

**Objetivo:** exponer las ventajas que, desde la evidencia, muestra la fibrina rica en plaquetas y leucocitos, biomaterial autólogo utilizado en la regeneración tisular.

**Método:** la búsqueda especializada de la bibliografía se realizó entre los meses de octubre y noviembre de 2017; se seleccionaron los artículos más destacados en prestigiosas bases de datos, de los cuales el 90 %, fueron publicados en los últimos cinco años.

**Conclusiones:** la regeneración tisular tiene en la fibrina rica en plaquetas y leucocitos, un biomaterial que está mostrando, desde la evidencia, su pertinencia de aplicación multidisciplinaria. Sus ventajas abarcan desde su esencia autóloga, hasta las sencillas y rápidas vías para su obtención. El estado actual del conocimiento en este campo transdisciplinario sugiere el diseño de nuevas investigaciones que permitan reforzar su cuerpo de evidencias, y establecer un adecuado marco regulatorio para su uso.

*DeCS:* fibrina/farmacocinética, plaquetas, leucocitos.

**ABSTRACT**

**Introduction:** platelet concentrates have had multiple uses; their benefits are recently highlighted as basic substrates for obtaining biomaterials that is why this new use results promising as they require, in a reasonable way, the delimitation of their indications, as well as, a better comprehension of the biological processes that lead to regeneration.

**Objective:** to present the advantages that, based on the evidence, show leukocyte- and platelet-rich fibrin, as an autologous biomaterial used in tissue regeneration.

**Methods:** the specialized bibliographic search was conducted between October and November 2017 where the most outstanding articles from prestigious databases were selected; 90 % of them were published in the last five years.

**Conclusions:** tissue regeneration has in leukocyte- and platelet-rich fibrin, a biomaterial that based on the evidence, is showing its relevance of multidisciplinary use. Its advantages go from its autologous nature to its simple and rapid ways to obtain it. The current state of knowledge in this transdisciplinary field suggests the design of new investigations to increase its body of evidence and to establish an adequate regulatory framework for its use.

*DeCS:* fibrin/pharmacokinetics, blood platelets, leukocytes.

## INTRODUCCIÓN

La última década del presente siglo ha sido, como nunca antes, testigo de la pronta conexión entre el laboratorio y la práctica clínica. Los notables avances en el campo de la regeneración tisular así lo evidencian.

Múltiples han sido las aplicaciones de los concentrados plaquetarios; recientemente se destacan sus beneficios como sustratos básicos para la obtención de biomateriales, por lo que resulta prometedor este nuevo uso, que exige, de forma razonable, la delimitación de sus indicaciones y una mejor comprensión de los procesos biológicos que conducen a la regeneración.<sup>1-3</sup>

La acertada y aceptada clasificación de los concentrados plaquetarios propuesta por Dohan-Ehrenfest y colaboradores se resumen en cuatro tipos, que varían en consideración a dos variables fundamentales: el contenido de leucocitos y la estructura de fibrina.<sup>4</sup> En los dos primeros se destacan el plasma rico en plaquetas puro (PRP-P) y el plasma rico en plaquetas y leucocitos (PRP-L), que constituyen suspensiones líquidas, aplicables de forma inyectable o tópica, y se pueden activar con cloruro cálcico, trombina entre otros, y transformarse en geles. Los dos restantes, la fibrina rica en plaquetas pura (FRP-P) y la fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L), son considerados como biomateriales de fibrina sólidos, los que tienen en común, para su obtención, que no requieren de sustancias activadoras, por lo que su naturaleza autóloga pondera su gran valor.<sup>4,5</sup> Los cuatro tipos de concentrados plaquetarios descritos presentan diferencias biológicas y aplicaciones diferentes.

Fue el francés Choukroun quien hace dieciséis años atrás utilizó, por primera vez, lo que ha sido definido como un concentrado plaquetario de segunda generación: la FRP-L. Proviene del procesamiento de la sangre total autóloga, y se destaca, desde sus inicios, su riqueza en diversos factores biológicos esenciales para el logro de una efectiva y rápida respuesta del organismo para la cicatrización de tejidos blandos y duros.<sup>6-8</sup>

## MÉTODOS

El uso creciente y el amplio espectro de posibles aplicaciones y potenciales indicaciones de este biomaterial se aprecian en una búsqueda realizada en Google académico, donde aparecen unos 249 artículos relacionados con el tema, desde 2016 hasta el término del mes de octubre de 2017; estos, a la vez, generan útiles interrogantes que incentivan la necesidad de nuevas investigaciones, con objetivos dirigidos a conocer, no solo los mecanismos íntimos que regulan su biología regeneradora, sino también sus posibles limitaciones, considerando que es un biomaterial autólogo, pero no natural.

## DESARROLLO

### ¿Cómo obtener este biomaterial?

Los pasos organizativos para la implementación del procedimiento se inician con la reunión del colectivo médico multidisciplinario, el cual establece el análisis de su pertinencia en el paciente propuesto, considerando los criterios definidos en el protocolo de actuación diseñado y las particularidades del enfermo.

Se indican los estudios correspondientes al laboratorio clínico, priorizando el hemograma, la química sanguínea, el coagulograma completo y los estudios serológicos imprescindibles. Se confecciona una microhistoria para recoger todos los datos inherentes al procedimiento, lo que permite, mediante el consentimiento informado, su uso futuro para la investigación.

La técnica de obtención puede definirse como sencilla y segura, por autodonación de 10 ml de sangre (proveniente del paciente con un ayuno de al menos 8 horas), aunque no de forma exclusiva, de la

vena cefálica de la flexura del codo, la que se deposita en tubos de ensayo sin anticoagulantes; la cantidad de membranas propuestas a obtener corresponderán con el número de tubos a extraer. Es importante considerar que la inmediatez de la centrifugación es vital para el logro de la membrana de FRP-L; esta puede realizarse durante 10 minutos a 3000 rpm o en 12 minutos a 2700 rpm.<sup>9,10</sup>

### ¿Cómo se forma el biomaterial de FRP-L?

La sangre autóloga, una vez extraída y depositada en el tubo de ensayo, comienza de forma casi inmediata a coagularse, como respuesta precipitada al entrar en contacto con las paredes del tubo y por la ausencia de anticoagulantes.<sup>11,12</sup> La pronta centrifugación modificará la integridad de esta sangre total, donde la acción de la trombina sobre el fibrinógeno formará una densa red de fibrina devenida en un coágulo. La FRP-L obtenida concentra en su composición, aproximadamente, un 97 % de plaquetas y un 50 % de leucocitos, del volumen de sangre total extraída inicialmente. Su localización en el tubo es fácilmente identificable, si se considera que este se encuentra entre dos capas: la de hematíes en su parte inferior y el plasma acelular en la parte superior.<sup>2,11,13</sup> Todo el procedimiento debe realizarse en un gabinete de seguridad biológica, pues la bioseguridad es vital para lograr el éxito.

El siguiente paso será la retirada del coágulo del tubo de ensayo, embebido este en el plasma acelular, y eliminar con cuidado la porción de hematíes que se encuentra en su parte inferior. Según las necesidades acordadas por el equipo multidisciplinario, así será el curso que tendrá el recién obtenido coágulo de fibrina. Puede ser utilizado de forma inmediata, luego de la eliminación de los hematíes, directamente en el lecho quirúrgico. Puede comprimirse, deshidratando el coágulo entre dos láminas estériles, cuya parte inferior tenga orificios que permitan el drenaje del líquido hacia un colector, creándose una fina membrana de aproximadamente 1 mm de grosor; la propuesta de Kobayashi y colaboradores para la obtención de esta membrana ha sido de gran valor.<sup>14</sup>

El uso puede ser inmediato o, en condiciones de máxima protección, consigue conservarse con todas sus propiedades por unas dos horas.

El equipo de trabajo de la Unidad de Investigaciones Biomédicas ha establecido dos formas para su mantenimiento: la primera posibilita el aprovechamiento del concentrado líquido, proveniente del drenaje del coágulo tras su compresión (rico en múltiples proteínas, entre las que se destacan la fibronectina, la vitronectina y los factores de crecimiento).<sup>3</sup> La segunda se realiza elaborando un suero autólogo al 20 % que garantiza, por su composición y ventajas, la presencia de múltiples factores de crecimiento y moléculas con acción antibacteriana, lo que contribuye a los procesos de regeneración al aportar los factores nutricionales y de crecimiento necesarios para conservar la viabilidad celular, mientras los componentes bactericidas limitan el riesgo de contaminación e infección que pudieran coexistir.<sup>15</sup>

### Propiedades biológicas que lo hacen valioso: plaquetas, leucocitos y fibrina

Es relevante destacar que todos los componentes que integran este biomaterial se encuentran de forma natural en el organismo humano; al no emplearse aditivos, convierte su acción en un proceso totalmente fisiológico, con la única consideración que las concentraciones de los diferentes elementos que actúan sobre la lesión a tratar, se encuentran en mayor cantidad.

La creciente importancia y potencial expansión de su uso está centrada en los recientes conocimientos adquiridos en relación con las propiedades biológicas de sus componentes, excelentes fuentes generadoras de ambientes apropiados para la regeneración.

La estructura trimolecular de la FRP-L centra su esencia en las plaquetas, leucocitos, citocinas y células madre contenidas en una matriz de fibrina. Una sucesión de procesos marca el mecanismo de acción de la cicatrización tisular, cuyo conocimiento íntimo permite comprender el éxito de su uso clínico.<sup>7,16</sup>

Se reconoce el valor de las plaquetas, y se destacan por su gran importancia los gránulos alfa, estructuras que ocupan aproximadamente el 15 % de ellas, y que constituyen reservorios de gran cantidad de macromoléculas, glicoproteínas activas y moléculas de adhesión, partícipes todos de los complejos procesos de interacción entre las propias plaquetas y su expresión funcional.<sup>17</sup> La importante participación en el desarrollo de los mecanismos que intervienen en la regeneración histórica está sustentada en la acción de las múltiples proteínas, consideradas por muchos como un coctel de moléculas bioactivas, de las que no deben dejar de citarse proteínas adhesivas, citocinas, quimiocinas, factores de la coagulación, proteínas antimicrobianas, glicoproteínas (fibronectina y vitronectina, especialmente activas durante la primera semana postimplante), proteasas y antiproteasas, condroitina, albúmina, inmunoglobulinas y otras proteínas básicas, como el factor 4

plaquetario, la  $\beta$  tromboglobulina y endostatinas.<sup>18-20</sup> Relevante significado se le confiere a los más de treinta factores de crecimiento, principalmente los factores de crecimiento derivados de las plaquetas, el factor de crecimiento transformante beta 1 y el factor de crecimiento endotelial vascular.<sup>7,21</sup>

Importantes e imprescindibles, estos elementos formes son los responsables del color casi blanco que adquiere la FRP-L; los leucocitos, ejecutores de múltiples funciones, responden a la presencia de las integrinas, glicoproteínas que participan de forma activa, entre otras acciones, en la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular. Las integrinas tienen un nexo estrecho con la fibrina, al ser formadas gracias a la expresión, por parte de la fibrina, de receptores CD11c que se unen a los CD18. Esta unión CD11c/CD18 viabiliza los procesos de migración y activación de otros leucocitos, como los neutrófilos.<sup>3,22</sup>

La diversidad de acciones de los leucocitos tiene varias dianas de interés: la regulación inmune, que interviene en la producción de múltiples citocinas con actividad proinflamatoria, como la interleucina (IL) 1 $\beta$  –sintetizada por células mononucleares y macrófagos–, y la IL-6, sintetizada por monocitos, macrófagos, células endoteliales y fibroblastos, además del factor de necrosis tumoral alfa. Con efecto antiinflamatorio está la IL-4, sintetizada por linfocitos Th, mastocitos y basófilos. Todos estos procesos acontecen en el sitio de la lesión, simultaneando con la producción de factores de crecimiento, como el factor decrecimiento transformante  $\beta$  (que activa los queratinocitos), los factores de crecimiento derivados de plaquetas, el factor de crecimiento fibroblástico, entre otros, con los cuales se logra estimular a los fibroblastos y producir colágeno, fuente que optimizará la tan necesaria angiogénesis; de esta forma, resultará efectivo el bloqueo de las proteasas bacterianas, con el correspondiente efecto antifeccioso.<sup>16,23,24</sup>

Otras acciones, tan importantes como las descritas, están efectuadas por los monocitos, y van desde la capacidad de infiltrar la lesión hasta su diferenciación en macrófagos, productores de colagenasas (metaloproteinasa de matriz que rompe los enlaces peptídicos de los colágenos y, entre otras funciones, ayudan a destruir estructuras extracelulares en la fagocitosis de las bacterias), con lo cual se logra que la herida quede limpia.<sup>25</sup>

El eje fundamental de la coagulación plasmática es la formación del coágulo de fibrina, donde, gracias a la trombina, ocurre la transformación de una proteína plasmática soluble: el fibrinógeno, en una proteína plasmática insoluble: la fibrina. La trombina libera del fibrinógeno cuatro péptidos: los fibrinopéptidos A y B de las cadenas a y b, respectivamente; la molécula restante constituye el monómero de fibrina. Se produce entonces una redistribución de la carga eléctrica, que conduce a la aparición de atracciones electrostáticas entre los monómeros y su unión en polímeros.<sup>26</sup>

El coágulo de fibrina obtenido ex vivo, -en esencia, la matriz de fibrina- se constituye plataforma que aúna varios grupos celulares, en los que se destacan las células mesenquimales que contribuyen a su diferenciación, lo que resulta indispensable para la regeneración del tejido afectado.<sup>2,27</sup>

### **Beneficios de las aplicaciones clínicas desde la evidencia**

Las aplicaciones de este biomaterial tienen sus pioneros resultados en el área de la odontología, así como en el campo de la cirugía, la periodoncia y la implantología bucal, en los que se aprovechan las acertadas propiedades que favorecen la homeostasis, la prevención de la dehiscencia gingival y los benéficos efectos sobre el remodelado de las encías, en un ambiente en el que se potencia la disminución del edema y el dolor postoperatorio, y se acelera el proceso de curación, lo que ha favorecido el incremento de la satisfacción de los pacientes y profesionales.<sup>28,29</sup>

En la cirugía maxilofacial, el rápido curso de la curación de los tejidos blandos y duros, en ambientes propicios para una exitosa homeostasis, hacen del biomaterial un producto aceptado. Dentro de la amplia gama de propiedades que la FRP-L posee, se encuentra el estímulo a la diferenciación y la proliferación de los osteoblastos, lo que se manifiesta en un favorable remodelado óseo.<sup>8,30</sup>

Importante y esencial es la acción de la conocida proteína RUNX2, considerada un factor de transcripción clave vinculado con el proceso de diferenciación de los osteoblastos; la expresión de esta resulta de la respuesta mitogénica del periostio, secuenciada tras un estímulo previo, que promueve la reparación ósea. La progresiva liberación de estas proteínas, contenidas en la matriz de fibrina formada, tienen, entre otras funciones, las de promover la migración celular de estructuras, como el ligamento periodontal, así como de fibroblastos gingivales,<sup>24,31-33</sup> razones todas de gran valor para la cirugía bucal.

La aplicación en enfermos con osteonecrosis de los maxilares y mandibular es una realidad con alentadores resultados.<sup>34</sup>

Particular atractivo tiene la aplicación de la FRP-L en pacientes que necesitan una pronta recuperación de sus barreras naturales dañadas, al permitir un cierre primario, por citar un ejemplo, de los lechos postextracción, al disminuir las posibilidades de contaminación.<sup>35,36</sup> Un tiempo de

regeneración más prolongado implicaría un factor de riesgo para la sepsis y, por ende, la aparición de complicaciones de diversos órdenes, incluido el consumo de fármacos, como por ejemplo, antibióticos. Asimismo, resultan beneficiados los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles -la diabetes mellitus y las inmunodeficiencias, incluidas las adquiridas, por citar algunas-, así como los trastornos de la coagulación.<sup>37</sup>

El uso de los biomateriales, en especial los que tienen un origen biológico y autólogo, está siendo considerado entre las estrategias terapéuticas en varias especialidades médicas. La otorrinolaringología, la medicina del deporte, la ortopedia, la oftalmología y la cirugía estética, representan ejemplos de esta rápida expansión.<sup>37</sup>

### **Recorriendo los términos autólogo, inocuo, natural y lo aceptable desde el punto de vista ético**

El uso de biomateriales autólogos despierta gran interés en los profesionales que optan por aprovechar las ventajas que de ellos se deriva. Las terapias autólogas, en sentido general, implican seguridad, tanto para el paciente como para el personal que procesa la sangre o sus componentes y finalmente realiza el autoinjerto.<sup>38</sup> El término autólogo implica la inocuidad, contemplada desde la acción que se realiza, al ser un preparado obtenido a partir de la propia sangre del paciente, lo que permite excluir la posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas, no existe el riesgo de aloinmunización o inmunomodulación por incompatibilidad, por lo que proporciona tranquilidad al paciente-donante sobre los resultados esperados con la intervención propuesta.<sup>39</sup>

Todo proceso que implique manipulación de sangre o sus componentes lleva implícito un sistema de obtención y producción, donde los conceptos de idoneidad, bioseguridad, normativas, protocolos de actuación, desempeñan un papel muy importante.

Mención cardinal es la que se deriva de la manipulación manual que el biomaterial precisa durante el proceso de obtención, el cual puede, aunque con posibilidades mínimas, añadir microorganismos y contaminantes ambientales indeseados antes de su ubicación final específica, por lo que es necesario practicar medidas de bioseguridad adecuadas, como identificar e informar si en los tubos convencionales para las extracciones de sangre se observa la existencia de partículas de óxido de silicio (IV), llamado comúnmente sílice, implicado en efectos indeseables como la hemólisis, la mutagenicidad, la citotoxicidad y la irritación dérmica, por lo que se recomienda la aplicación de tubos apropiados para el uso clínico, regidos por las pautas de la Organización Internacional para la Estandarización (ISO), según la norma ISO 10993.<sup>37</sup>

La regulación de los procesos técnicos con métodos consensuados, viables y seguros, es esencial en la medicina regenerativa y la ingeniería tisular; la variabilidad en la efectividad clínica de los resultados que la literatura especializada expone, en no pocas ocasiones muestra, aun en escenarios similares, diferencias que se deben tener en cuenta, entre las que se deben analizar aquellas que dependen de la metodología empleada. Una secuencia de procesos transdisciplinarios, correctamente coordinados y éticamente avalados, pueden garantizar la inocuidad y efectividad de este biomaterial.

Cuestión aparte es la consideración relacionada con lo autólogo y lo natural. Los autores de esta revisión coinciden con otros investigadores en la apreciación de que autólogo no es equivalente a natural; la FRP-L es un biomaterial que si bien es autólogo, no existe de forma natural.<sup>27</sup> Para su obtención intervienen recursos humanos calificados, recursos materiales adecuados (centrífuga, equipos de extracción sanguínea, entre otros) y el proceso se realiza, obviamente, ex vivo. La obtención de este biomaterial, realizado dentro de los protocolos establecidos, con indicaciones precisas, correctamente implementadas, encierra un riesgo sanitario mínimo.

La FRP-L, como biomaterial autólogo, se asocia con la ausencia de afectación ética; de esa forma, se evaden limitaciones y críticas que la existencia de un donante alógeno implicaría, pues aun utilizando las técnicas más avanzadas y los controles más exhaustivos, la sangre y sus componentes siguen siendo potencialmente infectivos, bien por las limitaciones de las propias técnicas de escrutinio o por la posibilidad de agentes infecciosos nuevos, que carecen de métodos para su detección.<sup>40, 41</sup> Ello no excluye lo imprescindible que resulta, en el estado actual del conocimiento, que se ponderen las investigaciones dirigidas al logro de una comprensión integral de la biología de la regeneración desde esta propuesta, con las connotaciones propias de su repercusión hasta el nivel celular.

La idea de un análisis sistemático, no arbitrario, de los riesgos y beneficios, debe ser llevada a la práctica en lo posible. Procesos como los que sostienen la obtención de la FRP-L, involucran áreas multidisciplinarias, en las que la bioética y los aspectos regulatorios vinculados son esenciales.

## CONCLUSIONES

La regeneración tisular tiene en la FRP-L un biomaterial que está mostrando, desde la evidencia, su pertinencia de aplicación multidisciplinaria. Sus ventajas abarcan desde su esencia autóloga, hasta las sencillas y rápidas vías para su obtención. El estado actual del conocimiento en este campo transdisciplinario sugiere el diseño de nuevas investigaciones, que permitan reforzar su cuerpo de evidencias y establecer un adecuado marco regulatorio para su uso.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dohan-Ehrenfest DM, Sammartino G, Awad Shibli J, Hom-Lay W, De-Rong Z, Jean-Pierre B. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (platelet-rich plasma - PRP, or platelet-rich fibrin - PRF): The International Classification of the POSEIDO. POSEIDO J [internet]. 2013 [citado 21 nov. 2014];(1)1:[aprox. 11 p.]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Jamil\\_Shibli/publication/289533234\\_Special\\_Review\\_Consensus\\_Conference\\_Guidelines\\_for\\_the\\_publication\\_of\\_articles\\_related\\_to\\_platelet\\_concentrates\\_Platelet-Rich-Plasma-PRP\\_or-Platelet-Rich-Fibrin-PRF\\_the\\_international\\_classification\\_/links/568f94ae08aef987e56a4046/Special-Review-Consensus-Conference-Guidelines-for-the-publication-of-articles-related-to-platelet-concentrates-Platelet-Rich-Plasma-PRP-or-Platelet-Rich-Fibrin-PRF-the-international-classification.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Jamil_Shibli/publication/289533234_Special_Review_Consensus_Conference_Guidelines_for_the_publication_of_articles_related_to_platelet_concentrates_Platelet-Rich-Plasma-PRP_or-Platelet-Rich-Fibrin-PRF_the_international_classification_/links/568f94ae08aef987e56a4046/Special-Review-Consensus-Conference-Guidelines-for-the-publication-of-articles-related-to-platelet-concentrates-Platelet-Rich-Plasma-PRP-or-Platelet-Rich-Fibrin-PRF-the-international-classification.pdf)
2. Zhao QM, Ding YJ, Si T. Platelet-rich fibrin in plastic surgery. *Medicine*. 2013 Apr. 1;1(1):3.
3. Vinayak Khiste S, Naik Tari R. Platelet-rich fibrin as a biofuel for tissue regeneration. *Biomaterials* [internet]. 2013 [citado 24 nov. 2014];2013(2013):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/627367/>
4. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3-9.
5. Shakir QJ, Bhasale PS, Pailwan ND, Patil DU. Comparison of effects of PRF dressing in wound healing of palatal donor site Turing free gingival grafting procedures with no dressing at the donor site. *J Res Adv Dent*. 2015;4(1s):69-74.
6. Eren G, Atilla G. Platelet-rich fibrin in the treatment of localized gingival recessions: a split-mouth randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2013;18 (7):1740-8.
7. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, *et al*. Comparison between PRP, PRGF and PRF: Lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:927-30.
8. Lauritano D, Avantaggiato A, Candotto V, Zollino I, Carinci F. Is platelet-rich fibrin really useful in oral and maxillofacial surgery? Lights and shadows of this technique. *Ann Maxillofac Surg*. 2013;1:25-9.
9. Agrawal M, Agrawal V. Platelet rich fibrin and its applications in dentistry. A review article. *Natl J Med Dent Res*. 2014;2:51-8.
10. Baiju RM, Ahuja R, Ambili G, Janam P. Autologous platelet-rich fibrin: a boon to periodontal regeneration. Report of two different clinical applications. *Health Sci*. 2013;2:1-13.
11. Saravanakumar B, Julius A, Sarumathi T, Arthinisha V, Manisundar N. Therapeutic effects and concepts in the use of platelet-rich fibrin (PRF) on alveolar bone repair-A literature review. *Middle East J Sci Res*. 2014;19:669-73.
12. Navin M, Isha N, Neelam M. Platelet- rich -fibrin mediated revitalization of immature necrotic tooth. *Contemp Clin Dent*. 2013;4(3):412-5.
13. Montanari M, Callea M, Yavuz I, Maglione M. A new biological approach to guided bone and tissue regeneration. *BMJ*. 2013;9(2):1-3.
14. Kobayashi M, Kawase T, Horimizu M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. A proposed protocol for the standardized preparation of PRF membranes for clinical use. *Biologicals*. 2012;30:1-7.
15. Artilles Monteagudo ME, Arce González MA, Cardet Sánchez C, Cárdenas Monzón L, Díaz Suárez AM, Díaz Hernández M. Enfermedades oftálmicas tratadas mediante terapia celular en Villa Clara. *Medicent Electrón*. 2015 jul.-sep.;19(3):195-7.
16. Leigha R. Potential of platelet rich fibrin in regenerative periodontal therapy: literature review. *Can J Dent Hyg*. 2013;47(1):33-7.

17. Fernández-Delgado N, Hernández-Ramírez P, Forrellat-Barrios M. Espectro funcional de las plaquetas: de la hemostasia a la Medicina regenerativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [internet]. 2012 [citado 29 jun. 2013];28(3):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v28n3/hih02312.pdf>
18. McLellan J, Plevin S. Temporal release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) in the horse: A comparative in vitro analysis. *Int J Appl Res Vet Med*. 2014;12:44-53.
19. Hsu WK, Mishra A, Rodeo SR, Fu F, Terry MA, Randelli P, *et al*. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013;21(12):739-48.
20. Moraes VY, Lenza M, Tamaoki MJ, Faloppa F, Belloti JC. Platelet-rich therapies for musculoskeletal soft-tissue injuries. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec.; 23(12):CD010071.
21. Anitua E, Felacho B, Prado R, Aguirre J, Sánchez M, Padilla S, *et al*. Infiltration of plasma rich in growth factors enhances *in vivo* angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J Control Release*. 2015;202:31-9.
22. Hynes R. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell*. 2002;110(6):673-87.
23. Li Q, Pan S, Dangaria SJ, Gopinathan G, Kolokythas A, Chu S, *et al*. Platelet-rich fibrin promotes periodontal regeneration and enhances alveolar bone augmentation. *Biomed Res Int*. 2013;2013(2013):1-13.
24. Moreno Díez R, Gaspar Carreño M, Jiménez Torres J, Alonso Herreros J, Villimar M, López Sánchez A. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en la terapéutica osteoinductora. *Farm Hosp*. 2015;39(3):130-6.
25. Malathi K, Muthukumaraswamy A, Beri S. Periodontal regeneration of an intrabony osseous defect with combination of platelet rich fibrin and bovine derived demineralized bone matrix: A case report. *IOSR J Dent Med Sci (IOSR-JDMS)* [internet]. 2013 Jan.-Feb. [citado 29 jun. 2013];4(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/7021/e1b21bd07d36c8d8390fb255d492fdc9f34b.pdf>
26. Farreras Valenti P, Rozman C. *Medicina Interna* [CD-ROM]. Madrid: Harcourt; 2008.
27. Minorus S. HK, Scadden DT, Longo DL, Kessler JA, Hihg KA. *Medicina regenerativa*. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Vol. 1. 18.<sup>a</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 336-52.
28. Paredes A, Ortega O, González A, Bustillos L, Velazco G. Análisis comparativo de la regeneración ósea obtenida con quitosano y plasma rico en fibrina. *Acta Odontol Venez* [internet]. 2014 [citado 4 nov. 2014];52(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2014/2/art-2/>
29. Preeja C, Aurun S. Platelet-rich fibrin: Its role in periodontal regeneration. *Saudi J Dent Res*. 2014;5:117-22.
30. Ozgul O, Senses F, Er N, Tekin U, Tuz HH, Alkan A, *et al*. Efficacy of platelet rich fibrin in the reduction of the pain and swelling after impacted third molar surgery: Randomized multicenter split-mouth clinical trial. *Head Face Med*. 2015 Nov. 26;11:37.
31. Komori T. Regulation of bone development and maintenance by Runx2. *Front Biosci*. 2008 Jan. 1;13:898-903.
32. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent*. 2013;22:295-303.
33. Xuan F, Lee CU, Son JS, Jeong SM, Choi BH. A comparative study of the regenerative effect of sinus bone grafting with platelet-rich fibrin-mixed Bio-Oss® and commercial fibrin-mixed Bio-Oss®: an experimental study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(4):e47-50.
34. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2014;52:854-9.
35. Reddy S, Prasad M. GS, Agnihotri J, Amudha D, Singh S, Krishna-Nand P. Management of multiple recession defect using modified coronally advanced flap alone or with PRF. *Int J Health Sci*. 2013;3:133-8.
36. Gómez A, Elgueta R, Ibieta C. Membrana de fibrina *versus* injerto conectivo como tratamiento de recesión gingival. Reporte de caso. *Rev Clín Periodoncia Implantol Rehabil Oral*. 2015;30(2):17-9.
37. Salgado-Peralvo O, Salgado-García A, Arriba-Fuente L. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*. 2017 abr.-jun.;39(2):91-8.

38. Bansal C, Bharti V. Evaluation of efficacy of autologous platelet-rich fibrin with demineralized-freeze dried bone allograft in the treatment of periodontal intrabony defects. J Indian Soc Periodontol. 2013;17:361-6.
39. González D. A. Fenómenos biológicos y células madre. Chile: Alfil; 2008.
40. Sandhu GK, Khinda PK, Gill AS, Kalra HS. Surgical re-entry evaluation of regenerative efficacy of bioactive Gengigel(®) and platelet-rich fibrin in the treatment of grade II furcation: A novel approach. Contemp Clin Dent. 2015;6(4):570-3.
41. Suresh N, Chandrasekaran B, Muthusamy S, Kannan S, Muthu K. Application of platelet rich fibrin for management of an electrosurgery induced osteonecrosis involving maxillary alveolus. Singapore Dent J. 2015;36:39-43.

Recibido: 20 de julio de 2017

Aprobado: 14 de septiembre de 2017

*Manuel Antonio Arce González.* Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: [marce@infomed.sld.cu](mailto:marce@infomed.sld.cu)