



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**MONOGRAFÍA**

**CARACTERIZACIÓN DE LOS CONCENTRADOS  
PLAQUETARIOS PARA SU OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN EN  
LESIONES DE PIEL, MUSCULOESQUELÉTICAS Y  
ODONTOLÓGICAS EN CANINOS**

**Amelia Renata Araneda Espinosa**

Memoria para optar al  
Título Profesional de  
Médico Veterinario  
Departamento de Patología Animal.

PROFESOR GUÍA:  
Lorena Andrea Aguilar Guzmán

Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE  
2023



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS  
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

## **MONOGRAFÍA**

# **CARACTERIZACIÓN DE LOS CONCENTRADOS PLAQUETARIOS PARA SU OBTENCIÓN Y UTILIZACIÓN EN LESIONES DE PIEL, MUSCULOESQUELÉTICAS Y ODONTOLÓGICAS EN CANINOS**

**Amelia Renata Araneda Espinosa**

Memoria para optar al  
Título Profesional de  
Médico Veterinario  
Departamento de Patología Animal.

Nota Final: \_\_\_\_\_

Profesor Guía: Lorena Aguilar Guzmán \_\_\_\_\_

Profesor Corrector: Mariana Acuña Retamar \_\_\_\_\_

Profesor Corrector: Sonia Anticevic Cáceres \_\_\_\_\_

SANTIAGO, CHILE  
2023

## **AGRADECIMIENTOS**

Mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que me apoyaron en este largo proceso universitario, especialmente a mi familia, por la inconmensurable paciencia que me tuvieron todos estos años. A mi madre Amelia Espinosa, que siempre estuvo dispuesta a escucharme y a ofrecerme su infinito apoyo. Las Amelias unidas, jamás serán vencidas.

Agradecer a mis amigas que me ayudaron a navegar la vida universitaria, y que gracias al gran equipo que formamos, pudimos potenciar nuestro aprendizaje y hacerlo no solo significativo, sino que entretenido. Por las largas noches de estudio, por compartir en los tiempos muertos que parecían interminables, por toda la sociabilización del conocimiento y finalmente, por las risas y los bailes. Estas amistades forjadas en esta etapa son un gran regalo que me llevo, y del que estoy muy agradecida.

También me gustaría agradecer a mi profesora guía Lorena Aguilar, por toda la ayuda entregada, por siempre recibirme con una sonrisa, por el cariño, la comprensión y por la buena disposición que se mantuvo a lo largo de todo el proceso.

A Daniel Cofre, por apoyarme en los momentos difíciles, por celebrar cada pequeño logro y por introducirme al mundo del uso terapéutico de derivados sanguíneos, lo que inspiró el tema principal de esta monografía.

Por último, agradecerle al destino por darme la oportunidad de compartir mi vida con Lola y Kuka, que sin ellas no hubiese redescubierto mi vocación, y estoy muy agradecida de llegar al final de esta travesía juntas.

## ÍNDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
1. ÍNDICE	1
1.1. Índice de tablas	2
1.2. Índice de figuras	2
1.3. Índice de gráficos	3
2. RESUMEN	4
3. ABSTRACT	5
4. INTRODUCCIÓN	6
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
5.1. Medicina Regenerativa	8
5.2. Componentes de la sangre	9
5.3. Historia del Uso Medicina Humana	10
5.4. Tipos de Derivados Sanguíneos	11
5.5. Particularidades de la sangre del canino	12
5.6. Derivados sanguíneos en medicina del canino	14
6. OBJETIVO GENERAL	16
7. MATERIALES Y MÉTODOS	17
8. RESULTADOS	22
9. DISCUSIÓN	52
10. CONCLUSIONES	58
11. BIBLIOGRAFÍA	59
12. ANEXO 1: Tabla de clasificación de los 42 artículos seleccionados referentes a PRP, con sus objetivos y conclusiones.	75
13. ANEXO 2: Tabla de clasificación de los 12 artículos seleccionados referentes a FRP, con sus objetivos y conclusiones.	84
14. ANEXO 3: Preparación de PRP para las patologías que solo contaban con 1 solo artículo seleccionado.	88
15. ANEXO 4: Preparación de FRP para las patologías que solo contaban con 1 solo artículo seleccionado.	92

<b><u>ÍNDICE DE TABLAS</u></b>		<b>PÁGINA</b>
TABLA 1	Clasificación de Concentrados Plaquetarios según Dohan Ehrenfest	12
TABLA 2	Factor de impacto (FI)	18
TABLA 3	Clasificación del grado de diseño experimental	19
TABLA 4	Clasificación según nivel de evidencia para artículos que trataron lesiones musculoesqueléticas	19
TABLA 5	Clasificación según nivel de evidencia para artículos que trataron lesiones de piel	20
TABLA 6	Clasificación según nivel de evidencia para artículos que trataron afecciones odontológicas	20
TABLA 7	Comparación entre PRP y FRP	32
TABLA 8	Recopilación de los métodos de preparación y aplicación de PRP, según la patología en que fueron utilizados	36
TABLA 9	Clasificación de los métodos de preparación y aplicación de FRP	39

<b><u>ÍNDICE DE FIGURAS</u></b>		<b>PÁGINA</b>
FIGURA 1	Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referente a FRP-L en perros	22
FIGURA 2	Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a PRP-L en perros	23
FIGURA 3	Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a FRP en perros	24
FIGURA 4	Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a PRP en perros	25
FIGURA 5	Comparación entre PRP y FRP en el sitio de lesión	33
FIGURA 6	Algoritmo de elección de CP, protocolo de preparación y uso, según patología a tratar.	41
FIGURA 7	Protocolo A. Cicatrización de heridas de piel con PRP	42

FIGURA 8	Protocolo B. Regeneración periodontal con FRP	43
FIGURA 9	Protocolo C. Periodontitis con PRP	44
FIGURA 10	Regeneración de diente permanente inmaduro necrótico FRP.	45
FIGURA 11	Protocolo E. Regeneración ósea con PRP	46
FIGURA 12	Protocolo F. Regeneración ósea con FRP	47
FIGURA 13	Protocolo G. Ligamentos cruzado anterior con PRP	48
FIGURA 14	Protocolo H. Enfermedad degenerativa articular de la cadera con PRP	49
FIGURA 15	Protocolo I. Regeneración del cartílago articular FRP	50
FIGURA 16	Protocolo J. Osteoartritis con PRP	51

### **ÍNDICE DE GRÁFICOS**

		<b>PÁGINA</b>
GRÁFICO 1	Distribución de los 133 artículos según el tipo CP que evaluaron	26
GRÁFICO 2	Distribución de los artículos según cuartil de la revista en que fueron publicados	27
GRÁFICO 3	Distribución de los artículos según el GDE	28
GRÁFICO 4	Distribución de artículos según NE	28
GRÁFICO 5	Caracterización de los artículos según sus resultados, favorable o desfavorable, y el tipo de CP.	29
GRÁFICO 6	Distribución de los artículos por año de publicación	30
GRÁFICO 7	Distribución de los 54 artículos seleccionados, según si evaluaron patologías odontológicas, musculoesqueléticas o dermatológicas	31
GRÁFICO 8	Cantidad de los artículos referentes a PRP según las patologías que evaluaron	34
GRÁFICO 9	Distribución de los artículos de FRP según las patologías que se evaluaron	35

## RESUMEN

Los concentrados plaquetarios (CP) son preparados sanguíneos autólogos utilizados en la medicina regenerativa, que se caracterizan por tener altas concentraciones de factores de crecimiento y citoquinas que guían el proceso reparativo. Los CP se han utilizado y estudiado tanto en medicina humana como veterinaria, destacándose su uso en las áreas de odontología, patologías musculoesqueléticas y dermatología. No obstante, la utilización de estas terapias innovadoras se ha visto en desmedro por la falta de protocolos establecidos de preparación y aplicación.

En esta monografía se realizó una búsqueda sistemática para cada uno de los CP utilizados en el canino: plasma rico en plaquetas (PRP), fibrina rica en plaquetas (FRP), plasma rico en plaquetas y leucocitos (PRP-L) y fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L). Se obtuvieron un total de 133 artículos, los cuales fueron evaluados en cuanto al Factor de Impacto de las revistas en que fueron publicados, considerando solo a las revistas de los cuartiles 1 y 2. Luego se clasificaron los artículos por su nivel de evidencia y diseño experimental, quedando eliminados los referentes a CP ricos en leucocitos por la baja cantidad de artículos pertenecientes a estas categorías. Luego de aplicados los filtros, 55 fueron el total de artículos resultantes, los cuales se enfocaban en PRP y FRP. Estos estudios fueron leídos íntegramente y la información fue clasificada en tablas, haciendo énfasis en los métodos de preparación, las características de cada uno de ellos y su aplicación terapéutica. Es importante mencionar que existen factores claves a considerar para lograr el éxito de la terapia: la elección del CP a utilizar, los métodos y parámetros de producción de este, las concentraciones celulares, la arquitectura de la fibrina, el uso de activador y la aplicación adecuada en la lesión. Para esto se desarrolló un algoritmo que facilita la elección del CP más idóneo según el padecimiento del paciente, y que sugiere un protocolo de aplicación y preparación, detallado para cada patología específica.

Esta revisión sistemática dejó en evidencia el gran potencial regenerativo de estas terapias, comprobados por bibliografía científica actualizada, capaz de participar y colaborar en el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos en la práctica canina, por lo que vale la pena seguir evaluando su efectividad. Sin embargo, esto requiere un consenso y estandarización de los métodos de preparación, aplicación y de los componentes de cada CP, para obtener resultados cada vez más exitosos y replicable en la práctica veterinaria.

## **ABSTRACT**

Platelet concentrates (PC) are autologous blood preparations used in regenerative medicine, which are characterized by having high concentrations of growth factors and cytokines that guide the reparative process. CP have been used and studied in both human and veterinary medicine, specially in the areas of dentistry, musculoskeletal pathologies, and dermatology. However, the use of these innovative therapies has been undermined due to the lack of established preparation and application protocols.

In this monograph, a systematic search was carried out for each of the CP used in canines: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (FRP), leukocytes and platelet-rich plasma (PRP-L) and leukocytes and platelets rich fibrin (FRP-L). A total of 133 articles were obtained, which were evaluated in terms of the Impact Factor of the journals in which they were published, considering only the journals in quartiles 1 and 2. The articles were then classified by their level of evidence and study design. The ones focused on PC rich in leukocytes were eliminated due to the low number of articles belonging to these categories. After applying the filters, 55 were the total number of resulting articles, which focused on PRP and FRP. These studies were read in their entirety and the information was classified in tables, emphasizing the preparation methods, the characteristics of each of them and their therapeutic application.

It is important to mention that there are factors to consider to achieve the success of the therapy: the choice of the PC, the methods and parameters of its production, the cellular concentrations, the architecture of the fibrin, the use an activator and the adequate application. For this, an algorithm was developed that facilitates the choice of the most suitable PC for the patient's condition, and that suggests a detailed application and preparation protocol for each specific pathology.

This systematic review revealed the great regenerative potential of these therapies, confirmed by updated scientific bibliography, capable of participating and collaborating in the treatment of various diseases and disorders in canine practice, so it is worth continuing to evaluate their effectiveness. However, this requires a consensus and standardization of the methods of preparation, application and the components of each CP, in order to obtain increasingly successful and replicable results in veterinary practice.

## INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa tiene como objetivo restaurar la condición original o casi original de un tejido, ya sea dañado, lesionado, congénitamente defectuoso o envejecido. El concepto de regeneración ha estado presente a lo largo de la historia de la humanidad surgiendo, en primera instancia en mitos, como el de Prometeos, donde se relata el poder regenerativo innato del hígado (Jacques y Suuronen *et al.*, 2020). Posteriormente la regeneración cobró relevancia en las obras de Aristóteles, donde se describió la regeneración de las astas de los ciervos y de las extremidades de las salamandras. La regeneración desde el punto de vista médico se convirtió en una posibilidad a principios del siglo XX, cuando el Dr. Carrel inventó la técnica del cultivo celular, logrando mantener vivas las células y los tejidos fuera del cuerpo. Esto permitió el estudio de los mecanismos de renovación, regulación y reparación celular, abriendo paso al mundo de la medicina regenerativa (Polykandriotis *et al.*, 2010).

Existen varias técnicas que forman parte de la medicina regenerativa, dentro de las cuales podemos destacar el uso terapéutico de derivados sanguíneos (DS), aprovechando las propiedades de sus componentes celulares y moleculares. Los DS se pueden clasificar según su concentración plaquetaria en, derivados sanguíneos pobres en plaquetas y ricos en plaquetas o concentrados plaquetarios. Los concentrados plaquetarios (CP) poseen elevadas cantidades de factores de crecimiento y citocinas, los cuales son mediadores biológicos que regulan la migración, unión, proliferación y diferenciación celular, promoviendo el proceso regenerativo. Algunos CP utilizados en la medicina regenerativa son el plasma rico en plaquetas, plasma rico en leucocitos y plaquetas, fibrina rica en plaquetas y fibrina rica en leucocitos y plaquetas. Es así como los CP desempeñan un papel importante en medicina humana, siendo utilizados en gran medida en cirugías odontológicas, tratamiento de afecciones dermatológicas, defectos del epitelio corneal, lesiones musculoesqueléticas, entre otras (Arora, 2009; Soares *et al.*, 2021).

El uso de CP ha adquirido popularidad en la última década, y los médicos veterinarios no se han quedado atrás en el aprovechamiento de las cualidades de esta innovación, siendo aplicada mayormente para tratar afecciones musculoesqueléticas en equinos y lesiones de piel en caninos y felinos. No obstante, al haber diversos tipos de CP con diferentes características en cuanto a su composición, eficiencia, protocolos de obtención y utilización,

su aplicación de manera masiva se ha visto menoscabada (Soares *et al.*, 2021). Es ahí donde radica la importancia de esta monografía, buscando orientar a los médicos veterinarios en el uso de CP, mediante la recopilación sistemática de los diferentes tipos de preparados que se pueden obtener, las características de cada uno de ellos y los usos documentado más exitosos, en el área de la medicina veterinaria de animales de compañía, específicamente en caninos.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Medicina Regenerativa

La medicina regenerativa se definió recién el año 2018 como un esfuerzo médico emergente que tiene como objetivo el reemplazo o regeneración de células, tejidos u órganos para restaurar la función dañada, a causa de defectos congénitos, enfermedades, traumatismos o envejecimiento, mediante el uso de moléculas de pequeño tamaño, terapias biológicas, ingeniería de tejidos, células y genes (Cossu *et al.*, 2018). Sin embargo, este tipo de terapias han sido usadas desde hace un largo tiempo, y en los últimos 10 años se ha visto un crecimiento exponencial en el campo clínico, las cuales se pueden clasificar, en términos generales, en 3 categorías según su método de acción (Dahlgren, 2018):

1. Terapias basadas en andamios (*scaffold*): La matriz extracelular es la forma de andamiaje natural de un tejido y es esencial para proporcionar un marco físico adecuado para la adhesión celular y la migración al sitio de lesión. Esta terapia utiliza biomateriales que funcionan como una guía para la regeneración y conducen a la formación de nuevos tejidos en una dirección específica (Jagga, *et al.*, 2022).

2. Terapias basadas en células: En estas terapias se obtienen, cultivan y amplifican células con funciones específicas, para ser utilizadas como tratamiento de diversas afecciones. En esta categoría están las terapias basadas en células madre y la inmunoterapia celular (Fu, *et al.*, 2019).

3. Factores bioactivos: Son moléculas que actúan como mediadores clave del proceso de regeneración, como los factores de crecimiento, citoquinas y las moléculas de señalización. En esta categoría podemos encontrar a los concentrados plaquetarios (CP), siendo el más estudiado el plasma rico en plaquetas (PRP), el cual posee una alta cantidad de factores de crecimientos que promueven la regeneración de lesiones (Arora, 2009; Eugenis *et al.*, 2021).

## **Componentes de la Sangre**

Los componentes sanguíneos juegan un papel clave en la modulación del proceso regenerativo, por lo cual son los protagonistas de las terapias basadas en DS. La sangre se compone de plasma y de tres tipos celulares: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Del volumen total de sangre el componente celular corresponde aproximadamente al 45 % y el plasma a un 55 % (Farley *et al.*, 2012; Parrish y Roides, 2017).

El plasma es el componente fluido de la sangre y posee la función de transportar nutrientes, desechos metabólicos, factores endocrinos y células sanguíneas, además de proporcionar factores de coagulación como el fibrinógeno y la protrombina. El componente acuoso del plasma corresponde a un 91,5 % del volumen total, siendo el restante constituido principalmente por proteínas plasmáticas como la albúmina, globulinas, fibrinógeno, protrombina y heparina (Farley *et al.*, 2012; Parrish y Roides, 2017).

En cuanto al componente celular de la sangre en mamíferos, las plaquetas son células no nucleadas que participan en la regulación de la hemostasia y la trombosis. También tienen un importante rol en los procesos de cicatrización y reparación del tejido dañado, a través de la liberación de citoquinas y factores de crecimiento. Los eritrocitos, también denominados glóbulos rojos, son células carentes de núcleo, que realizan el intercambio gaseoso del organismo. Los leucocitos o glóbulos blancos son las células encargadas de la inmunidad, mediante el reconocimiento y protección frente a la invasión de agentes extraños y células cancerosas. Los leucocitos se pueden dividir en dos categorías: fagocitos (monocitos o granulocitos) y no fagocitos (linfocitos). En los granulocitos encontramos a los neutrófilos, eosinófilos y basófilos, siendo parte de la inmunidad innata, y junto con los macrófagos localizan y eliminan a los antígenos extraños. Los linfocitos son los que se encargan de iniciar y dirigir la respuesta inmunitaria adquirida (Farley *et al.*, 2012; Parrish y Roides, 2017).

A partir de estos componentes sanguíneos se han desarrollado los denominados DS de utilización en las terapias de regenerativas.

## **Historia del Uso de Derivados Sanguíneos en Medicina Humana**

El estudio de los beneficios de DS comenzó en 1970 con los trabajos de la Dra. Matras sobre el Pegamento de Fibrina (PF), probándolo en la cicatrización de heridas cutáneas en ratas, permitiéndole crear uno de los primeros adyuvantes quirúrgicos biológicos desarrollados en la era moderna (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2014). Años más tarde, varios trabajos de investigación propusieron un concepto mejorado para el uso de extractos sanguíneos, denominándolo PRP, siendo referenciados por primera vez por Ferrari *et al.* (1987), el cual describió los beneficios de utilizarlos en transfusiones autóloga en pacientes sometidos a cirugías cardíacas de larga duración, para evitar la transfusión de sangre homóloga.

La primera vez que se describió el uso de CP de manera terapéutica, estimulando la cicatrización de heridas en humanos, fue en un estudio realizado por Whitman *et al.* (1997), donde se describió el uso de un gel de plaquetas autólogas como alternativa al PF, teniendo resultados exitosos. De esta manera se introdujo a los factores de crecimiento plaquetarios en el ámbito de la medicina regenerativa, en el área de la cirugía reconstructiva oral, maxilofacial y procedimientos de implantes odontológicos osteointegrados. Posteriormente, en el año 2006, se desarrolló otro CP denominado Fibrina rica en plaquetas (FRP), teniendo grandes diferencias con el PRP en cuanto a su preparación, por lo que se lo consideró en primera instancia como un concentrado de plaquetas de segunda generación, lo que en la actualidad se clasifica como una familia más entre los diferentes CP. Posteriormente, en el año 2009, se evidenció la importancia de las células circulantes, particularmente leucocitos, siendo un importante factor en la formulación de preparados plaquetarios, con especial interés en la medicina deportiva (Whitman *et al.*, 1997; Dohan Ehrenfest *et al.*, 2014).

Los CP han sido ampliamente utilizados en el campo musculoesquelético, especialmente en lesiones deportivas, pero también en cirugías cardíacas y pediátricas, ginecología, odontología, urología, cirugía plástica y oftalmología. En los últimos años han ganado relevancia en el área de dermatología, regeneración de tejidos, cicatrización de heridas, revisión de cicatrices, efectos rejuvenecedores de la piel y alopecia (Alves y Grimalt, 2018).

## **Tipos de Derivados Sanguíneos**

La composición de los distintos DS dependen de su origen y método de preparación.

- **Derivados sanguíneos pobres en plaquetas**

Fueron considerados en su momento como desechos de la fabricación de productos ricos en plaquetas, no obstante, en la actualidad son aprovechados por sus grandes niveles de fibrina y factores bioactivos que pueden colaborar en procesos regenerativos. Entre los que se utilizan actualmente se encuentran el plasma pobre en plaquetas, el PF, la membrana de fibrina y el suero autólogo (Mendes *et al.*, 2018).

- **Derivados sanguíneos ricos en plaquetas o concentrados plaquetarios**

El beneficio del uso de productos derivados de plaquetas como tratamiento de lesiones en tejidos blandos y duros, radica en la participación de estas en los eventos de cicatrización y regeneración propias del organismo. Estos efectos regenerativos de las plaquetas están protagonizados por biomoléculas contenidas en los gránulos alfa, entre los cuales podemos encontrar factores de crecimiento, citoquinas, proteínas adhesivas, factores de coagulación, factores fibrinolíticos, proteasas, antiproteasas, glicoproteínas de membrana, entre otros. Cada una de estas biomoléculas están involucradas en una fase del proceso de cicatrización, como la inflamación, la síntesis de colágeno, la granulación del tejido y la angiogénesis, promoviendo colectivamente la restitución del tejido (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2018).

Los CP tendían a ser confundidos por la falta de terminología, caracterización y clasificación. Por esta razón, Dohan Ehrenfest *et al.* (2009) propuso separar los productos según la concentración de plaquetas, fibrina y leucocitos, permitiendo definir 4 familias principales: 1. Plasma rico en plaquetas puro (PRP-P), 2. Plasma rico en plaquetas y leucocitos (PRP-L), 3. Fibrina rica en plaquetas puro (FRP-P), 4. Fibrina rica en plaquetas y leucocitos (FRP-L) (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2009; De Pascale *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2018).

Tabla 1: Clasificación de Concentrados Plaquetarios según Dohan Ehrenfest *et al.*, 2009.

Derivado sanguíneo	Concentración Plaquetas	Concentración Fibrina	Concentración Leucocitos
*PRP-P	Alto	Pobre	Pobre
*'PRP-L	Alto	Pobre	Alto
*FRP-P	Alto	Alto	Pobre
*'FRP-L	Alto	Alto	Alto

Estos CP son utilizados en ámbitos de la medicina como en odontología, tratamiento de afecciones dermatológicas, defectos del epitelio corneal, entre otras. No obstante, han adquirido gran notoriedad en lesiones musculoesqueléticas y lesiones de la piel (Arora, 2009; Sánchez *et al.*, 2012).

### **Particularidades de la Sangre del Canino**

La sangre del canino tiene ciertas particularidades que se deben conocer. En el caso de los eritrocitos, poseen una forma bicóncava más pronunciada que otras especies, similares a los de humano, lo que les otorga una palidez central claramente visible. Esta palidez puede perderse en los bordes de un frotis o en frotis muy finos. Los caninos normalmente muestran una anisocitosis y poiquilocitosis leve, es decir, pueden encontrarse eritrocitos de diferente tamaño y forma, sin significancia patológica. Los reticulocitos de los caninos son de tamaño mayor que los eritrocitos maduros y al ser teñidos, en ocasiones se puede observar células con uno o más grupos grandes de material teñido de coloración azulada distribuidos irregularmente por el citoplasma (agregados). Se puede observar una cantidad no significativa de glóbulos rojos nucleados y cuerpos de Howell - Jolly en frotis de sangre de perros normales. Los glóbulos rojos nucleados pueden ser más numerosos en razas específicas como el Schnauzer Miniatura y Dachshund, o en cachorros recién nacidos, pero su número disminuye rápidamente durante la primera semana de vida y alcanza los niveles adultos aproximadamente entre 1 y 2 meses de edad (Meder *et al.*, 2012; Christian, 2022).

En relación con los leucocitos, los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre periférica de los perros normales y se caracteriza por tener un núcleo alargado que contiene varios lóbulos distintos separados por áreas constreñidas. Los neutrófilos inmaduros o en banda tienen núcleos alargados, carecen de lobulación y pueden estar presentes en cantidades bajas en animales normales. Los linfocitos varían en tamaño, siendo los más abundantes los linfocitos pequeños, tienen núcleos densamente teñidos que varían desde redondos con un lado aplanado hasta ovalados o ligeramente dentados. El citoplasma suele ser sólo un borde fino o una media luna, en cambio los linfocitos de tamaño mediano que se encuentran normalmente tienen un citoplasma más abundante que puede rodear completamente el núcleo. Los monocitos son más grandes que los neutrófilos y poseen núcleos extremadamente variables que pueden ser redondos, multilobados, en forma de banda o de S. Estos pueden tener un número variable de vacuolas citoplásmicas de paredes claras y distintas. Los eosinófilos generalmente se pueden encontrar en cantidades bajas en frotis de sangre de perros sanos, son ligeramente más grandes que los neutrófilos y tienen gránulos eosinófilos. El número y tamaño de estos gránulos es muy variable y podría confundirse con cuerpos de inclusión o parásitos. Los eosinófilos de los galgos adultos son únicos porque contienen numerosas vacuolas claras y a menudo carecen de gránulos. Los basófilos son más grandes que los neutrófilos y tienen un núcleo más alargado y contorneado, son raros de encontrar en frotis de perros normales (Christian *et al.*, 2022).

Finalmente, las plaquetas caninas son estructuras pequeñas, de forma ovalada o redonda, y poseen un citoplasma claro con numerosos gránulos pequeños de color rosa a violeta. Al ser parcialmente activadas, pueden adquirir una apariencia de araña con pequeños pseudópodos citoplasmáticos. Los recuentos normales de plaquetas en caninos van de 200.000 a 500.000/ $\mu\text{L}$ , observándose particularidades entre razas. Los galgos suelen presentar recuentos bajos, así como los cavalier king charles spaniels que presentan trombocitopenia asintomática con plaquetas agrandadas (Pedersen *et al.*, 2002; Santoro *et al.*, 2007).

## **Derivados Sanguíneos en Medicina del Canino**

El cambio de conciencia sobre el papel de los animales en nuestra sociedad ha contribuido al uso de terapias innovadoras provenientes de la medicina humana, para mantener la calidad de vida de nuestros animales, por el mayor tiempo y calidad que sea posible. Es así como la medicina veterinaria regenerativa del canino está siguiendo los pasos del progreso obtenido por las terapias humanas, utilizando principalmente terapias basadas en CP (Cortese *et al.*, 2020).

Los CP se han aplicado exitosamente como tratamiento para diversas afecciones, siendo las más frecuentes en el área de la ortopedia, heridas de piel y en odontología (Cortese *et al.*, 2020). Recientes estudios han demostrado que, caninos con osteoartritis tratados con una inyección intraarticular de PRP, presentan mejoras en cuanto a escalas de dolor, funcionabilidad articular y al evaluar la cinética de la marcha (Vilar *et al.*, 2018; Cuervo *et al.*, 2020; Alves *et al.*, 2021). Resultados similares se obtuvieron al evaluar el uso de PRP-L y PRP, los que aceleran la recuperación de la tendinopatía rotuliana en perros y lesión de ligamento cruzado craneal, demostrando que se disminuye el dolor, la cojera y el derrame y/o la inflamación general dentro de la rodilla (Dragoo *et al.*, 2014; Cook *et al.*, 2016).

Otras áreas con resultados exitosos en los últimos años, como la dermatología y odontología, han tomado notoriedad en la evaluación del uso terapéutico de CP. Múltiples estudios sobre la curación de heridas en perros han encontrado que, tanto el PRP como la FRP promueven la epitelización de las heridas y reduce la formación de cicatrices, estimulando la angiogénesis y exhibiendo actividad antimicrobiana (Farghali *et al.*, 2017; Chicharro *et al.*, 2018; Warin *et al.*, 2022). Referente al área odontológica, los CP han demostrado promover la regeneración de hueso alveolar, promover la recuperación de patologías como la periodontitis, y para la regeneración alveolar post extracción (Jeong *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2013; Tambella *et al.*, 2020).

Los médicos veterinarios tienen el deber de mantenerse al día sobre las nuevas terapias regenerativas disponibles, por lo cual esta monografía busca guiarlos sobre los diferentes tipos de derivados hematológicos, con enfoque en los CP utilizados en caninos, ya que son los más investigados en animales de compañía, describiendo las características de cada uno de ellos y los usos exitosos que hayan sido documentados, para que este tipo de terapias puedan ser incluidas con mayor frecuencia en la práctica médica.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir los concentrados plaquetarios disponibles para caninos, guiando su elección, preparación y usos en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas, recomendados según literatura.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Analizar literatura sobre concentrados plaquetarios en la medicina regenerativa veterinaria para lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.
2. Clasificar la información seleccionada de los concentrados plaquetarios, considerando los tipos, sus características y protocolos de obtención y aplicación en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.
3. Proponer un algoritmo para la elección, preparación y el correcto uso de cada concentrado plaquetario en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Objetivo específico 1:** *Analizar la literatura reciente sobre concentrados plaquetarios en la medicina regenerativa veterinaria para lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.*

Se realizaron búsquedas bibliográficas en los motores *ScienceDirect* y *PubMed*, utilizando las siguientes palabras clave:

- Plasma rico en plaquetas en perros/ *Platelet-rich plasma in dogs*.
- Plasma rico en plaquetas y leucocitos en perros/*leukocytes and platelets rich plasma in dogs*.
- Fibrina rica en plaquetas en perros/ *Platelet-rich fibrin in dogs*.
- Fibrina rica en leucocitos y plaquetas en perros/*leukocytes and platelets rich fibrin in dogs*.

Esta memoria de título se rigió según la Declaración PRISMA, en su versión actualizada del año 2020. La declaración PRISMA es una guía diseñada para ayudar a los autores de revisiones sistemáticas a elaborar un análisis transparente, completo y preciso, donde se describa por qué se ha realizado la revisión, qué se ha hecho y cómo se han identificado y seleccionado los estudios, especificando sus características y resultados (Pagea *et al.*, 2021).

Con esto, se consideró como criterios de inclusión para la elección de una publicación:

- Antigüedad no mayor a 20 años.
- Escritas en inglés o español.
- Revistas con comité editorial.
- Originales.
- Desarrolladas en perros.
- Aplicadas en lesiones de piel, musculoesqueléticas (lesiones articulares, óseas, musculares, ligamentosas y tendinosas) y odontológicas.
- Que incluyan la descripción detallada del protocolo de obtención del CP y de su aplicación terapéutica.

Se consideró como criterio de exclusión que no cumplan con los criterios de inclusión, y que además hayan sido realizadas en humanos, especies productivas u otras patologías.

Luego de la búsqueda, las publicaciones fueron revisadas, excluyéndose aquellas duplicadas. Posteriormente se eliminaron todos aquellos estudios que en su resumen indicaron no estar asociadas a los objetivos de esta memoria de título.

Los artículos seleccionados de acuerdo con el método PRISMA, fueron jerarquizados según su factor de impacto (FI), el cual es un instrumento que permite comparar revistas científicas entre sí, y evaluar la importancia relativa de cada una, según las citas recibidas por los artículos que publica. El FI permite agrupar las revistas en cuartiles, siendo Q1 el 25% de las revistas de mayor FI, y así sucesivamente, en un área científica específica (Orbay *et al.*, 2020) (Tabla 2).

**Tabla 2:** Factor de impacto (FI). Esquema de clasificación de las revistas donde se publicaron los estudios recolectados, según la repercusión que tienen en la literatura científica.

<b>FI</b>	<b>Cuartiles (Q)</b>
<b>Q1</b>	0 - 25 %
<b>Q2</b>	25 - 50 %
<b>Q3</b>	50 - 75 %
<b>Q4</b>	75 - 100 %
*	Revista no indexada para el año de publicación.

(Orbay *et al.*, 2020).

La información provista por artículos científicos no tiene necesariamente el mismo valor en la toma de decisiones médicas. Los diseños experimentales poseen fortalezas y debilidades, lo que permite jerarquizarlos según la calidad de la evidencia que pueden otorgar (Tabla 3) (Sprague *et al.*, 2008).

<b>Tabla 3: Clasificación del grado de diseño experimental (GDE) de los artículos</b>	
<b>GDE</b>	<b>Tipo de estudio</b>
<b>1</b>	Estudios aleatorios, controlados, ciego o doble ciego, prospectivos
<b>2</b>	Ensayos clínicos aleatorios, controlados y prospectivos
<b>3a</b>	Ensayos clínicos prospectivos, controlados
<b>3b</b>	Ensayos clínicos prospectivos
<b>4</b>	Estudios retrospectivos
<b>5</b>	Reporte de caso individual, opinión de expertos

(Modificado de Howick *et al.*, 2011)

Una vez clarificados los artículos según el GDE, se prosiguió a jerarquizarlos según el nivel de evidencia (NE) de sus resultados, considerando la objetividad de los criterios que se utilizaron para medir la efectividad de los tratamientos con CP, tanto para afecciones musculoesqueléticas (Tabla 4), como para lesiones de piel (Tabla 5) y odontológicas (Tabla 6).

<b>Tabla 4: Clasificación según NE para artículos que trataron lesiones musculoesqueléticas</b>	
<b>A</b>	Evaluación ultrasonográfica/ radiográfica, estudio histológico/análisis de líquido sinovial, medición de score de cojera.
<b>B</b>	Evaluación ultrasonográfica/ radiográfica, medición de score de cojera.
<b>C</b>	Medición de score de cojera, evaluación clínica.
<b>D</b>	Evaluación clínica.

(Cook *et al.*, 2016; Dehghan *et al.*, 2015; Matos y Mason, 2022)

**Tabla 5: Clasificación según NE para artículos que trataron lesiones de piel**

<b>A</b>	Planimetría (% epitelización, % contracción, % total de curación), evaluación de angiogénesis/histológico, detección de marcadores de estrés oxidativo y /o caracterización del colágeno.
<b>B</b>	Planimetría, evaluación de angiogénesis/histológico.
<b>C</b>	Planimetría, evaluación clínica.
<b>D</b>	Evaluación clínica.

(Kim *et al.*, 2009; Jee *et al.*, 2016; Farghali *et al.*, 2017; Iacopetti *et al.*, 2020)

**Tabla 6: Clasificación según NE para artículos que trataron afecciones odontológicas**

<b>A</b>	Examen histológico/histomorfométrico; Imagenología: radiografía/tomografía computarizada; Inmunofluorescencia; Marcadores celulares: detección de marcadores de estrés oxidativo, análisis de expresión de genes, células inflamatorias; Prueba de empuje o resistencia a la fractura.
<b>B</b>	Histológico/histomorfométrico e imagenología.
<b>C</b>	Histológico/histomorfométrico o imagenología.
<b>D</b>	Evaluación clínica.

(Zhu *et al.*, 2013; Cruz *et al.*, 2015; Zhou *et al.*, 2017)

Una vez seleccionados y calificados, los artículos fueron leídos íntegramente y su información fue organizada en tablas que permitieron su análisis detallado y comparativo. Para la realización de los siguientes objetivos, solo se consideraron los artículos de revistas clasificadas en los cuartiles Q1 y Q2 de FI, con GDE del 1 al 3a y con NE de A y B.

**Objetivo específico 2:** *Clasificar la información seleccionada de los concentrados plaquetarios, considerando los tipos, sus características y protocolos de obtención y aplicación en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.*

La información leída y analizada, fue organizada en tablas y diagramas de flujo, donde se registraron los tipos de CP que se han estudiado para su uso en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos, junto con sus características, así como los diferentes protocolos de obtención y formas de aplicación. Estos conceptos son fundamentales para lograr el éxito terapéutico.

**Objetivo específico 3:** *Proponer algoritmo para la elección, preparación y el correcto uso de cada concentrado plaquetario en lesiones de piel y musculoesqueléticas en caninos.*

Se realizó un algoritmo que orienta al médico veterinario en la elección del CP a utilizar, según el tipo de patología a la cual se esté enfrentando, señalando el protocolo que deberá seguir para una correcta aplicación, con la finalidad de obtener óptimos resultados. Además, se incluyeron los distintos protocolos detallados según la patología a tratar.

## RESULTADOS

**Objetivo específico 1:** Analizar literatura sobre concentrados plaquetarios en la medicina regenerativa veterinaria para lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.

Se realizó una búsqueda en los motores *ScienceDirect* y *PubMed* de las palabras claves “*leukocytes and platelets rich fibrin in dogs*”. El buscador *PubMed* arrojó 31 resultados, y los registros identificados por el buscador *ScienceDirect* fueron 1.599, de los cuales ninguno estuvo repetido entre los dos motores. Se procedió a filtrar los artículos según los intereses de la memoria, siendo 1.482 eliminados por no tener relación con el tema a desarrollar en este trabajo. Se prosiguió a descartar los artículos según otros criterios exclusión, eliminando 143 artículos, dejando finalmente 4 (Figura 1).

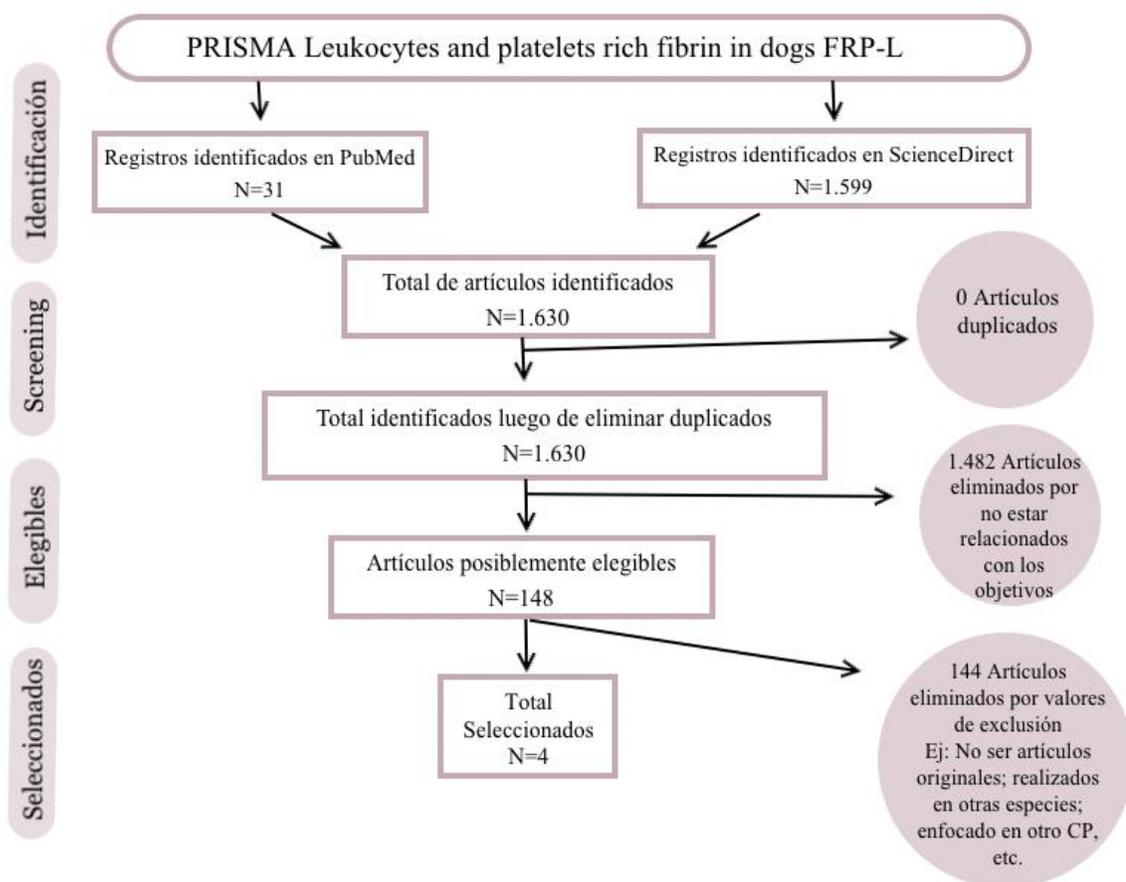


Figura 1: Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a FRP-L en perros.

En la siguiente búsqueda, al igual que la anterior, se utilizaron los mismos motores con las palabras claves “*leukocytes and platelets rich plasma in dogs*”. El buscador *PubMed* arrojó 34, y la misma búsqueda en el motor *ScienceDirect* arrojó 3.989 resultados, de los cuales se encontró 1 artículo repetido. Se procedió a filtrar los artículos según los intereses de la memoria, siendo 596 eliminados por no tener relación con el tema a desarrollar. Se prosiguió descartando los artículos según otros criterios de exclusión, eliminando 3.425 artículos, dejando así 2 artículos para incluir en la monografía (Figura 2).

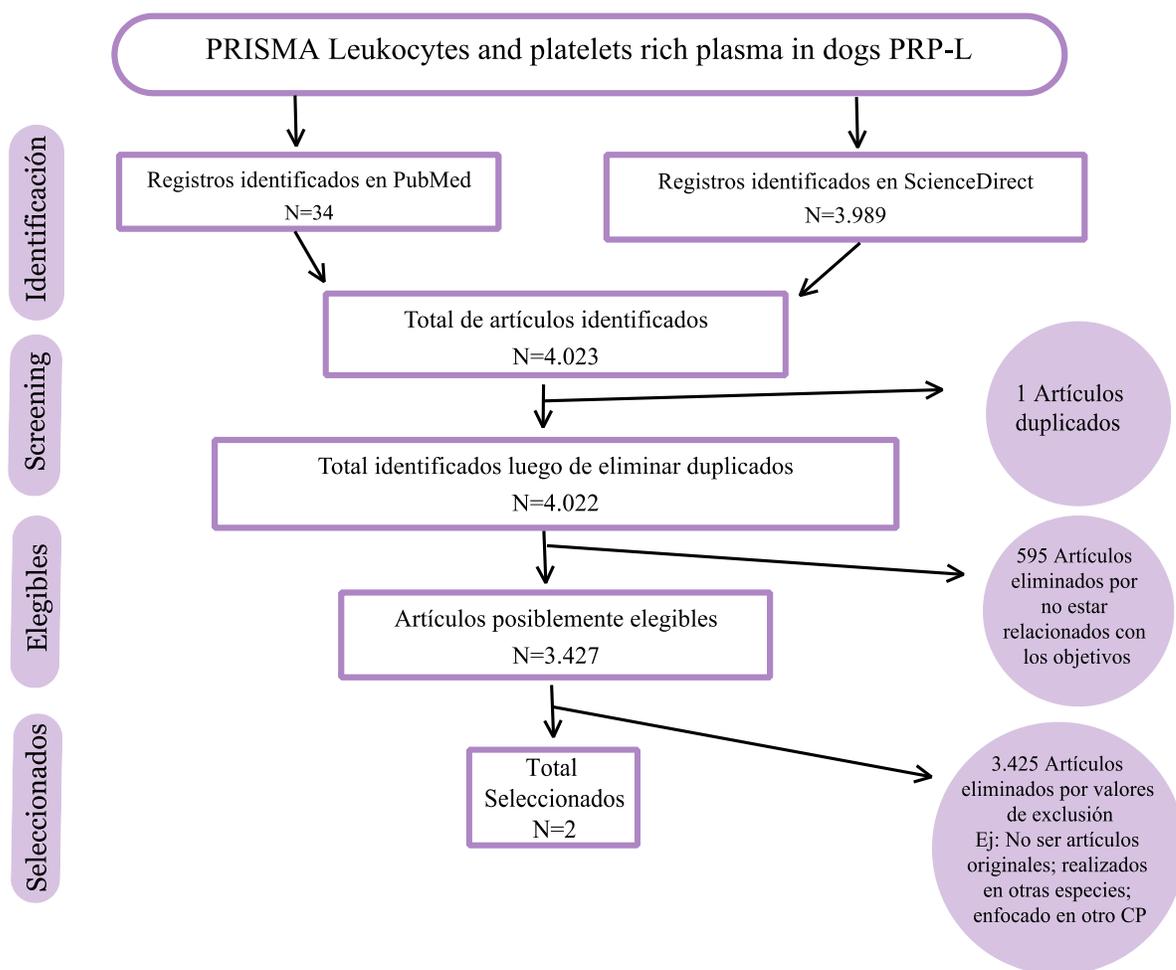


Figura 2: Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a PRP-L en perros.

En la Figura 3 se representa las búsqueda y selección de los artículos resultantes, al buscar las palabras claves “*Platelet-rich fibrin in dogs*”. El buscador *PubMed* arrojó 60 resultados, y la misma búsqueda realizada en el motor *ScienceDirect* arrojó 1.363, de los cuales hubo 9 artículo repetido entre las dos búsquedas. Se procedió a filtrar los artículos según los intereses de la memoria, siendo 566 eliminados por no tener relación con el tema a desarrollar. Se prosiguió a descartar los artículos según otros criterios exclusión, eliminando 816 artículos, dejando así 30 para incluir en la monografía.

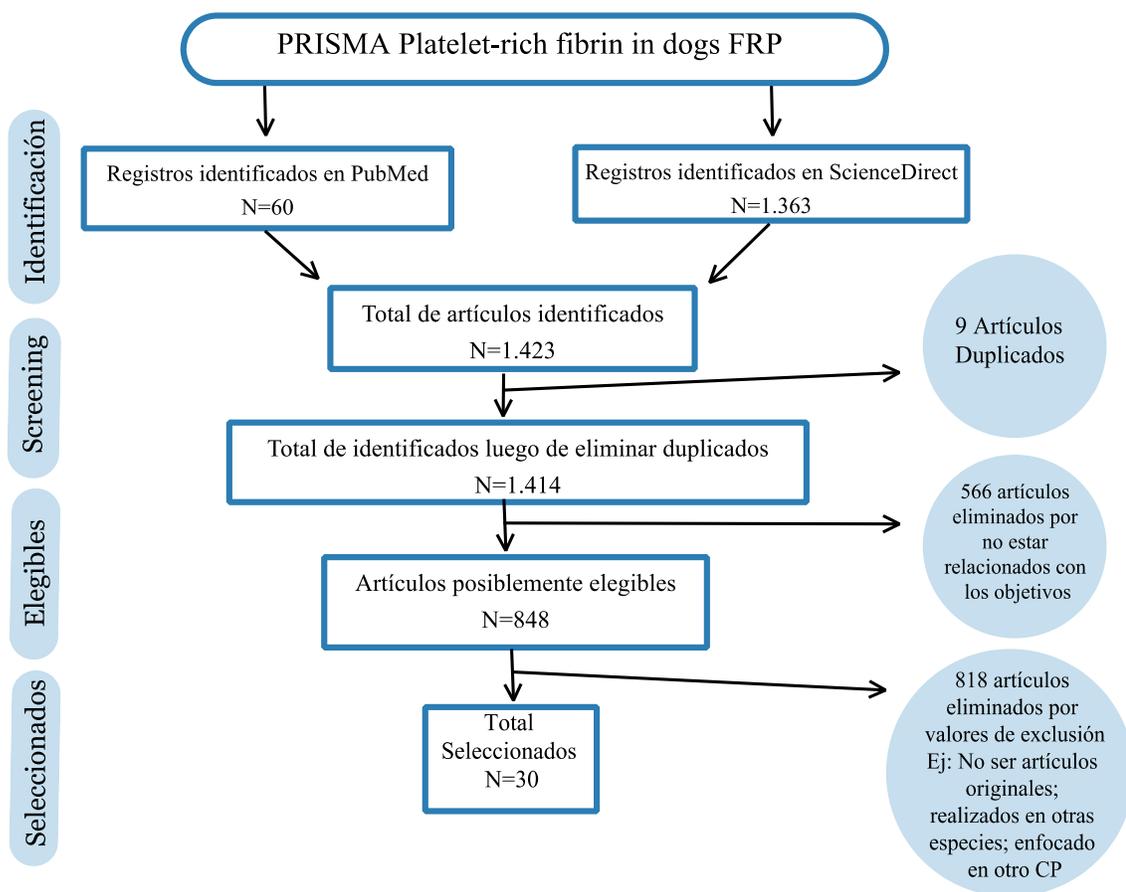


Figura 3: Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a FRP en perros.

En la Figura 4 se representa la búsqueda y selección de los artículos resultantes las palabras claves “*Platelet-rich plasma in dogs*”. El buscador *PubMed* arrojó 436, y la misma búsqueda realizada en el motor *ScienceDirect* arrojó 8.232 resultados, de los cuales hubo 10 artículos repetidos entre las dos búsquedas. Se procedió a filtrar los artículos según los intereses de la memoria, eliminando 1.327 artículos por no tener relación con el tema de interés. Luego se descartaron los artículos según otros criterios exclusión, eliminando 7.228, dejando así 102 artículos para incluir en la monografía.

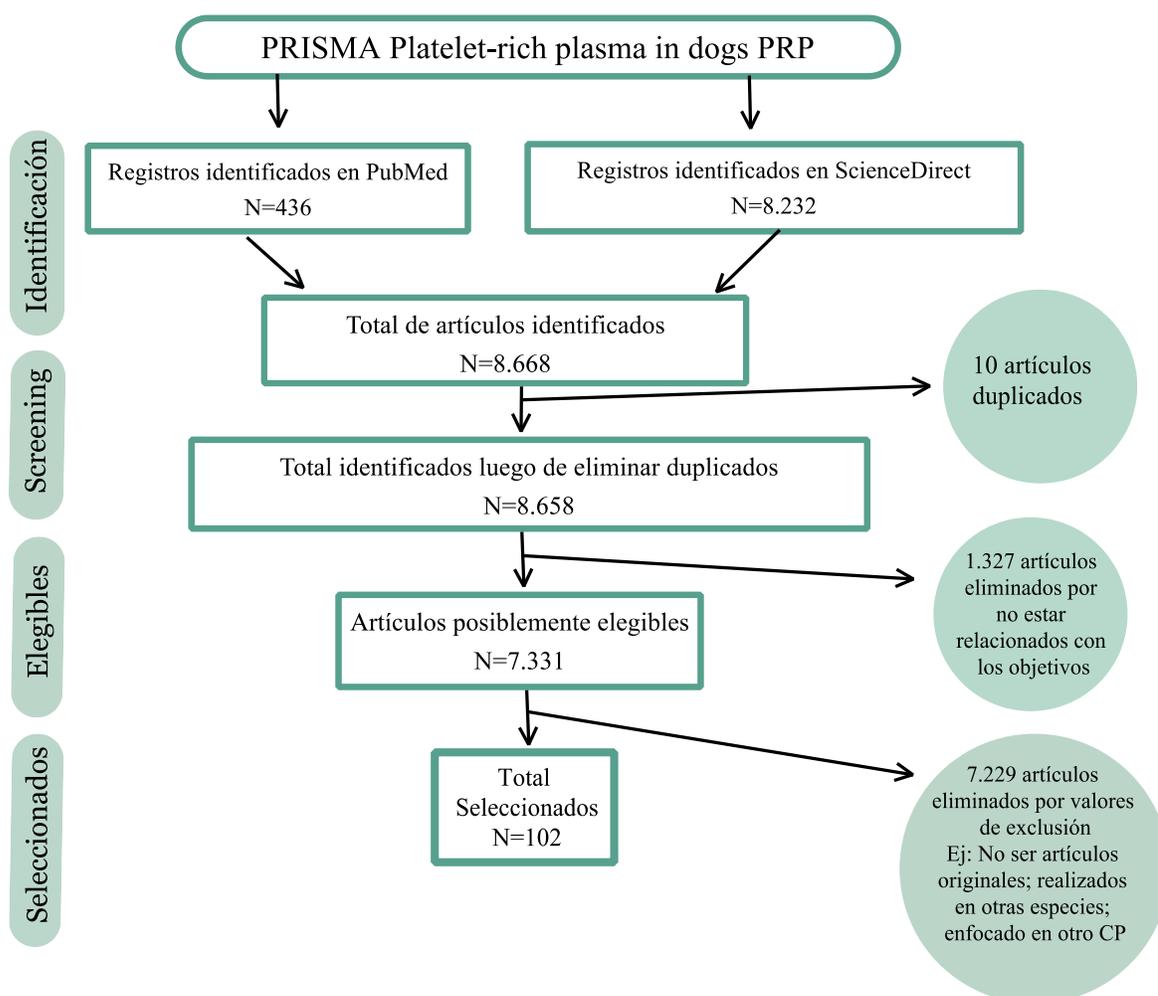


Figura 4: Diagrama de flujo del método PRISMA para la búsqueda y selección de artículos referentes a PRP en perros.

En el Gráfico 1 se muestran los artículos que fueron elegidos por el método PRISMA, los cuales sumaron un total de 133 publicaciones, que pasaron a la siguiente etapa de selección. La mayoría de estos artículos se centraron en PRP, seguido por FRP, y con una notable minoría representada por FRP-L y PRP-L. Del total de ellos, se encontraron 5 artículos que evaluaron 2 tipos de CP a la vez; 4 se enfocaron en evaluar PRP y FRP, y 1 artículo que evaluó en conjunto PRP-L y FRP-L.

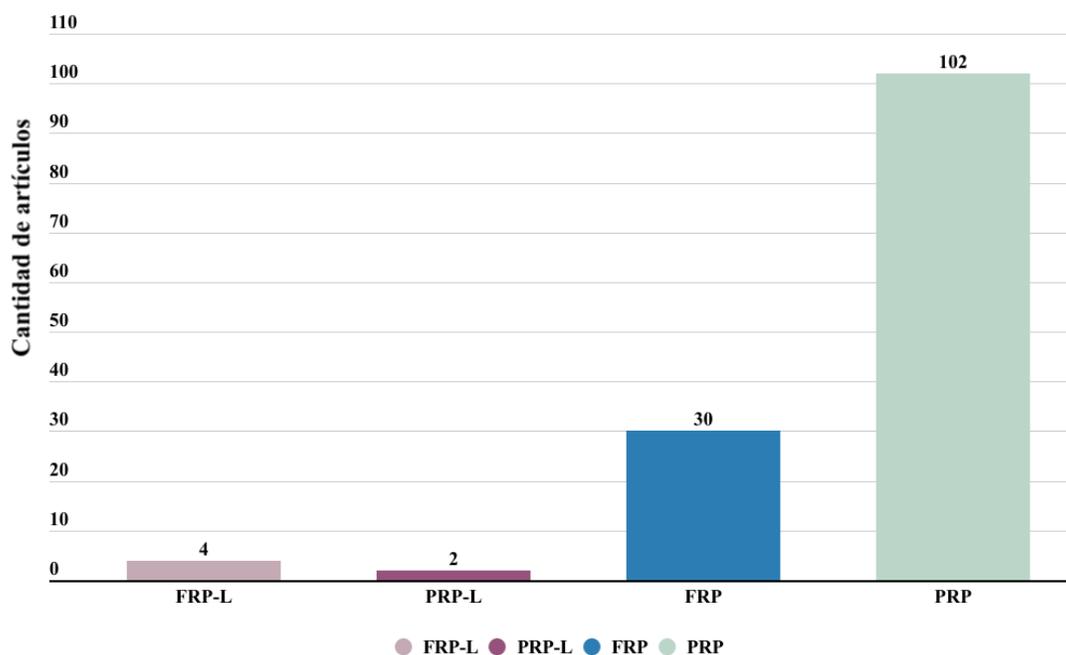


Gráfico 1: Distribución de los artículos según el tipo CP que evaluaron, FRP-L, PRP-L, FRP y PRP, en las patologías de piel, musculoesqueléticas y odontológicas.

Una vez seleccionadas las publicaciones según el método PRISMA, se filtraron según el cuartil de la revista en la que fueron publicadas.

En el Gráfico 2 se representa la cantidad de artículos según el cuartil de la revista en que fueron publicadas, sin considerar ningún área específica de estudio, ya que la gran mayoría se encontraron en revistas enfocadas en: biotecnología, medicina regenerativa, odontología, etc., donde el canino no era necesariamente el objetivo último de estudio, sino que era utilizado como modelo de estudio del proceso regenerativo. Se seleccionaron para las siguientes etapas de la monografía a los artículos pertenecientes a los cuartiles 1 y 2, los que sumaron una total de 105 publicaciones.

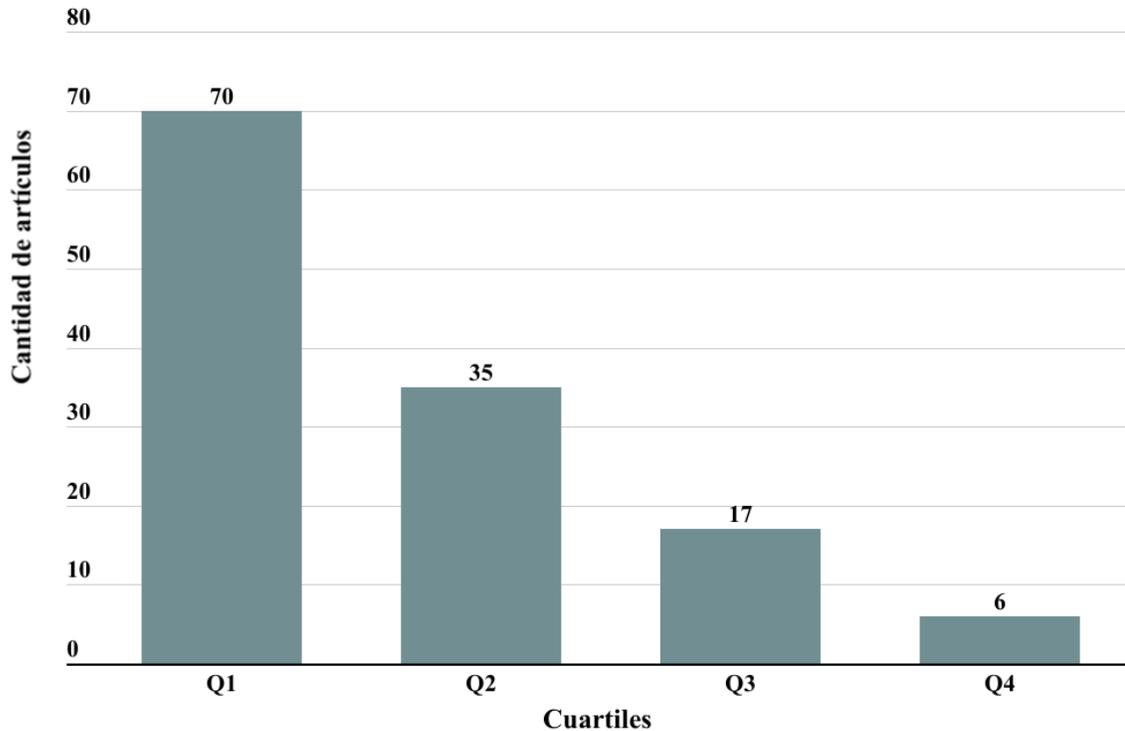


Gráfico 2: Distribución de los artículos que analizaron el uso de FRP-L, PRP-L, FRP y PRP en patologías de piel, musculoesqueléticas y odontológicas, según cuartil de la revista en que fueron publicados.

Los 105 artículos seleccionados fueron clasificados según el GDE (Gráfico 3) y NE (Gráfico 4), explicados anteriormente en la sección materiales y métodos. Se seleccionaron los artículos que pertenecieran al NE 1-2-3a, y que al mismo tiempo tuvieran un GDE de A o B. Los artículos que cumplieron esos criterios fueron 68 en total.

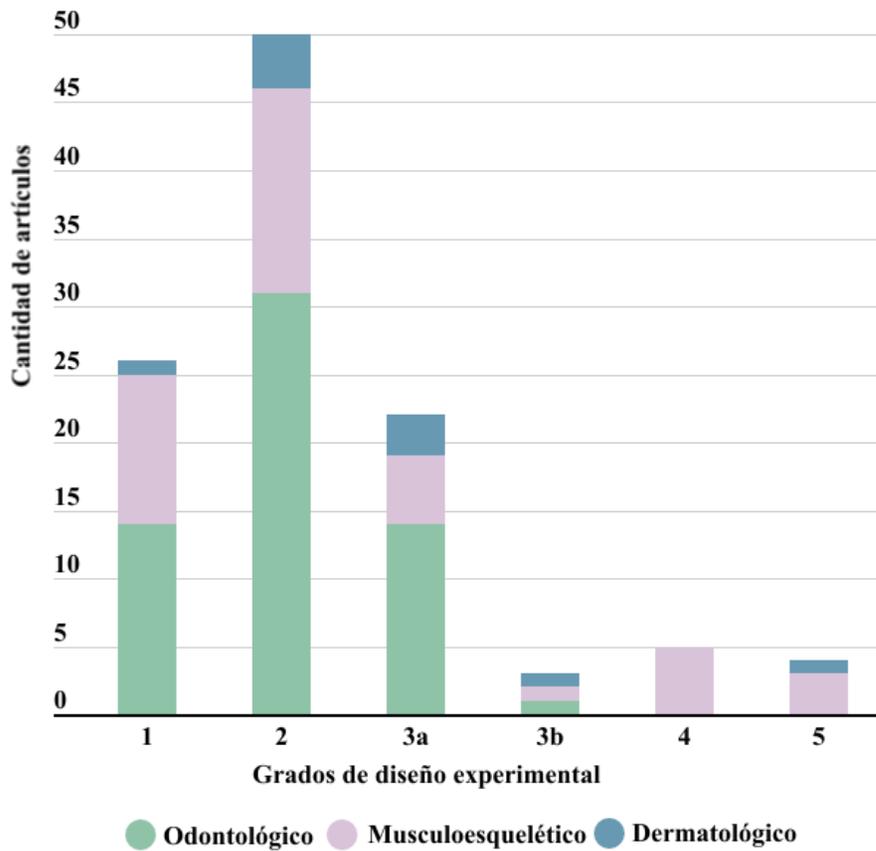


Gráfico 3: Distribución de los artículos referentes al uso de FRP-L, PRP-L, FRP y PRP en patologías de piel, musculoesqueléticas y odontológicas, según el GDE otorgado.

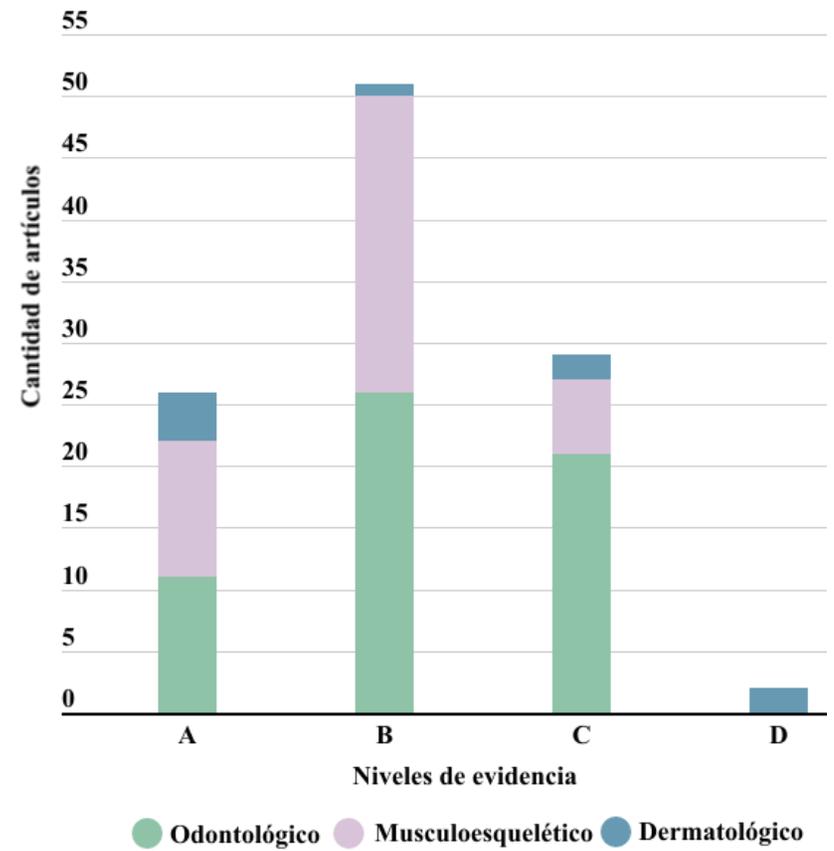


Gráfico 4: Distribución de artículos referentes al uso de FRP-L, PRP-L, FRP y PRP en patologías de piel, musculoesqueléticas y odontológicas, según NE otorgado.

Las 68 publicaciones que cumplían con los criterios antes mencionados fueron divididas según los resultados obtenidos en los estudios. El 17,39 %, correspondiente a 12 artículos, los cuales no tuvieron resultados satisfactorios o no hubo diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control, por lo que no fueron considerados en las siguientes etapas de esta memoria. De estos artículos eliminados, 10 correspondieron a PRP y 2 a FRP. Por otro lado, el 82,61 % de los artículos obtuvieron resultados favorables al utilizar un CP como tratamiento, ya sea solo o en conjunto con otras terapias. De estos, 42 corresponden a PRP, 12 a FRP y 1 a PRP-L.

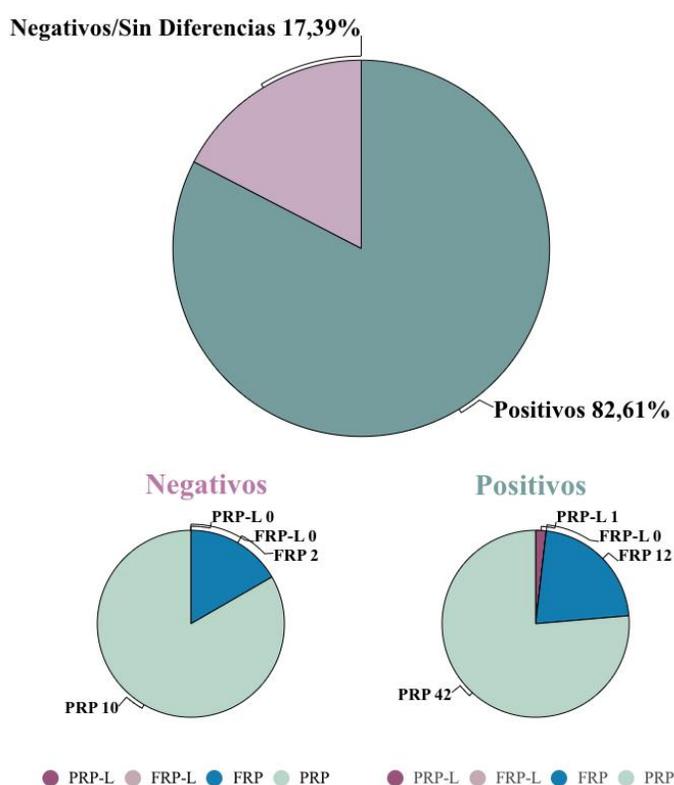


Gráfico 5: Caracterización de los artículos seleccionados referentes al uso de FRP-L, PRP-L, FRP y PRP en patologías de piel, musculoesqueléticas y odontológicas, según sus resultados, ya sea favorable o desfavorable, y el tipo de CP.

Para realizar los objetivos 2 y 3, se seleccionaron los estudios favorables que utilizaron PRP y FRP, ya que estos cuentan con una cantidad mínima de artículos para realizar la

clasificación y el algoritmo. En el caso de PRP-L y el FRP-L, solo poseían 1 o 0 publicaciones con resultados positivos, por lo que se excluyeron de las siguientes etapas de esta monografía.

A continuación, se realizó la distribución de los artículos por año de publicación para evaluar la existencia de una tendencia o crecimiento en el interés del uso de los CP a lo largo de los años. De la búsqueda realizada entre los años 2003 al 2022, el 74,07 % de los artículos fueron publicados en los últimos 10 años, demostrando que gradualmente, los CP han captado el interés de los investigadores para evaluar su uso y eficiencia.

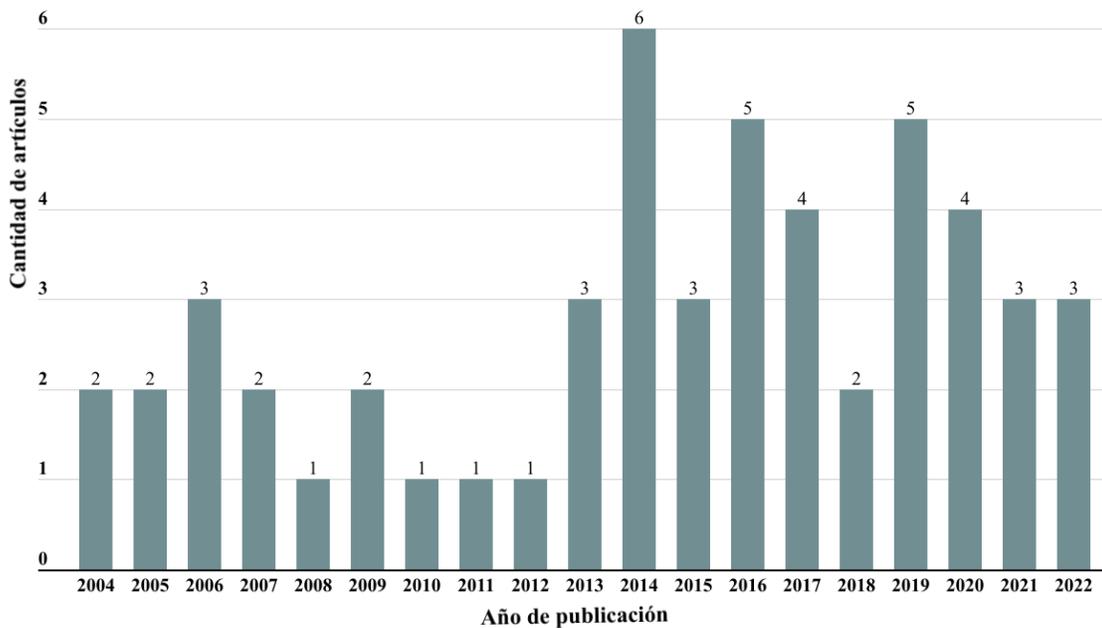


Gráfico 6: Distribución de los artículos referentes al uso de FRP y PRP en patologías de piel, musculoesqueléticas y odontológicas, según el año de publicación.

Una vez seleccionadas las publicaciones que serían utilizadas, estas fueron clasificadas según tipo de CP y la patología en que fueron estudiados. De los 42 artículos correspondientes a PRP, 20 se centraron en afecciones odontológicas, 16 en patologías musculoesqueléticas y 6 correspondieron a dermatología. De igual forma, la mayoría de los artículos que usaron FRP se centraron en patologías odontológicas, seguido de afecciones musculoesqueléticas, y solamente uno de los artículos se centró en padecimientos de piel, el cual no fue utilizado por lo escasa de la información que aporta un solo artículo, dejando finalmente 53 estudios.

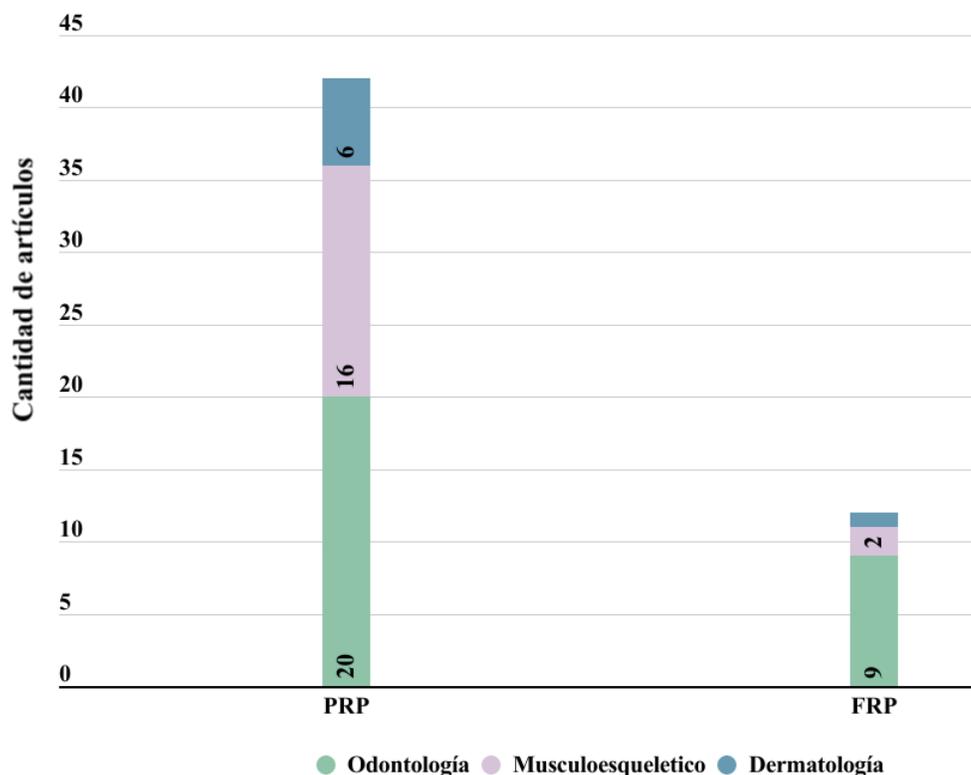


Gráfico 7: Distribución de los 54 artículos seleccionados, referentes al uso de FRP y PRP según el tipo de patología que evaluaron, ya sean patologías de piel, musculoesqueléticas u odontológicas.

Estas 53 publicaciones (42 referentes a PRP y 11 a FRP) fueron las que finalmente se utilizaron para el desarrollo de los objetivos 2 y 3 (Anexo 1 Y 2).

**Objetivo específico 2: Clasificar la información seleccionada de los concentrados plaquetarios, considerando los tipos, sus características y protocolos de obtención y aplicación en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.**

Luego del análisis de la información entregada por los artículos seleccionados, según estos, se definieron diferencias y similitudes de los CP. Tanto el PRP como la FRP cuentan con una variedad de moléculas provenientes del interior de los gránulos plaquetarios, tales como: Factor de Crecimiento Transformante beta (TFG-  $\beta$ ), Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF- $\beta$ ), Interleuquina 10 (IL-10), Factor de Crecimiento Angiogénico Derivado

de Plaquetas (PDFA), Factor Plaquetario 4, Factor de Crecimiento Insulínico 1 (IGF1), Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF), Factor de Crecimiento Endotelial (EGF). Estas moléculas actúan en conjunto, a través de distintos mecanismos, para estimular la proliferación de células madre mesenquimales presentes en el sitio de la lesión, estimular la angiogénesis, aumentar la síntesis de colágeno, y modular la inflamación mediante proteínas antiinflamatorias y proinflamatorias. Aparte de poseer las moléculas antes mencionadas, la FRP posee la membrana de fibrina que favorece el entrelazamiento de citoquinas y la migración de células al sitio de lesión, además de permitir la gradual liberación de los factores bioactivos secretados por las plaquetas (Tabla 7 y Figura 5).

Tabla 7: Comparación entre PRP y FRP según la información obtenida de los artículos referentes a su uso en patologías de piel, musculoesqueléticas u odontológicas, seleccionados en la monografía.

<b>PRP</b>	<b>FRP</b>
Consistencia líquida, permite aplicarlo de manera inyectable.	Membrana sólida, flexible y resistente, uso quirúrgico.
Liberación de la mayoría de los factores bioactivos en las primeras horas.	Liberación lenta y continua de los factores bioactivos.
Se disuelve completamente en el medio a los 3 días.	Permanece estable y secretando factores bioactivos por hasta 2 semanas.
Requiere experiencia técnica del operador.	Fácil y económica de preparar.
Requiere anticoagulante y opcionalmente una solución activante.	No requiere sustancias exógenas como anticoagulantes o activantes.

La bibliografía mencionada en esta tabla es representativa de la información proporcionada por los estudios revisados en esta monografía (Anexo 1 y 2).

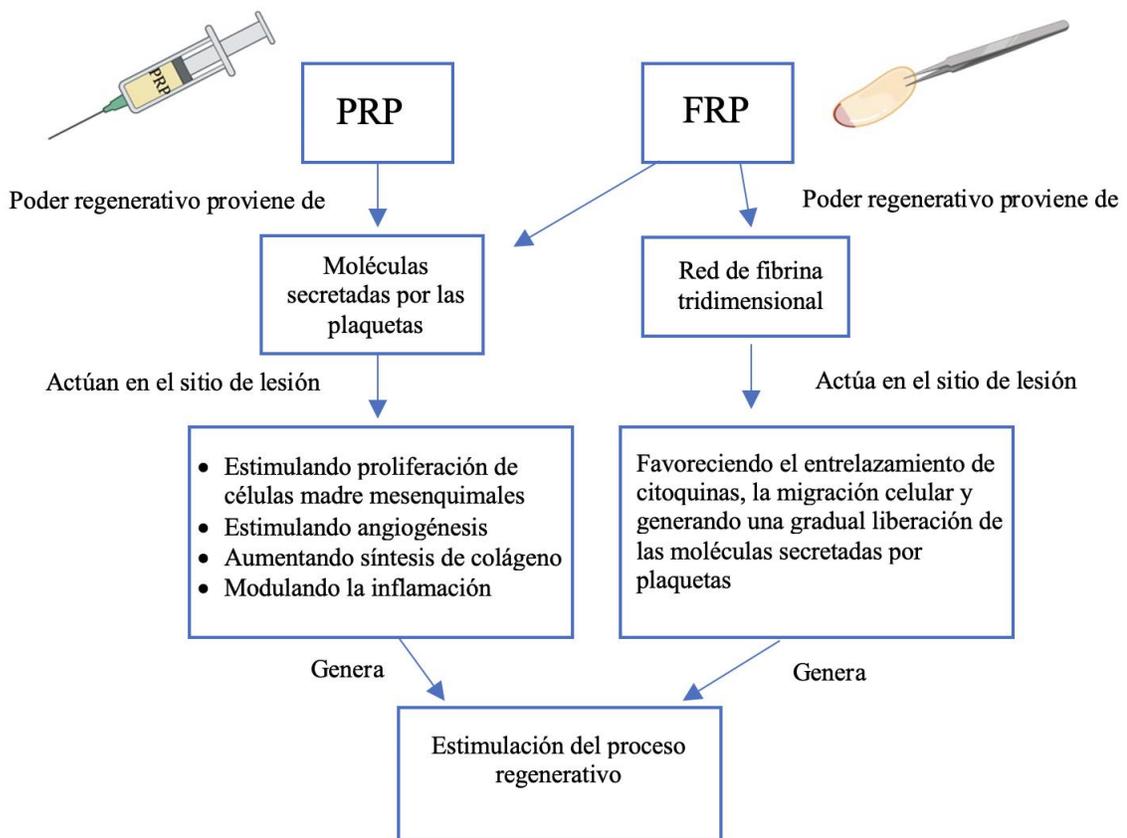


Figura 5: Comparación entre las características del PRP y FRP, y su acción el sitio de la lesión según la información obtenida de los artículos referentes a patologías de piel, musculoesqueléticas u odontológicas, seleccionados en esta monografía. La bibliografía mencionada en esta figura es representativa de la información proporcionada por los estudios revisados en esta monografía (Anexo 1 y 2).

Los artículos seleccionados que utilizaron PRP y FRP con resultados favorables, a continuación, se clasificaron según las patologías en que fueron evaluados (Gráfico 8 y 9). Según esta clasificación se escogieron aquellas patologías para las cuales se dispusiera de 2 o más artículos, permitiendo así la recopilación de información suficiente sobre la obtención y aplicación de los CP (43 artículos). En el caso las patologías que contaran solo con 1 artículo, se resumirá su protocolo en el Anexo 3 y 4 (11 artículos).

En el caso de PRP, se realizaron 6 protocolos para los temas de: regeneración ósea, periodontitis, cicatrización de heridas, lesión de ligamento cruzado craneal, enfermedad degenerativa articular de la cadera y osteoartritis (Gráfico 8).

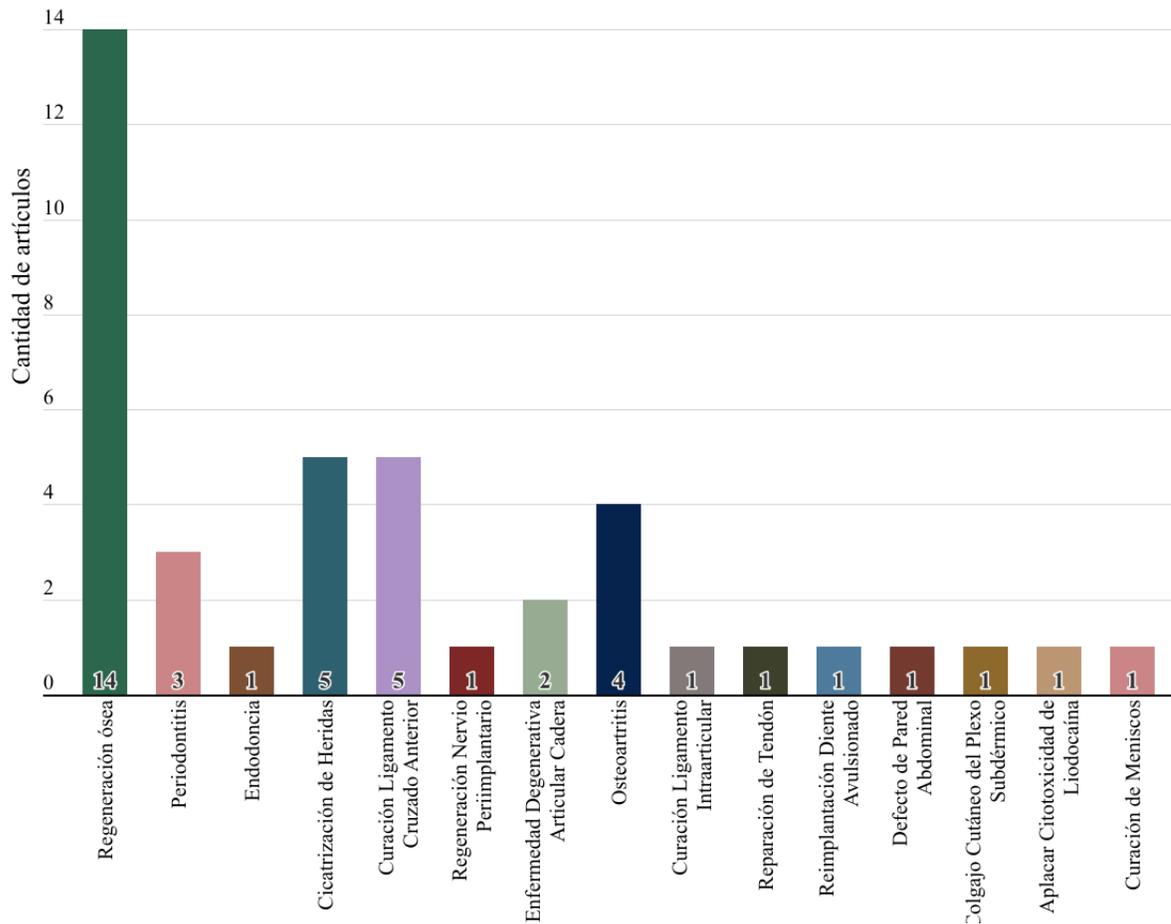


Gráfico 8: Distribución de artículos seleccionados en la monografía, referentes al uso de PRP en patologías de piel, musculoesqueléticas u odontológicas, según las afecciones en que se evaluaron.

De los artículos que utilizaron FRP, se realizaron 4 protocolos para los siguientes temas: regeneración ósea, regeneración del cartílago articular, regeneración periodontal y regeneración de diente inmaduro necrótico (Gráfico 9).

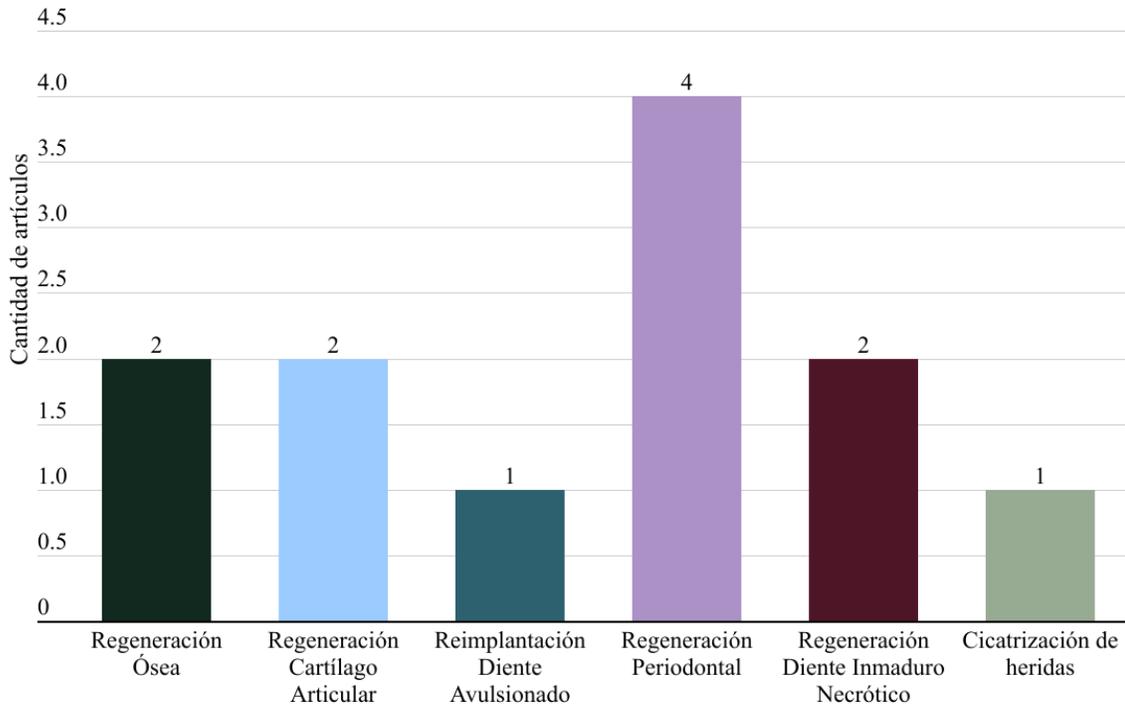


Gráfico 9: Distribución de artículos seleccionados en la monografía, referentes al uso de FRP en patologías de piel, musculoesqueléticas u odontológicas, según las afecciones en que se evaluaron.

Se analizaron los métodos de preparación y aplicación de los CP, considerando la información referente a la extracción de sangre, la utilización o no de anticoagulante, el tipo de anticoagulante usado, el método, las velocidades y los tiempos de centrifugación, el uso de activador y la aplicación del CP. Lo anterior se plasmó en las tablas 8 y 9.

Tabla 8: Recopilación de los métodos de preparación y aplicación de PRP, según la patología en que fueron utilizados.

Patología	Volumen de Sangre	Anticoagulante	Centrifugación	Activador	Aplicación
Regeneración ósea	5mL 10mL 18mL 20mL 50mL 54mL 60mL	-Heparina. -Citrato de Sodio. -Citrato de Dextrosa.	<u>Método simple centrifugación:</u> - 460 g x 8 min. <u>Método doble centrifugación:</u> -201 g x 15 min/ 805 g x 20 min. -215 g x 10 min/ 836 g x 10 min. -350 g x 20 min/ 600g x 15 min. -700 g x 8 min/1.600 g x 8min. -1.100 rpm x 5 min/ 2.500 rpm x 5-10 min. -2.000 rpm x 15 min/ 4.000 rpm x 10 min. -2.400 rpm x 10 min/ 3.600 rpm x 15 min.	-Trombina bovina + cloruro de calcio. - Sin activación.	-Posicionar en el sitio de recepción de implantes. -Mezclar PRP activado, con células madre $1 \times 10^7$ + pegamento de fibrina. Inyectar en el defecto óseo alveolar. -Mezclar con hueso particulado o con gránulos de hidroxiapatita/fosfato tri calcio (HA/TCP) o con tejido adiposo humano (hADSC) sembradas en gránulos de HA/TCP, con PRP e injertar en el defecto óseo dental. -Sumergir implante en PRP antes de insertarlo en el alveolo.
Periodontitis	5mL 20mL	-Citrato de Sodio.	<u>Método simple centrifugación:</u> -460 g x 15 min. <u>Método doble centrifugación:</u> -200 g x 10 min/ 360 g x 15 min.	-Cloruro de calcio. -Trombina bovina + cloruro de calcio.	-Inyectar en los conductos radiculares inmediatamente después de activarse. -Mezclar gránulos de células de la pulpa dental (DPC) con PRP recién activado, inyectar en conductos radiculares.

Cicatrización de heridas	9mL 10mL 52mL 53mL	-Citrato de sodio. -Citrato fosfato de dextrosa.	<u>Método simple centrifugación:</u> -209 g x 6 min. -4.000rpm x 12 min. <u>Método Doble centrifugación:</u> -250 g x 10 min/2.000 g x 10 min. -700 g x10 min/ 1.600 g x 8 min.	-Cloruro de calcio -Sin activación	-Inyectar subcutáneamente en márgenes de la herida inmediatamente después de ser activado. Repetir cada semana durante tres semanas consecutivas. -1 mL de PRP por cada cm <sup>2</sup> de herida. -Inyectar PRP no activado intradérmicamente en el borde exterior del cuadrante de la lesión y en el centro del lecho de la herida.
Curación ligamento cruzado anterior	14mL 15mL 20mL	-Citrato fosfato de dextrosa. -Citrato de sodio.	<u>Método simple centrifugación:</u> -100 g x 20 min. -200 g x 10 min. -1.500 rpm x 5 min. <u>Método doble centrifugación.</u> -200 g x 10 min/ 200 g x 10 min.	-Sin activación. -Cloruro de calcio. -Colágeno tipo I.	- Inyección PRP no activado intra articularmente en la rodilla después de aspirar el líquido sinovial para asegurar la colocación intraarticular. -Durante cirugía de osteotomía tibial inyectar PRP.
Enfermedad degenerativa articular de la cadera	50mL	-Citrato de dextrosa. -Citrato sodio.	<u>Método simple centrifugación:</u> -460 g x 8 min. <u>Método doble centrifugación.</u> -3.600 x 1 min/3.800 rpm x 8 min.	-Cloruro de calcio. -Sin activación.	-Inyección intraarticular de PRP no activado -Suspender células de la fracción estromal con PRP activado. Inyectar intra articularmente. -Las aplicaciones pueden ser unitaria o repetirla en 10 días.
Osteoartritis	10mL 30mL 50mL	-Citrato de sodio. -Citrato dextrosa.	<u>Método simple centrifugación:</u> -191 g x 6 min. <u>Método doble centrifugación;</u> 1.000 g x 5 min/ 1.500 g x 15 min. -1.200 rpm x 10 min/ 2.500 rpm x 10 min.	-Gluconato de calcio. -Sin activación.	-Mezclar PRP activado con polvo de ácido hialurónico (HA). Inyectar la mezcla intra articularmente.

					<p>-Repetir una vez cada dos semanas en un periodo de 8 semanas o una vez por semana durante 1 mes.</p> <p>-Mezclar PRP con células madre <math>1,0 \times 10^7</math> e inyectar interarticularmente.</p>
--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

La información contenida en esta tabla se refiere a los datos obtenidos en los 42 artículos que estudiaron PRP, del total de artículos seleccionados para esta monografía (Anexo 1).

Tabla 9: Caracterización de los métodos de preparación y aplicación de los artículos referentes a FRP, para patologías musculoesqueléticas y odontológicas.

Patología	Volumen de Sangre	Anticoagulante	Centrifugación	Aplicación
Regeneración ósea	10mL	Sin	-400 g x 12min. -3.000 rpm x 10 min.	-Mezclar polvo de ceniza de dientes y FRP en una relación de volumen de 1:1 y aplicarlo en el defecto óseo. -Recortar las membranas de FRP y agregar a placas con células madre derivadas de tejido adiposo. Incubar una semana y utilizar en el defecto óseo. -Rellenar el alveolo con FRP.
Regeneración periodontal	5mL 10mL	Sin	-200 g x 8 min. -207 g x 8 min. -250 g x 10 min. -400 g x 10 min.	-Los coágulos de fibrina se colocan en los pozos apropiados de una prensa comercial de FRP y se comprimen con el peso del pistón de metal. Recortar el coágulo de fibrina. - Usar los fragmentos para rellenar los sitios de extracción en el grupo de tratamiento. - Inducir sangrado periapical, colocar un fragmento de PRF en el conducto, mezclándolo con la sangre inducida.
Regeneración del cartílago articular	20mL	Sin	-400 g x 10 min.	-Añadir células madre $1 \times 10^6$ a pocillos con PRF e incubar. Trasplantar la mezcla a los defectos osteocondrales. -Cortar cada coágulo de FRP por la mitad y utilizar la mitad inferior ajustándolo a presión dentro de cada defecto del cartílago rellenando por completo la región.
Regeneración diente permanente inmaduro necrótico	10mL 20mL	Sin	-3.000 rpm x 10 min.	-Posterior a la pulpectomía comprimir coágulo de fibrina entre gasas estériles, cortar en trozos y colocar gradualmente en el canal hasta la unión amelocementaria, rellenando la raíz con FRP. -Posteriormente sellar las porciones coronales de los conductos radiculares con agregado de trióxido mineral (MTA) y cemento de ionómero de vidrio.

La información contenida en esta tabla se refiere a los datos obtenidos en los 11 artículos que estudiaron FRP, del total de artículos seleccionados para esta monografía (Anexo 2).

La información mostrada en las tablas anteriores fue analizada para diseñar protocolos referentes a cada patología a tratar, con el fin de que, al seguir los pasos indicados, se obtenga un CP de características similares a los utilizados por los investigadores, para obtener resultados exitosos al tratar dichas patologías. Estos protocolos se muestran en el objetivo 3, después del algoritmo, como Figuras 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 y 16.

A continuación, se describe de manera general los métodos de obtención para PRP y FRP: Para producir PRP, se debe extraer sangre del canino, con anticoagulante (citrato de sodio, citrato fosfato de dextrosa o heparina) lo que permite la centrifugación de la muestra y la obtención de 3 fases visibles: plasma, fracción leucocitaria y fracción eritrocitaria. La fase plasmática contiene diferentes concentraciones de plaquetas, permitiendo dividir las imaginariamente en 3 fracciones: pobre en plaquetas ubicada en la parte superior, seguida por aquella con una concentración plaquetaria intermedia, y en la parte inferior, por sobre la fase leucocitaria, se encuentra la fracción de plasma rica en plaquetas, la cual corresponde y es usado como PRP. El volumen por extraer dependerá del objetivo a tratar, y la velocidad de centrifugación dependerá del rotor de la centrifuga del que se disponga y de si se utilizará el método de simple o doble de centrifugación para separar de mejor manera la fracción PRP. Finalmente, este CP puede ser utilizado directamente, o puede ser activado con un compuesto que permita una mayor desgranulación de las plaquetas. Su utilización puede ser de manera tópica o mediante inoculación en la zona a tratar. A continuación, se describe los protocolos para su utilización en: heridas cutáneas (Figura 7), periodontitis (Figura 9), regeneración ósea (Figura 11), ligamento cruzado anterior (Figura 13), enfermedad degenerativa articular de la cadera (Figura 14) y osteoartritis (Figura 16).

En el caso de FRP, se debe extraer sangre del canino sin anticoagulante, llevando la muestra a una centrifugación única, tras lo cual se extraerá el coágulo de fibrina formado, separándolo del suero y de la fracción eritrocitaria. El coágulo de fibrina debe ser prensado suavemente entre dos gasas estériles o prensas comerciales, para luego aplicarlo directamente en la zona a tratar, ya sea completo o fraccionado. Los protocolos para su utilización se describen en: regeneración periodontal (Figura 8), regeneración de diente permanente inmaduro necrótico (Figura 10), regeneración ósea (Figura 12) y regeneración de cartílago articular (Figura 15).

**Objetivo específico 3: Proponer algoritmo para la elección, preparación y el correcto uso de cada concentrado plaquetario en lesiones de piel, musculoesqueléticas y odontológicas en caninos.**

En la Figura 6 se ve representado el algoritmo para la elección del CP, con evidencia científica de su uso exitoso, y la elección de un protocolo de utilización y preparación, acorde con la patología a tratar. De esta manera, se facilita el entendimiento de la utilización de esta terapia regenerativa y se promueve el aprovechamiento de esta innovación.

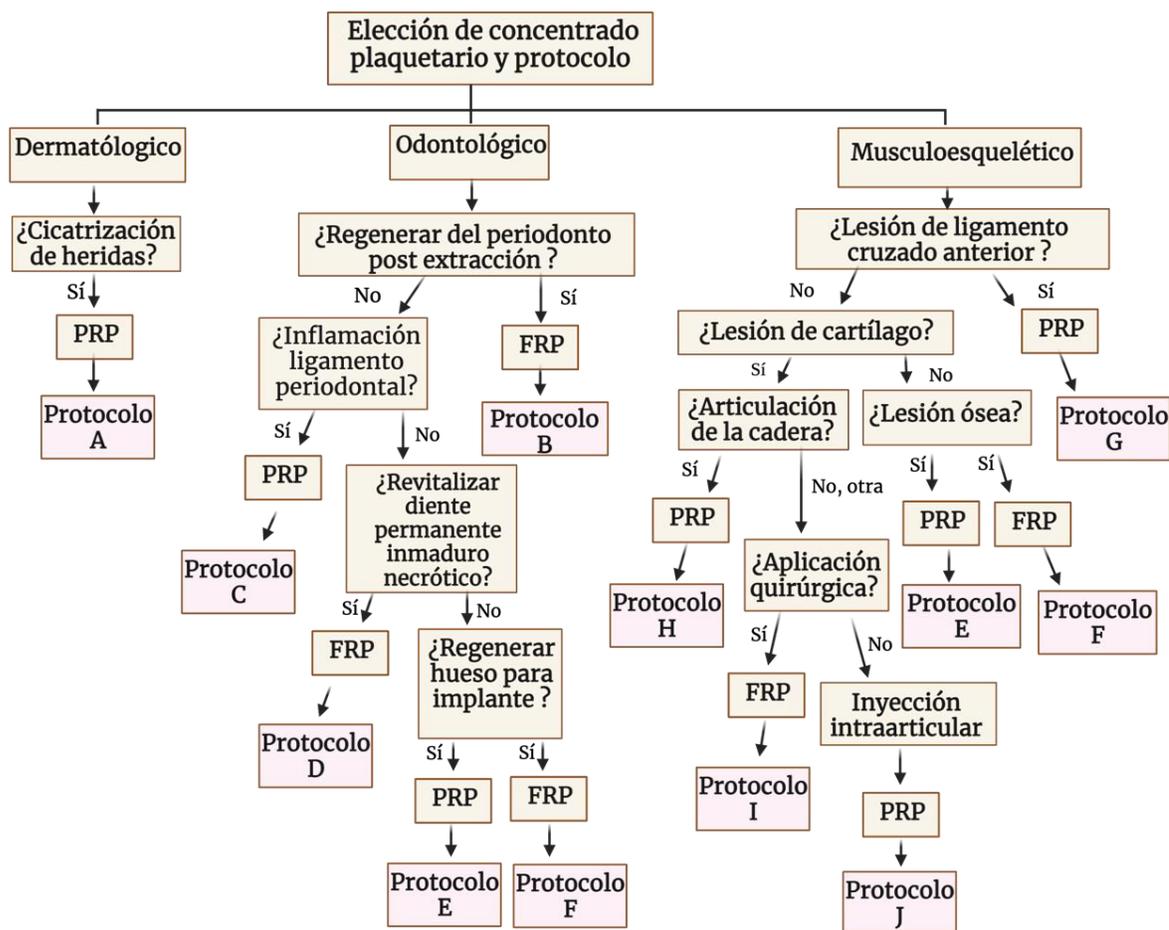


Figura 6: Algoritmo de elección de CP, protocolo de preparación y uso, según patología a tratar.

A continuación, se detallan los protocolos para la obtención y aplicación del PRP y FRP según la secuencia en que fueron mencionados en el algoritmo anterior.

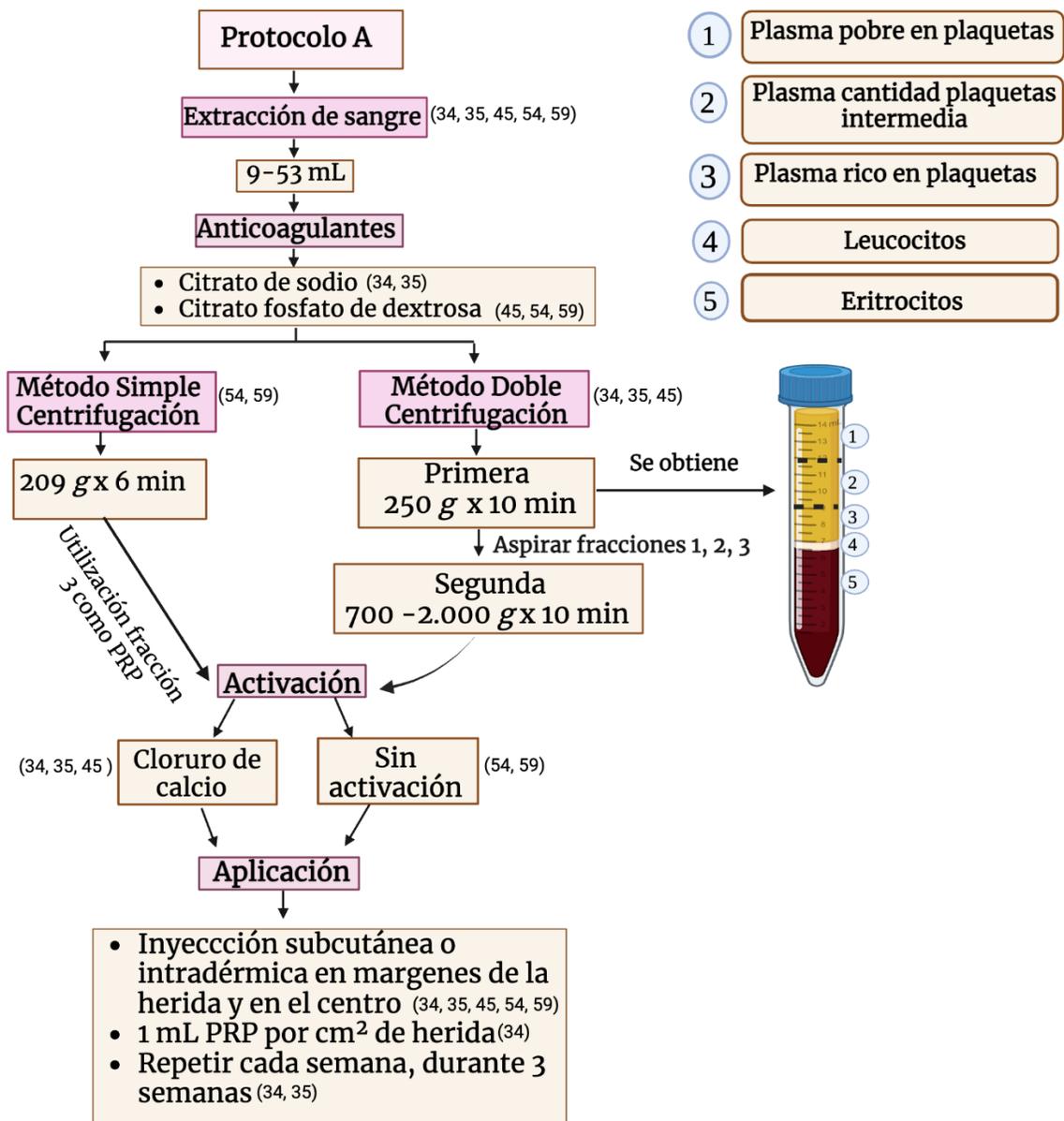


Figura 7: Protocolo A. Cicatrización de heridas de piel con PRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

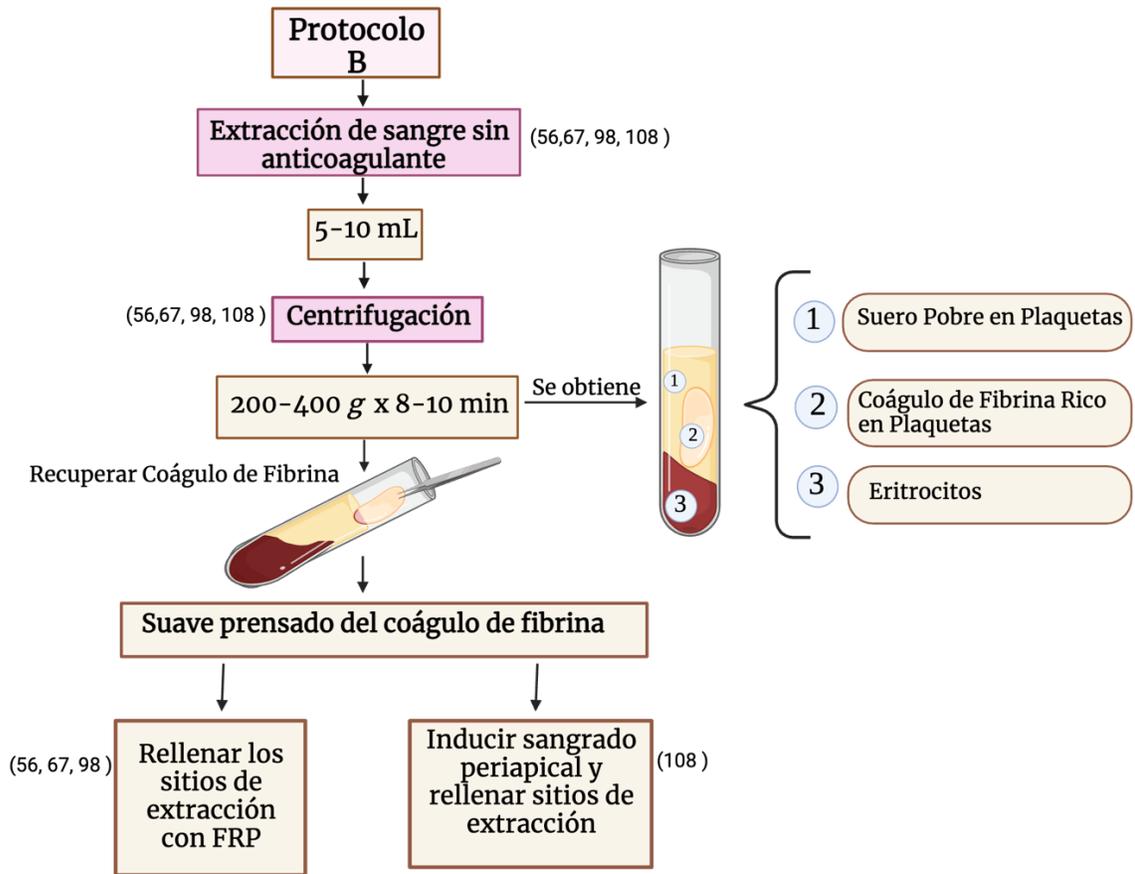


Figura 8: Protocolo B. Regeneración periodontal con FRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

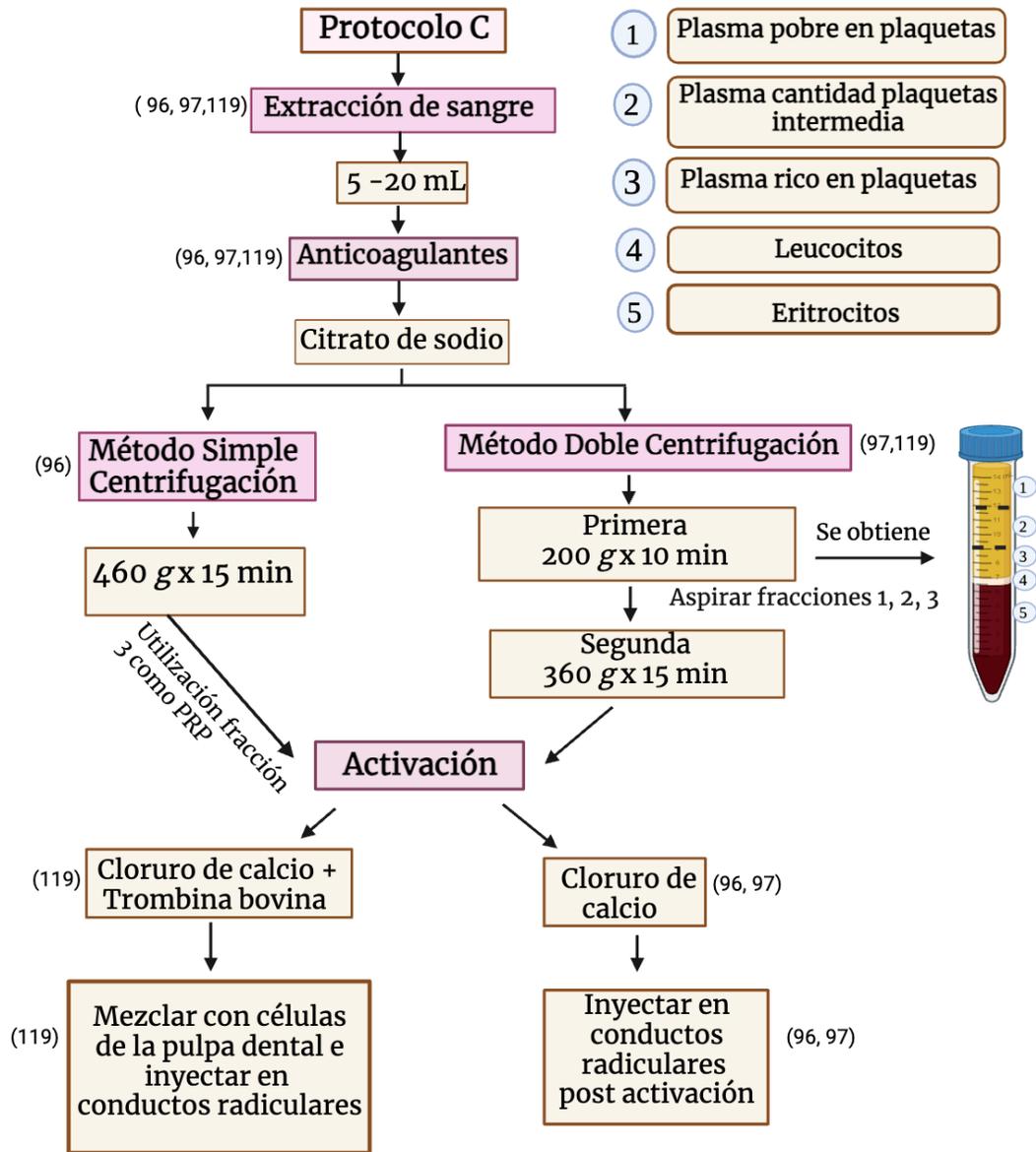


Figura 9: Protocolo C. Periodontitis con PRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

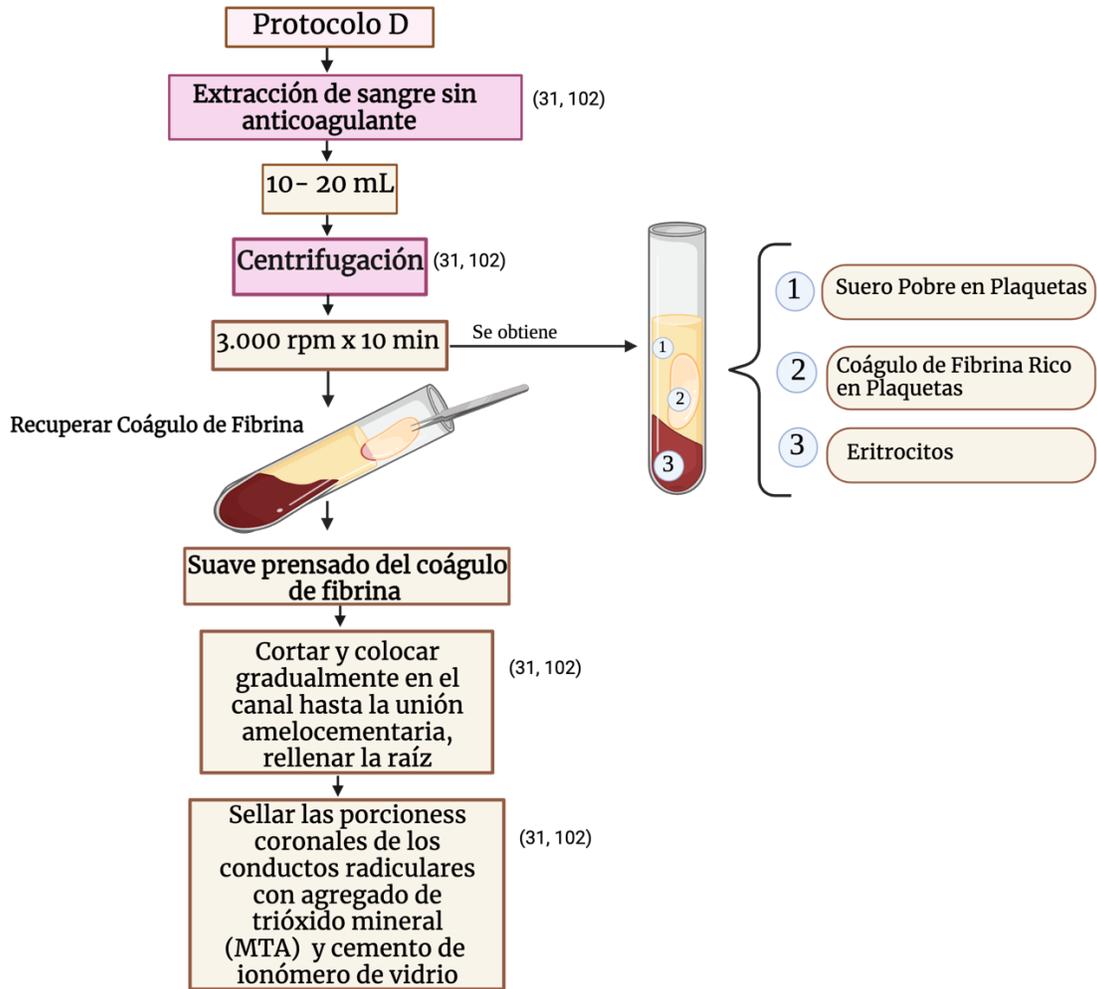


Figura 10: Protocolo D. Regeneración de diente permanente inmaduro necrótico FRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada

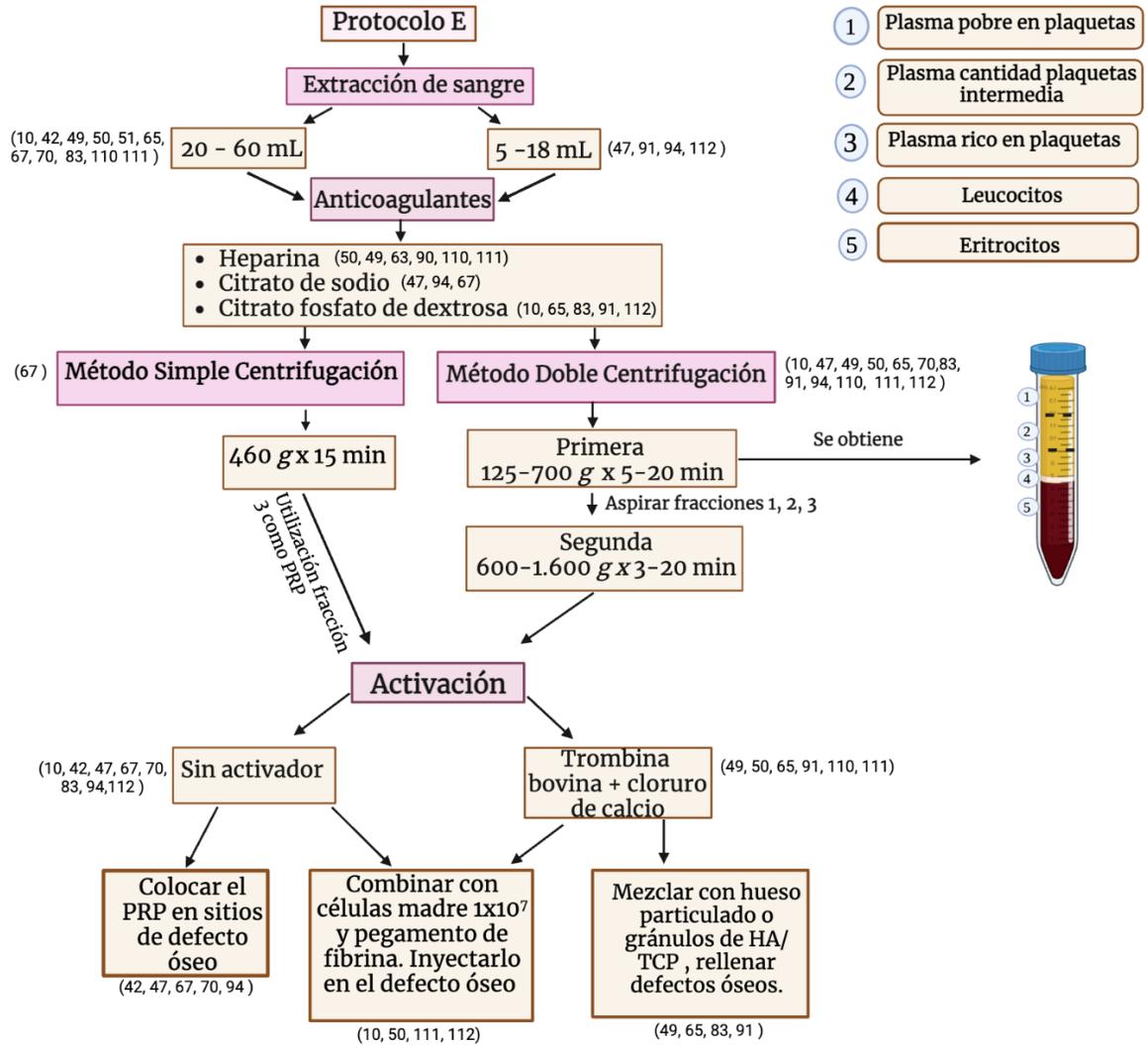


Figura 11: Protocolo E. Regeneración ósea con PRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

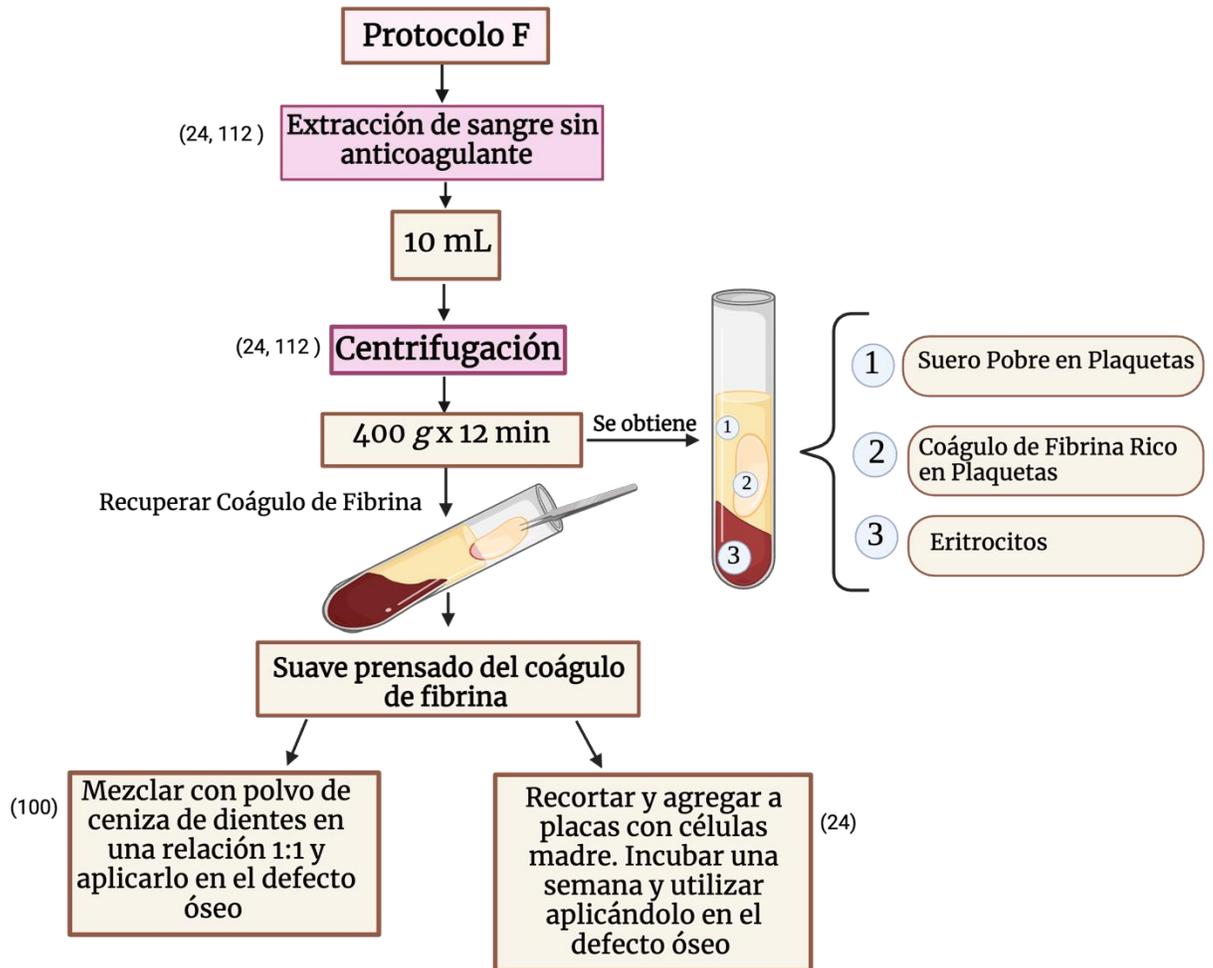


Figura 12: Protocolo F. Regeneración ósea con FRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

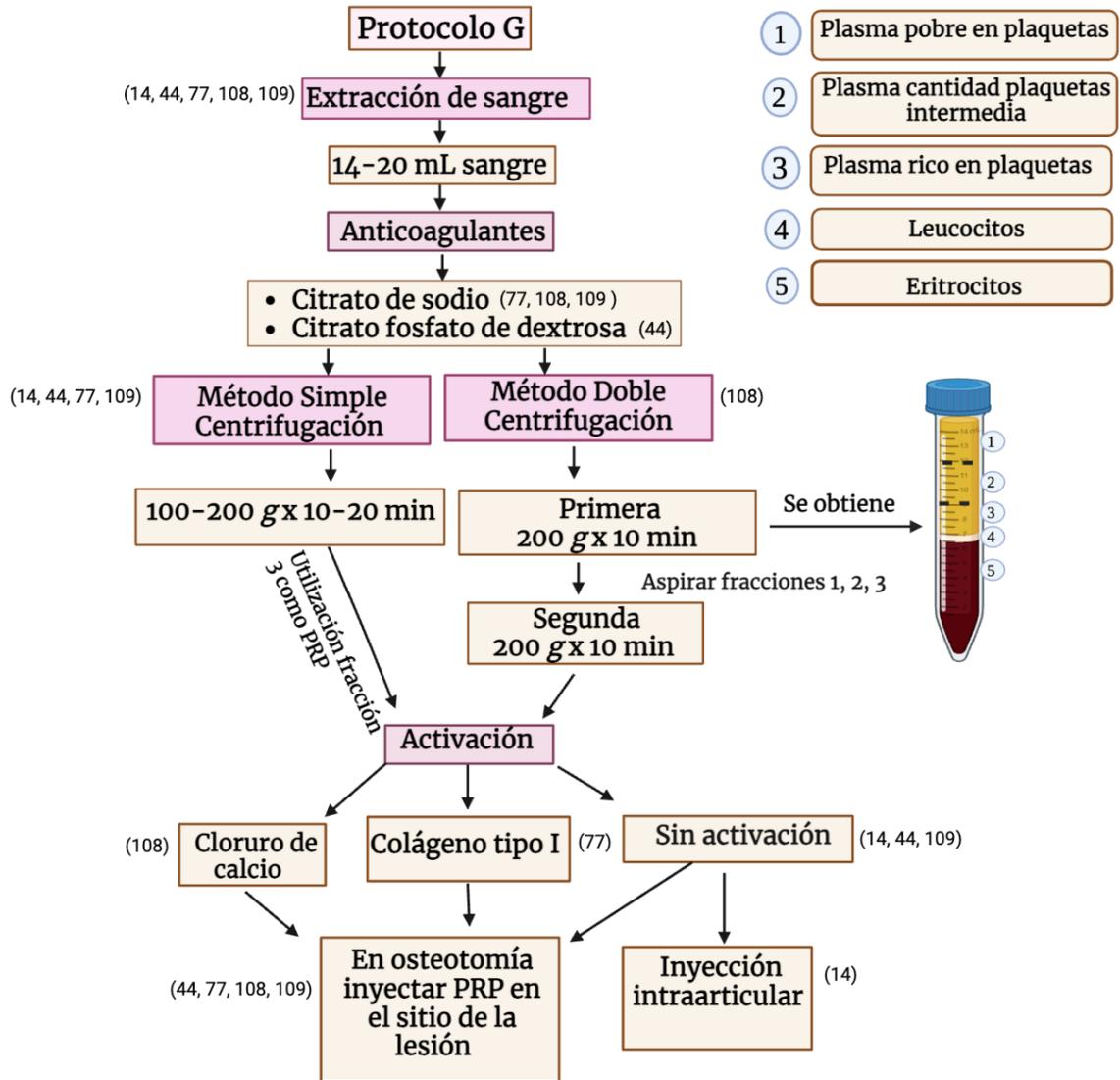


Figura 13: Protocolo G. Ligamentos cruzado anterior con PRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

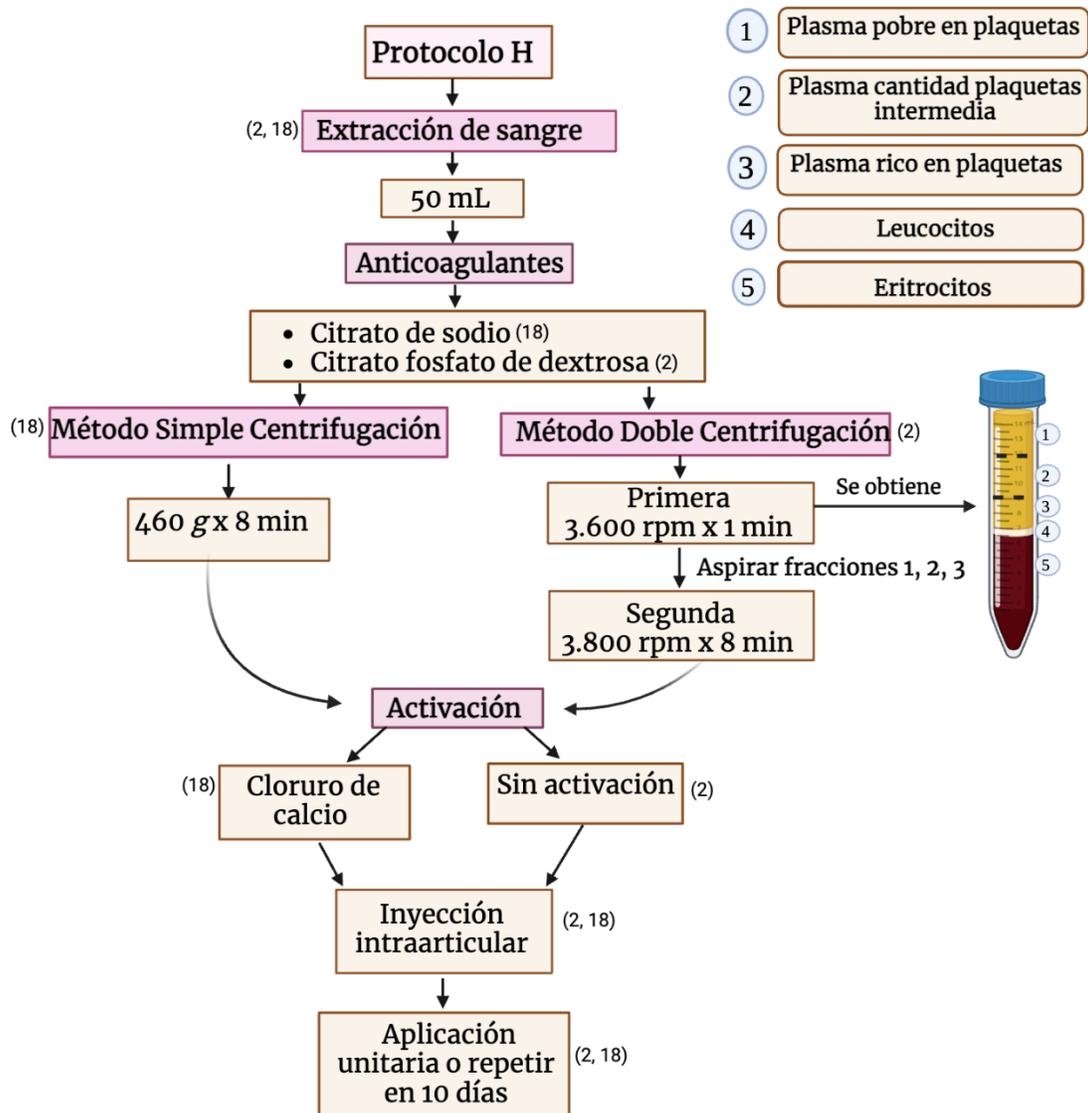


Figura 14: Protocolo H. Enfermedad degenerativa articular de la cadera con PRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

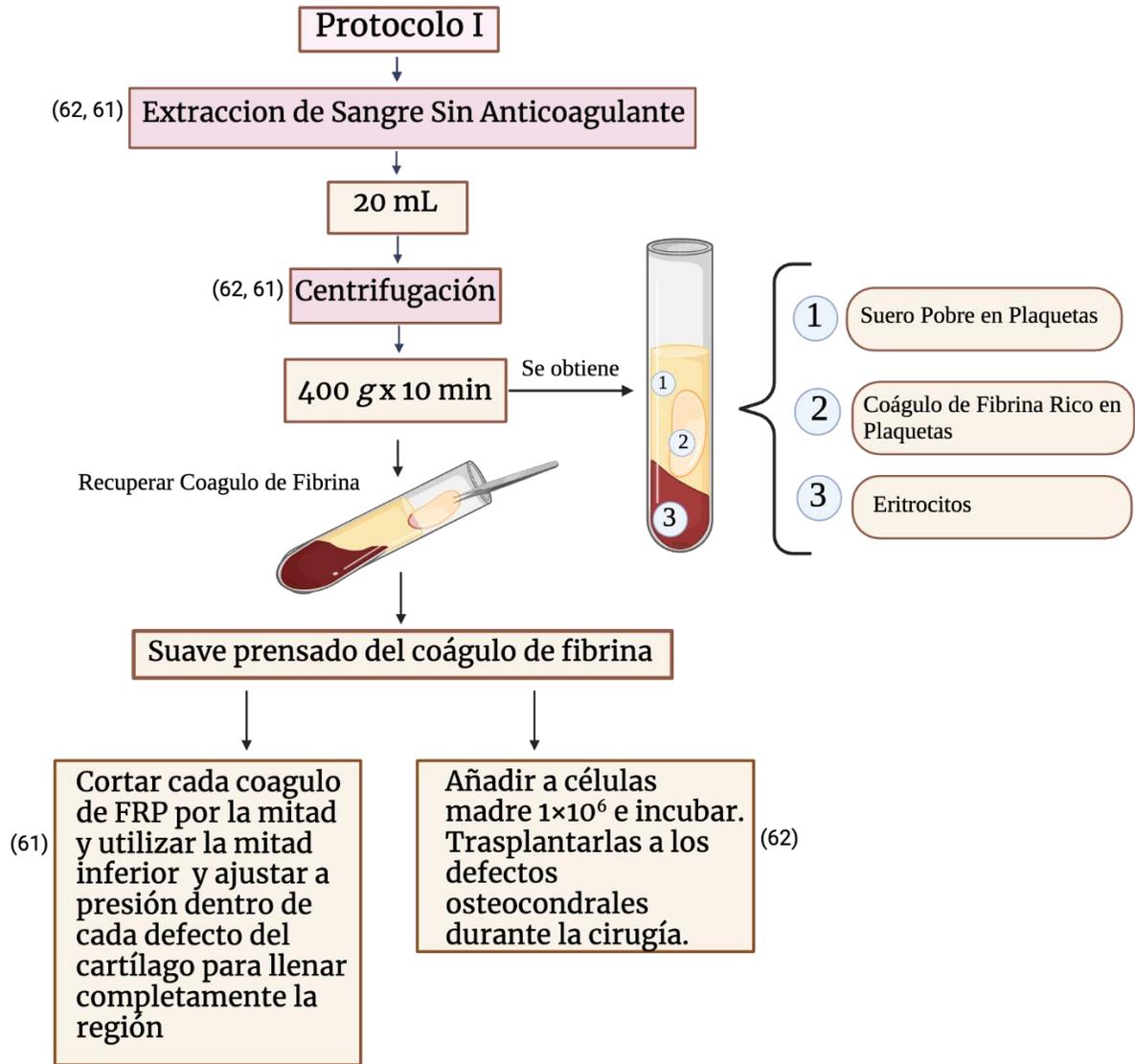


Figura 15: Protocolo I. Regeneración del cartílago articular FRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

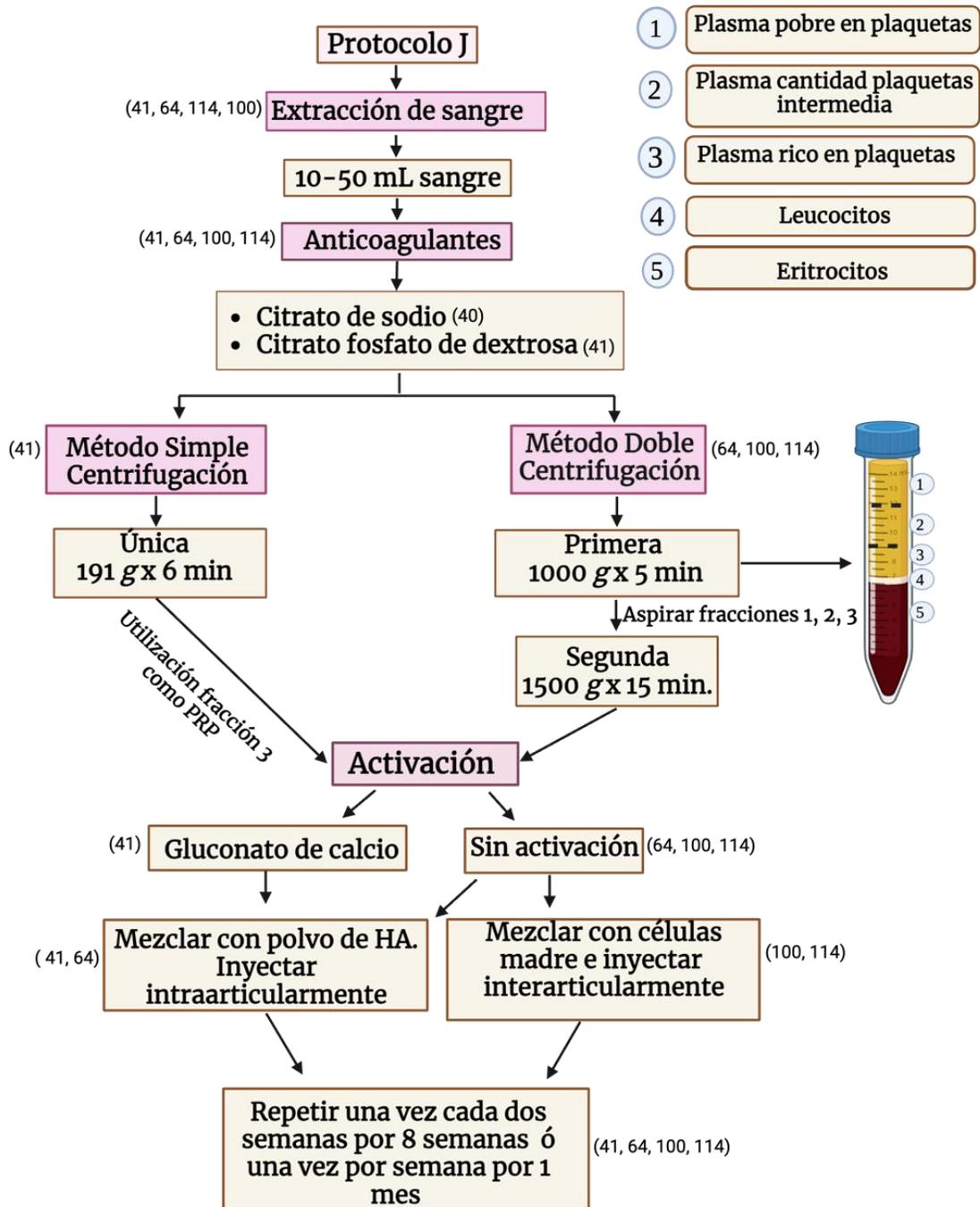


Figura 16: Protocolo J. Osteoartritis con PRP. Números en paréntesis corresponden a la bibliografía utilizada.

## DISCUSIÓN

Los CP han sido ampliamente aceptados dentro de la medicina regenerativa y actualmente se utilizan de manera terapéutica, tanto en medicina humana como en veterinaria, potenciando y mejorando procesos de reparación y/o regeneración tisular, en diversas aplicaciones clínicas tales como odontología, dermatología, lesiones musculoesqueléticas, entre otras (Arora, 2009; Sharun *et al.*, 2021). En esta monografía se realizó una revisión sistemática de los diferentes tipos de CP probados exitosamente, las características de cada uno de ellos y los usos documentados, para poder establecer métodos de preparación y aplicación.

Es interesante de mencionar que existe un interés creciente en el uso de DS, principalmente de CP, en la medicina regenerativa que, en el caso de los caninos, se ha visto potenciada por ser utilizado como modelo de investigación para estudios humanos (Soares *et al.*, 2021). Esto se ha visto reflejado en esta monografía, por la gran cantidad de estudios que utilizaron al perro como modelo animal en el área odontológica (89,7%), como también en la musculoesquelética (69,6%). En el caso de los artículos dermatológicos, el 100% fueron orientados a la medicina veterinaria del canino, no obstante, fue el área que obtuvo la menor cantidad de artículo luego de la búsqueda y selección, representando solo el 11,3 % de los artículos seleccionados. De hecho, se obtuvo solamente un artículo dermatológico referente a FRP, lo cual fue insuficiente para la realización de los protocolos y algoritmo. Esto no significa que el área dermatológica no se vea beneficiada del uso de FRP, sino que muestra un déficit de estudios que evalúen la efectividad de este CP en esta área, ya que existen artículos que han tenido éxito en el uso de este en heridas de piel (Anexo 4).

Solo el 4,5 % de los artículos elegidos, luego del proceso de búsqueda y selección, fueron referentes a CP ricos en leucocitos. Como consecuencia de esto, y luego de realizar los filtros de FI, GDE y NE, fueron descartados la mayoría (Gráfico 5), no participando en la realización de los protocolos y el algoritmo, por no cumplir con el mínimo de estudios suficientes (Anexos 3 y 4). Pese a esto, se ha manifestado un interés por entender la importancia de los leucocitos dentro de los CP, ya que en general no se especifica cuál es la concentración de leucocitos presentes en ellos. Este interés por los leucocitos surgió cuando

Dohan Ehrenfest *et al.* (2009) planteó la necesidad de crear una nueva denominación que distinguiera entre preparados plaquetarios ricos y pobres en leucocitos, por los posibles efectos de estas células sobre el resultado terapéutico. Sin embargo, hasta la fecha no existe consenso sobre este tema ya que, los CP ricos en leucocitos han mostrado tanto resultados positivos como negativos, en diferentes escenarios clínicos (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2012; Everts *et al.*, 2020). Por ejemplo, un estudio realizado en lesiones provocadas en tendones de conejos sanos demostró que, el PRP-L induce una mayor respuesta inflamatoria que el PRP al día 5 del tratamiento, diferencia que desaparece al día 14 y hasta el final del estudio, en cuanto a la recuperación del tendón, en los dos grupos tratados. Conclusiones similares fueron obtenidas en un estudio *in vitro* de tendón de ratón, donde se evidenció efectos deletéreos por la alta concentración de leucocitos, ya que al utilizar PRP-L se indujeron cambios catabólicos e inflamatorios, como el aumento de la metaloproteinasa de matriz (MMP) 1, MMP-13, las citoquinas proinflamatorias IL-1b, IL-6 y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa, derivando en una baja en la proliferación de células precursoras y en el aumento de la apoptosis (Dragoo *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2016). Hay que considerar que este fue un estudio *in vitro* donde no se evaluó la participación ni la interacción con otras células y moléculas bioactivas presentes en los preparados, ni la recuperación funcional del tejido dañado.

Por otro lado, se han explorado los beneficios que aportaría la utilización de CP ricos en leucocitos, en ciertos casos particulares. Uno de estos beneficios sería la capacidad antimicrobiana aportada por los leucocitos, demostrada en estudios donde se le atribuyó potencial antimicrobiano tanto al PRP-L como a la FRP-L, incluso comparable con el de la gentamicina y la oxacilina contra *Staphylococcus aureus* sensibles a la metilicina (Moojen *et al.*, 2008; Cieślík-Bielecka *et al.*, 2012 y 2018). En la misma línea de pensamiento, Parrish *et al.* (2017) sostiene que la interacción de las plaquetas activadas con neutrófilos, potencian la liberación de moléculas antiinflamatorias, apoyando los posibles beneficios de la utilización de leucocitos en CP. Estas discrepancias entre autores demuestran la necesidad de seguir evaluando la eficiencia de los CP ricos en leucocitos y compararla con los CP puros, para patologías individuales con el fin de extraer el mayor provecho terapéutico que esta terapia innovadora puede brindar.

Una vez analizada la información de los 53 artículos referentes a PRP y FRP, se determinaron diferencias y similitudes en cuanto a métodos de preparación y aplicación. Los puntos críticos en los que se diferenciaban los autores fueron: el anticoagulante elegido, el método de centrifugación con sus respectivos tiempos y velocidades, y el tipo de activante en el caso de optar por uno.

Los anticoagulantes elegidos por los autores de los artículos analizados en esta monografía fueron: heparina, citrato de sodio, citrato fosfato de dextrosa y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Los más utilizados fueron el citrato de sodio, en el 38 % de los casos, seguido por citrato fosfato de dextrosa en el 35,7 % de los artículos. La heparina fue utilizada por un 9,5 % de los estudios, los cuales se centraron todos en la regeneración ósea. Finalmente, el EDTA fue utilizado por una minoría de autores, apareciendo en solamente un artículo, que finalmente no se incluyeron en los protocolos por no contar con la cantidad mínima de estudios para ser considerados. La característica primordial que debe tener un anticoagulante para que su uso sea compatible con este tipo de terapias, es la capacidad de preservar la funcionalidad, integridad y morfología de las plaquetas (Dhurat y Sukesh, 2014). Es por esto que, algunos autores han descartado el uso del EDTA como anticoagulante en la preparación de los CP, ya que se ha demostrado que provoca daños estructurales, bioquímicos y funcionales en las plaquetas, afectando la adhesión y la elongación sobre superficies, de manera irreversible (White y Escolar, 2000). Por el contrario, el citrato fosfato de dextrosa es un anticoagulante altamente utilizado, por ejemplo, en transfusiones de sangre, ya que es capaz de mantener la viabilidad plaquetaria, y al usarlo en la preparación de PRP, mantiene la integridad plaquetaria hasta por 12 horas (Kaux y Emonds-Alt, 2018). Así también, se llegó a la misma conclusión en otro estudio que comparó el efecto de los anticoagulantes heparina, citrato de sodio y citrato fosfato de dextrosa en la calidad del PRP, indicando que es preferible la utilización de citrato fosfato de dextrosa, ya que mantiene la integridad plaquetaria hasta por 12 horas, en comparación con los otros anticoagulantes, que solo lo hacen durante la primera hora de producido el CP (Lei *et al.*, 2009).

Las velocidades y los tiempos de centrifugación pueden influir en la cantidad de plaquetas, la integridad de estas, y en el caso de FRP, afectar la arquitectura del coágulo de fibrina, alterando la cinética de liberación de los factores de crecimiento y citoquinas (Dohan Ehrenfest *et al.*, 2018). Los artículos referentes a FRP seleccionados para esta monografía, presentaron una tendencia a utilizar protocolos de centrifugación de 400 g por 10 min. Esto difiere con estudios realizados en humanos donde se sugiere que lo óptimo son 100 g por 14 min, ya que esto permitiría la liberación de mayores cantidades de factores de crecimiento, favoreciendo la proliferación y migración celular (Warin *et al.*, 2022). Esto lleva a pensar que, pese a los buenos resultados obtenidos hasta ahora con los protocolos en medicina veterinaria, podría ser posible mejorarlos aún más encontrando la velocidad y tiempo idóneo de centrifugación para caninos.

En cuanto a la centrifugación del PRP, el 64 % de los autores optaron por el método de doble centrifugación. Esto puede deberse a que, algunos estudios han sostenido que este método permite obtener mayores concentraciones de plaquetas que uno de simple centrifugación (Roh *et al.*, 2016). Se estima que el PRP obtenido con centrifugación simple puede alcanzar concentraciones plaquetarias de hasta 2,6 veces por sobre las presentes en la muestra de sangre inicial (900 g por 5 min), lo cual es considerablemente menor que las obtenidas por doble centrifugación, que equivaldrían a 5,4 - 7,3 veces las de la sangre basal (Apakupakul *et al.*, 2020). Lo anterior reafirma en otro estudio que buscaba identificar la fuerza centrífuga relativa y el tiempo de centrifugado óptimo para preparaciones de PRP a partir de sangre canina, el cual concluyó que el método de doble centrifugación, partiendo con 1.000 g durante 5 min, seguido de una segunda centrifugación a 1.500 g durante 15 min, obtiene una concentración de plaquetas aproximadamente 6 veces la de la sangre (Jo *et al.*, 2013).

Un concepto importante para considerar en la preparación de los CP es precisamente la cantidad de plaquetas presentes en ellos. Se solía pensar que existía una relación directamente proporcional, es decir, a mayor cantidad de plaquetas, mayor poder regenerativo del CP, sin embargo, esto ha sido cuestionado recientemente. Algunos estudios han indicado que el PRP ideal debería contener entre 2 - 5 veces la cantidad de plaquetas presentes en la muestra de sangre inicial (Hee *et al.*, 2003; Marx, 2004; Torricelli *et al.*, 2011). Sin embargo, otros

trabajos han demostrado que más de  $1.800 \times 10^3$  plaquetas/ $\mu\text{L}$  puede ser desventajoso para los procesos de estimulación celular, inducir apoptosis, así como regular a la baja y desensibilizar receptores de factores de crecimiento (Carr, 2022). Algunos autores teorizan que este efecto se debe a la participación de las moléculas secretadas por los gránulos densos de las plaquetas (serotonina, ATP, calcio, polifosfatos inorgánicos) que, a diferencia de los factores bioactivos presentes en los gránulos alfa, podrían no tener efectos beneficiosos para la regeneración (Badran *et al.*, 2018). Esto coincide con las conclusiones de un estudio realizado en conejos, donde se determinó que la concentración de plaquetas óptima para alcanzar el máximo potencial del PRP es de aproximadamente  $1.000 \times 10^3$  plaquetas/ $\mu\text{L}$ , ya que a concentraciones más bajas el efecto es subóptimo, mientras que concentraciones más altas pueden tener un efecto inhibitor paradójico (Weibrich *et al.*, 2004).

Finalmente, la necesidad de activar el PRP antes de su aplicación terapéutica también ha sido tema de debate entre los investigadores, ya que algunos sostienen que la solución activante y la dosis de esta, afectaría la cinética de liberación de las citoquinas (Roh *et al.*, 2016). De los 42 artículos referentes a PRP incluidos en este trabajo, el 52,4 % utilizó el preparado sin agregar un activante, mientras que el 47,6 % decidió activar previo a la aplicación, ya sea con cloruro de calcio, trombina bovina, o la combinación de ambos. En un estudio realizado en humanos se concluyó que cuando se añade cloruro de calcio, se forma endógenamente un bajo nivel de trombina que permite una liberación más lenta de factores de crecimiento, durante un período más largo que al utilizar solo trombina bovina exógena. En general esta última genera una rápida activación y agregación de plaquetas, con una excesiva condensación de la matriz de fibrina. Además, se ha demostrado que una dosis baja de trombina exógena aumenta la migración y el número de células progenitoras mesenquimales derivadas de la médula ósea, mientras que en concentraciones altas tiene efectos limitados sobre la proliferación de osteoblastos y células óseas alveolares (Roh *et al.*, 2016). En cuanto a estudios probados en caninos, Frye *et al.*, (2016) concluyó que la activación con trombina bovina aumenta significativamente la expresión de la proteína CD62P. Esta proteína se asocia con la activación y desgranulación de las plaquetas y se utiliza como marcador de activación plaquetaria (Franklin *et al.*, 2017). A pesar de esto, no hay consenso sobre la efectividad de activar las plaquetas antes de su aplicación, ya que otros autores demostraron

que se pueden lograr resultados clínicos óptimos sin necesidad de agregar una sustancia activante exógena (Scherer *et al.*, 2012; Gentile *et al.*, 2017).

Un aspecto no mencionado en los estudios revisados en esta monografía, ni en literatura complementaria revisada, es el tiempo idóneo entre la toma de muestra, la preparación del CP y su aplicación, aunque probablemente también sea un punto crítico en los protocolos y resultados exitosos de las terapias con CP.

Finalmente, dado el interés creciente en el uso de DS, es importante continuar con los estudios que evalúen su efectividad en patologías específicas, ya sea utilizando al canino como modelo de investigación en humanos o en estudios veterinarios.

## CONCLUSIONES

- El PRP y FRP son CP de fácil preparación y utilización, con resultados exitosos comprobados por investigaciones con alto grado de evidencia.
- Los puntos críticos en la preparación de los CP son el anticoagulante utilizado, el método y velocidad de centrifugación y el uso de activante.
- Los concentrados plaquetarios más estudiados y exitosos son aquellos enfocados en el área odontológica, pero aún falta establecer protocolos de consenso.
- No existe un consenso del rol que tiene los leucocitos en el proceso regenerativo, aunque se ha propuesto un rol antimicrobiano.
- La FRP es un CP menos estudiado, pero con resultados exitosos en las áreas de odontología y musculoesquelético.
- El citrato fosfato de dextrosa es el anticoagulante más recomendado por mantener la viabilidad e integridad de las plaquetas por hasta 12 horas en PRP.
- No se ha demostrado la necesidad de utilizar un activante para obtener resultados exitosos con PRP, sin embargo, se ha visto mayores concentraciones de factores de crecimiento al utilizar cloruro de calcio o trombina a bajas concentraciones.
- Se propone una concentración de plaquetas ideal de  $1.000 \times 10^3 /\mu\text{L}$  para el PRP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **ABOUELNASR, K.; HAMED, M.; LASHEN, S.; EL-ADL, M.; ELTAYSH, R.; TAGAWA, M.** 2017. Enhancement of abdominal wall defect repair using allogenic platelet-rich plasma with commercial polyester/cotton fabric (Damour) in a canine model. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 79(7): 1301–1309.
2. **ALVES, J. C.; SANTOS, A.; JORGE, P.** 2021. Platelet-rich plasma therapy in dogs with bilateral hip osteoarthritis. *BMC Veterinary Research*. 17(1): 207.
3. **ALVES, R.; GRIMALT, R.** 2018. A Review of Platelet-Rich Plasma: History, Biology, Mechanism of Action, and Classification. *Skin Appendage Disord*. 4(1):18-24.
4. **APAKUPAKUL, J.; SATTASATHUCHANA, P.; CHANLOINAPHA, P.; THENGCHAI SRI, N.** 2020. Optimization of a rapid one-step platelet-rich plasma preparation method using syringe centrifugation with and without carprofen. *BMC Veterinary Research*. 16(1): 124.
5. **ARORA, N.S.; RAMANAYAKE, T.; REN, Y.F.; ROMANOS, G.** 2009. Platelet-Rich Plasma: A Literature Review. *Clinical Science and Technology*. 18(4): 303-310.
6. **BADRAN, Z.; ABDALLAH, M. N.; TORRES, J.; TAMIMI, F.** 2018. Platelet concentrates for bone regeneration: Current evidence and future challenges. *Platelets*. 29(2): 105–112.
7. **BIANCHINI, E.; MANCINI, F.; DI MEO, A.; STABILE, A.; BURATTA, S.; MOSCATI, L.; PISTILLI, A.; FLORIDI, C.; PEPE, M.; CHIARADIA, E.** 2018. Protective effects of platelet-rich plasma against lidocaine cytotoxicity on canine articular chondrocytes. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 60(1): 63
8. **CARR, B. J.** 2022. Platelet-rich plasma as an orthobiologic. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. 52(4): 977–995.
9. **CHICHARRO, D.; RUBIO, M.; DAMIÁ, E.; CARRILLO, J.; CUERVO, B.; PELÁEZ, P.; SOPENA, J.** 2018. Platelet rich plasma: New insights for cutaneous wound healing management. *Journal of Functional Biomaterials*. 9(1): 10.
10. **CHOI, B. H.; ZHU, S. J.; KIM, B. Y.; HUH, J. Y.; LEE, S. H.; JUNG, J. H.** 2005. Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation

- of alveolar bone cells: an *in vitro* study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 34(4): 420 - 424.
11. **CHRISTIAN, J. A.** 2022. Erythrokinetics and Erythrocyte Destruction. En: Brooks, M. B.; Harr, K. E.; Seelig, D. M.; Wardrop, K. J.; Weiss, D. J. (Eds.). *Schalm's Veterinary Hematology*. USA. Wiley. pp. 123-129.
  12. **CIEŚLIK-BIELECKA, A.; BOLD, T., ZIÓLKOWSKI, G.; PIERCHAŁA, M.; KRÓLIKOWSKA, A.; REICHERT, P.** 2018. Antibacterial activity of leukocyte- and platelet-rich plasma: An *in vitro* study. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2018/9471723.
  13. **CIESLIK-BIELECKA, A.; DM, D. E.; LUBKOWSKA, A.; BIELECKI, T.** 2012. Microbicidal properties of Leukocyte- and Platelet-Rich Plasma/Fibrin (L-PRP/L-PRF): new perspectives. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 26(2 Suppl 1): 43S-52S.
  14. **COOK, J. L.; SMITH, P. A.; BOZYNSKI, C. C.; KUROKI, K.; COOK, C. R.; STOKER, A. M.; PFEIFFER, F. M.** 2016. Multiple injections of leukoreduced platelet rich plasma reduce pain and functional impairment in a canine model of ACL and meniscal deficiency: prp in acl, meniscal healing. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. 34(4): 607–615.
  15. **CORTESE, L.; CHRISTOPHERSON, P. W.; PELAGALLI, A.** 2020. Platelet function and therapeutic applications in dogs: Current status and future prospects. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*. 10(2): 201.
  16. **COSSU, G.; BIRCHALL, M.; BROWN, T.; DE COPPI, P.; CULMESEYMOUR, E.; GIBBON, S.; HITCHCOCK, J.; MASON, C.; MONTGOMERY, J.; MORRIS, S.; MUNTONI, F.; NAPIER, D.; OWJI, N.; PRASAD, A.; ROUND, J.; SAPRAI, P.; STILGOE, J.; THRASHER, A.; WILSON, J.** 2018. Lancet Commission: Stem cells and regenerative medicine. *The Lancet*. 391(10123): 883-910.
  17. **CRUZ, A. C. C.; CAON, T.; MENIN, Á.; GRANATO, R.; BOABAID, F.; SIMÕES, C. M. O.** 2015. Adipose-derived stem cells incorporated into platelet-rich plasma improved bone regeneration and maturation *in vivo*. *Dental Traumatology*:

Official Publication of International Association for Dental Traumatology. 31(1): 42–48.

18. **CUERVO, B.; RUBIO, M.; CHICHARRO, D.; DAMIÁ, E.; SANTANA, A.; CARRILLO, J. M.; ROMERO, A. D.; VILAR, J. M.; CERÓN, J. J.; SOPENA, J. J.** 2020. Objective comparison between platelet rich plasma alone and in combination with physical therapy in dogs with osteoarthritis caused by hip dysplasia. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*. 10(2): 175.
19. **DA SILVA, L.; COLENCI, R.; FERREIRA, C. C.; SONODA, C. K.; MOGAMI, S. R.; OKAMOTO, R.; DE ASSIS, M.; DEFFUNE, E.; PERCINOTO, C.; PENHA DE OLIVEIRA, S. H.** 2011. Periodontal tissue engineering after tooth replantation. *Journal of Periodontology*. 82(5): 758–766.
20. **DAHLGREN, L.** 2018. Regenerative medicine therapies for equine wound management. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 34 (3): 605-620.
21. **DE PASCALE, M. R.; SOMMESE, L.; CASAMASSIMI, A.; NAPOLI, C.** 2015. Platelet Derivatives in Regenerative Medicine: An Update. *Transfusion Medicine Reviews*. 29(1): 52-61.
22. **DEGHAN, M.M; BAGHABAN ESLAMINEJAD, M; MOTALLEBIZADEH, N; ASHRAFI HALAN, J; TAGIYAR, L; SOROORI, S; NIKMAHZAR, A; PEDRAM, M; SHAHVERDI, A; KAZEMI MEHRJERDI, H; IZADI, S.** (2015). Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells with platelet-rich plasma accelerate distraction osteogenesis in a canine model. *Cell Journal*. 17(2): 243–252.
23. **DHURAT, R.; SUKESH, M. S.** 2014. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 7(4): 189.
24. **DING, L.; TANG, S.; LIANG, P.; WANG, C.; ZHOU, P. F.; ZHENG, L.** 2019. Bone regeneration of canine Peri-implant defects using cell sheets of adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich fibrin membranes. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 77(3): 499–514.

25. **DOHAN EHRENFEST, D. M.; ANDIA, I.; ZUMSTEIN, M. A.; ZHANG, C.-Q.; PINTO, N. R.; BIELECKI, T.** 2014. 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 Journal*. 4(1): 3–9.
26. **DOHAN EHRENFEST, D. M.; BIELECKI, T.; JIMBO, R.; BARBE, G.; DEL CORSO, M.; INCHINGOLO, F.; SAMMARTINO, G.** 2012. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-Rich Plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 13(7): 1145–1152.
27. **DOHAN EHRENFEST, D. M.; PINTO, N. R.; PEREDA, A.; JIMÉNEZ, P.; CORSO, M. D.; KANG, B.S.; NALLY, M.; LANATA, N.; WANG, H. L.; QUIRYNEN, M.** 2018. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*. 29(2): 171–184.
28. **DOHAN EHRENFEST, D. M.; RASMUSSEN, L.; ALBREKTSSON, T.** 2009. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in Biotechnology*. 27(3): 158-167.
29. **DRAGOO, J. L.; BRAUN, H. J.; DURHAM, J. L.; RIDLEY, B. A.; ODEGAARD, J. I.; LUONG, R.; ARNOCKY, S. P.** 2012. Comparison of the acute inflammatory response of two commercial platelet-rich plasma systems in healthy rabbit tendons. *The American Journal of Sports Medicine*. 40(6): 1274–1281.
30. **DRAGOO, J. L.; WASTERLAIN, A. S.; BRAUN, H. J.; NEAD, K. T.** 2014. Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: A double-blind, randomized controlled trial. *The American Journal of Sports Medicine*. 42(3): 610–618.
31. **EL HALABY, H. M.; ABU-SEIDA, A. M.; FAWZY, M. I.; FARID, M. H.; BASTAWY, H. A.** 2020. Evaluation of the regenerative potential of dentin

- conditioning and naturally derived scaffold for necrotic immature permanent teeth in a dog model. *International Journal of Experimental Pathology*. 101(6): 264–276.
32. **EUGENIS, I.; WU, D.; RANDO, T.A.** 2021. Cells, scaffolds, and bioactive factors: Engineering strategies for improving regeneration following volumetric muscle loss. *Biomaterials*. 278. doi: [10.1016/j.biomaterials.2021.121173](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.121173)
  33. **EVERTS, P.; ONISHI, K.; JAYARAM, P.; LANA, J. F.; MAUTNER, K.** 2020. Platelet-rich plasma: New performance understandings and therapeutic considerations in 2020. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(20): 7794.
  34. **FARGHALI, H. A; ABDELKADER, N. A; ABUBAKR, H. O; ALJUAYDI, S. H; KHATTAB, M. S; ELHELW, R; ELHARIRI, M.** (2019). Antimicrobial action of autologous platelet-rich plasma on MRSA-infected skin wounds in dogs. *Scientific Reports*. 9(1): 12722.
  35. **FARGHALI, H. A.; ABDELKADER, N. A.; KHATTAB, M. S.; ABUBAKR, H. O.** 2017. Evaluation of subcutaneous infiltration of autologous platelet-rich plasma on skin-wound healing in dogs. *Bioscience Reports*. 37(2). doi: 10.1042/BSR20160503.
  36. **FARLEY, A.; HENDRY, C.; MCLAFFERTY, E.** 2012. Blood components. *Nursing Standard*. 27(13): 35-42.
  37. **FERRARI, M.; ZIA, S.; VALBONESI, M.; HENRIQUET, F.; VENERE, G.; SPAGNOLO, S.; GRASSO, M. A.; PANZANI, I.** 1987. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *The International Journal Of Artificial Organs*. 10(1): 47-50.
  38. **FRANKLIN, S. P.; BIRDWHISTELL, K. E.; STRELCHIK, A.; GARNER, B. C.; BRAINARD, B. M.** 2017. Influence of cellular composition and exogenous activation on growth factor and cytokine concentrations in canine platelet-rich plasmas. *Frontiers in Veterinary Science*. 4: 40.
  39. **FRYE, C.; ENDERS, A.; BROOKS, M.; STRUBLE, A.; WAKSHLAG, J.** 2016. Assessment of canine autologous platelet-rich plasma produced with a commercial centrifugation and platelet recovery kit. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology: V.C.O.T.* 29(01): 14–19.

40. **FU, L.-W.; CHEN, Y.; LIANG, S.-B.** 2019. Cell-Based Medicine and Therapy. In: Barh, D; Azevedo, V. Single-cell Omics. Academic Press. London, United Kingdom. pp. 237-252.
41. **GALLEGO, M.; LÓPEZ, C.; CARMONA, J. U.** 2022. Evaluation of the pro-, anti-inflammatory, and anabolic effects of autologous platelet-rich gel supernatants in an *in vitro* coculture system of canine osteoarthritis. *Veterinary Medicine International*. doi: 10.1155/2022/3377680.
42. **GENTILE, P.; COLE, J.; COLE, M.; GARCOVICH, S.; BIELLI, A.; SCIOLI, M.; ORLANDI, A.; INSALACO, C.; CERVELLI, V.** 2017. Evaluation of not-activated and activated PRP in hair loss treatment: Role of growth factor and cytokine concentrations obtained by different collection systems. *International Journal of Molecular Sciences*. 18(2): 408.
43. **GERARD, D.; CARLSON, E. R.; GOTCHER, J. E.; JACOBS, M.** 2006. Effects of platelet-rich plasma on the healing of autologous bone grafted mandibular defects in dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 64(3): 443–451.
44. **GINES, J. A.** 2022. Effect of Leukoreduced Platelet Rich Plasma on intra-articular pro-inflammatory cytokines in a canine pilot study. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*. 12(17): 2163.
45. **HATAKEYAMA, I.; MARUKAWA, E.; TAKAHASHI, Y.; OMURA, K.** 2014. Effects of platelet-poor plasma, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin on healing of extraction sockets with buccal dehiscence in dogs. *Tissue Engineering. Part A*. 20(3–4): 874 - 882.
46. **HEE, H. T.; MAJD, M. E.; HOLT, R. T.; MYERS, L.** 2003. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 12(4): 400-407.
47. **HOWICK, J.; CHALMERS, I.; GLASZIOU, P.; GREENHALGH, T.; HENEGHAN, C.; LIBERATI, A.; MOSCHETTI, I.; PHILLIPS, B.; THORNTON, H.** 2011. The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence.

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <  
<http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>> [consulta: 24 - 06- 2022].

48. **HUANG, Y.; LI, Z.; VAN DESSEL, J.; SALMON, B.; HUANG, B.; LAMBRICHTS, I.; POLITIS, C.; JACOBS, R.** 2019. Effect of platelet-rich plasma on peri-implant trabecular bone volume and architecture: A preclinical micro-CT study in beagle dogs. *Clinical Oral Implants Research*. 30(12): 1190–1199.
49. **IACOPETTI, I.; PATRUNO, M.; MELOTTI, L.; MARTINELLO, T.; BEDIN, S.; BADON, T.; RIGHETTO, E. M.; PERAZZI, A.** 2020. Autologous platelet-rich plasma enhances the healing of large cutaneous wounds in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 7: 575449.
50. **ITO, K.; YAMADA, Y.; NAGASAKA, T.; BABA, S.; UEDA, M.** 2005. Osteogenic potential of injectable tissue-engineered bone: a comparison among autogenous bone, bone substitute (Bio-oss), platelet-rich plasma, and tissue-engineered bone with respect to their mechanical properties and histological findings: Evaluation of Injectable Bone for Regeneration. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 73(1): 63–72.
51. **ITO, K.; YAMADA, Y.; NAIKI, T.; UEDA, M.** 2006. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clinical Oral Implants Research*. 17(5): 579–586.
52. **JACQUES, E.; SUURONEN, E.J.** 2020. The Progression of Regenerative Medicine and its Impact on Therapy Translation. *Clinical and Translational Science*. 13(3): 440-450.
53. **JAGGA, S.; HASNAIN, S.M.; NAYAK, A.K.** 2022. Chitosan-based scaffolds in tissue engineering and regenerative medicine. In: Hasnain, S; Beg,S; Nayak, A.K. *Chitosan in Biomedical Applications*. Academic Press. London, United Kingdom. pp. 329-354.
54. **JEE, C.H; EOM, N.Y; JANG, H.M; JUNG, H.-W; CHOI, E.S; WON, J.H; HONG, I.H; KANG, B.T; JEONG, D. W; JUNG, D.I.** 2016. Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs. *Journal of Veterinary Science*. 17(1): 79–87.

55. **JEONG, K. I.; KIM, S. G.; OH, J. S.; LEE, S. Y.; CHO, Y. S.; YANG, S. S.; PARK, S. C.; YOU, J. S.; LIM, S. C.; JEONG, M. A.; KIM, J. S.; LEE, S. Y.** 2013. Effect of platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin on peri-implant bone defects in dogs. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 9(3): 535–537.
56. **JI, B.; SHENG, L.; CHEN, G.; GUO, S.; XIE, L.; YANG, B.; GUO, W.; TIAN, W.** 2015. The combination use of platelet-rich fibrin and treated dentin matrix for tooth root regeneration by cell homing. *Tissue Engineering. Part A*. 21(1–2): 26–34.
57. **JO, C. H.; ROH, Y. H.; KIM, J. E.; SHIN, S.; YOON, K. S.** 2013. Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *The Journal of Oral Implantology*. 39(5): 525–532.
58. **KARAYANNOPOULOU, M.; PAPAZOGLU, L. G.; LOUKOPOULOS, P.; KAZAKOS, G.; CHANTES, A.; GIANNAKAS, N.; SAVVAS, I.; PSALLA, D.; KRITSEPI-KONSTANTINOU, M.; DIONYSSIOU, D.** 2014. Locally injected autologous platelet-rich plasma enhanced tissue perfusion and improved survival of long subdermal plexus skin flaps in dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology: V.C.O.T.* 27(5): 379–386.
59. **KARAYANNOPOULOU, M.; PSALLA, D.; KAZAKOS, G.; LOUKOPOULOS, P.; GIANNAKAS, N.; SAVVAS, I.; KRITSEPI-KONSTANTINOU, M.; CHANTES, A.; PAPAZOGLU, L. G.** 2015. Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology: V.C.O.T.* 28(03): 172–178.
60. **KAUX, J. F.; EMONDS-ALT, T.** 2018. The use of platelet-rich plasma to treat chronic tendinopathies: A technical analysis. *Platelets*. 29(3): 213–227.
61. **KAZEMI, D.; FAKHRJOU, A.; DIZAJI, V. M.; ALISHAHI, M. K.** 2014. Effect of autologous platelet rich fibrin on the healing of experimental articular cartilage defects of the knee in an animal model. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2014/486436.
62. **KAZEMI, D.; SHAMS ASENJAN, K.; DEHDILANI, N.; PARSAA, H.** 2017. Canine articular cartilage regeneration using mesenchymal stem cells seeded on

- platelet rich fibrin: Macroscopic and histological assessments. *Bone & Joint Research*. 6(2): 98–107.
63. **KIM, J.H.; PARK, C.; PARK, H.M.** (2009). Curative effect of autologous platelet-rich plasma on a large cutaneous lesion in a dog. *Veterinary Dermatology*. 20(2): 123–126.
  64. **LEE, M. I.; KIM, J. H.; KWAK, H. H.; WOO, H. M.; HAN, J. H.; YAYON, A.; JUNG, Y. C.; CHO, J. M.; KANG, B. J.** 2019. 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. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 14(1): 314.
  65. **LEI, H., GUI, L.; XIAO, R.** 2009. The effect of anticoagulants on the quality and biological efficacy of platelet-rich plasma. *Clinical Biochemistry*. 42(13–14): 1452–1460.
  66. **LI, N. Y.; YUAN, R. T.; CHEN, T.; CHEN, L. Q.; JIN, X.M.** 2009. Effect of platelet-rich plasma and latissimus dorsi muscle flap on osteogenesis and vascularization of tissue-engineered bone in dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 67(9): 1850–1858.
  67. **LIU, Y. H.; TO, M.; OKUDERA, T.; WADA TAKAHASHI, S.; TAKAHASHI, S. S.; SU, C. Y.; MATSUO, M.** 2022. Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) has an impact on the initial healing of gingival regeneration after tooth extraction. *Journal of Oral Biosciences*. 64(1): 141–147.
  68. **LÓPEZ, S., VILAR, J. M., SOPENA, J. J., DAMIÀ, E., CHICHARRO, D., CARRILLO, J. M., CUERVO, B., & RUBIO, M.** 2019. Assessment of the efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of traumatic canine fractures. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(5): 1075.
  69. **MARX, R. E.** 2004. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 62(4): 489–496.

70. **MATOS, A. M.; MASON, D. R.** (2022). Owner assessed outcomes following elbow arthroscopy with or without platelet rich plasma for fragmented medial coronoid process. *Frontiers in Veterinary Science*. doi: 10.3389/fvets.2022.938706.
71. **MATSUO, A.; TAKAHASHI, H.; ABUKAWA, H.; CHIKAZU, D.** 2012. Application of custom-made bioresorbable raw particulate hydroxyapatite/poly-L-lactide mesh tray with particulate cellular bone and marrow and platelet-rich plasma for a mandibular defect: evaluation of tray fit and bone quality in a dog model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 40(8): e453-60. doi: 10.1016/j.jcms.2012.03.004.
72. **MEDER, A. R.; LATTANZI, L. D.; ADAGIO, L. M.** 2012. El hemograma en animales pequeños. Tomo 1: Eritrocitos. Universidad Nacional de La Pampa. La Pampa. 20-22p.
73. **MENDES, B. B.; GÓMEZ-FLORIT, M.; BABO, P. S.; DOMINGUES, R. M.; REIS, R. L.; GOMES, M. E.** 2018. Blood derivatives awaken in regenerative medicine strategies to modulate wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 129: 376-393.
74. **MOOJEN, D. J. F.; EVERTS, P. A. M.; SCHURE, R. M.; OVERDEVEST, E. P.; VAN ZUNDERT, A.; KNAPE, J. T. A.; CASTELEIN, R. M.; CREEMERS, L. B.; DHERT, W. J. A.** 2008. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. 26(3): 404–410.
75. **MORIZAKI, Y.; ZHAO, C.; AN, K. N.; AMADIO, P. C.** 2010. The effects of platelet-rich plasma on bone marrow stromal cell transplants for tendon healing *in vitro*. *The Journal of Hand Surgery*. 35(11): 1833–1841.
76. **MURRAY, M. M.; SPINDLER, K. P.; BALLARD, P.; WELCH, T. P.; ZURAKOWSKI, D.; NANNEY, L. B.** 2007. Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen–platelet-rich plasma scaffold. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. 25(8): 1007–1017.
77. **MURRAY, M. M.; SPINDLER, K. P.; DEVIN, C.; SNYDER, B. S.; MULLER, J.; TAKAHASHI, M.; BALLARD, P.; NANNEY, L. B.; ZURAKOWSKI, D.**

2006. Use of a collagen-platelet rich plasma scaffold to stimulate healing of a central defect in the canine ACL. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*. 24(4): 820–830.
78. **ORBAY, K.; MIRANDA, R.; ORBAY, M.** 2020. Building Journal Impact Factor Quartile into the Assessment of Academic Performance: A Case Study. *Participatory Educational Research*. 7(2): 1-13.
  79. **PAGEA, M.J.; MCKENZIE, J.E.; BOSSUYT, P.M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J.M.; AKL, E.A.; BRENNAN, S.E.; CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J.M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M.M.; LI, T.; LODER, E.W.; , MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L.A.; STEWART, L.A.; THOMAS, J.; TRICCO, A.C.; WELCH, V.A.; WHITING, P.; MOHER, D.** 2021. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 137: 178-189.
  80. **PARRISH, W. R.** (2017). Physiology of blood components in wound healing: An appreciation of cellular co-operativity in platelet rich plasma action. *Journal of Exercise, Sports & Orthopedics*. 4(2): 1–14.
  81. **PARRISH, W.R.; ROIDES, B.** 2017. Physiology of Blood Components in Wound Healing: an Appreciation of Cellular Co-Operativity in Platelet Rich Plasma Action. *Journal of Exercise, Sports & Orthopedics*. 4(2):1-14.
  82. **PEDERSEN, H. D.; HÄGGSTRÖM, J.; OLSEN, L. H.; CHRISTENSEN, K.; SELIN, A.; BURMEISTER, M. L.; & LARSEN, H.** 2002. Idiopathic asymptomatic thrombocytopenia in Cavalier King Charles Spaniels is an autosomal recessive trait. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16(2): 169.
  83. **POLYKANDRIOTIS, E.; POPESCU, L. M.; HORCH, R. E.** 2010. Regenerative medicine: then and now an update of recent history into future possibilities. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 14(10): 2350–2358
  84. **RABILLARD, M.; GRAND, J. G.; DALIBERT, E.; FELLAH, B.; GAUTHIER, O.; NIEBAUER, G. W.** 2009. Effects of autologous platelet rich plasma gel and calcium phosphate biomaterials on bone healing in an ulnar ostectomy model in dogs.

- Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology: V.C.O.T. 22(6): 460–466.
85. **ROH, Y. H.; KIM, W.; PARK, K. U.; OH, J. H.** 2016. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone & Joint Research*. 5(2): 37–45.
  86. **SÁNCHEZ, D. J.; MÉNDEZ, E.; TREJO, N. I.** 2012. Platelet-rich plasma peptides: Key for regeneration. *International Journal of Peptides*. doi: 10.1155/2012/532519.
  87. **SANTORO, S. K.; GARRETT, L. D.; WILKERSON, M.** 2007. Platelet concentrations and platelet-associated IgG in greyhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21(1): 107–112.
  88. **SANTOS, S. C. N. D. S.; SIGURJONSSON, O. E.; CUSTÓDIO, C. D. A.; MANO, J. F. C. D. L.** 2018. Blood plasma derivatives for tissue engineering and regenerative medicine therapies. *Tissue Engineering Journal*. 24(6): 454–462.
  89. **SCHERER, S. S.; TOBALEM, M.; VIGATO, E.; HEIT, Y.; MODARRESSI, A.; HINZ, B., PITTET, B., & PIETRAMAGGIORI, G.** 2012. Nonactivated versus thrombin-activated platelets on wound healing and fibroblast-to-myofibroblast differentiation *in vivo* and *in vitro*. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 129(1): 46e–54e.
  90. **SHARUN, K.; JAMBAGI, K.; DHAMA, K.; KUMAR, R.; PAWDE, A. M; AMARPAL.** (2021). Therapeutic potential of platelet-rich plasma in canine medicine. *Archives of Razi Institute*. 76(4): 721.
  91. **SHI, B.; ZHOU, Y.; WANG, Y. N.; CHENG, X. R.** 2007. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: a pilot study in a canine model. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 22(4): 656–665.
  92. **SOARES, C.S.; BABO, P.S.; REIS, R.L.; CARVALHO, P.P.; GOMES, M.E.** 2021. Platelet-Derived Products in Veterinary Medicine: A New Trend or an Effective Therapy?. *Trends in Biotechnology*. 39(3): 225-243.
  93. **SONG, D.; HUANG, Y.; VAN DESSEL, J.; SHUJAAT, S.; ORHAN, K.; VANGANSEWINKEL, T.; VAN DEN EYNDE, K.; LAMBRICHTS, I;**

- ROSKAMS, T.; POLITIS, C.; JACOBS, R.** 2019. Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on peri-implant innervation in dog mandibles. *International Journal of Implant Dentistry*. 5: 40. doi: [10.1186/s40729-019-0193-3](https://doi.org/10.1186/s40729-019-0193-3)
94. **SONG, D.; SHUJAAT, S.; HUANG, Y.; VAN DESSEL, J.; POLITIS, C.; LAMBRICHTS, I.; JACOBS, R.** 2021. Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on 3D bone-to-implant contact: a preclinical micro-CT study. *International Journal of Implant Dentistry*. 7(1): 11.
95. **SPRAGUE, S.; MCKAY, P.; THOMA, A.** 2008. Study design and hierarchy of evidence for surgical decision making. *Clinics in Plastic Surgery*. 35(2): 195–205.
96. **STAMBOLSKY, C.; RODRÍGUEZ-BENÍTEZ, S.; GUTIÉRREZ-PÉREZ, J. L.; TORRES-LAGARES, D.; MARTÍN-GONZÁLEZ, J. L.; SEGURA-EGEA, J. J.** 2016. Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma. *Archives of Oral Biology*. 71: 122–128.
97. **SUAID, F. F.; CARVALHO, M. D.; SANTAMARIA, M. P.; CASATI, M. Z.; NOCITI, F. H.; SALLUM, A. W.; SALLUM, E. A.** 2008. Platelet-rich plasma and connective tissue grafts in the treatment of gingival recessions: a histometric study in dogs. *Journal of Periodontology*. 79(5): 888–895.
98. **TAMBELLA, A. M.; BARTOCETTI, F.; ROSSI, G.; GALOSI, L.; CATONE, G.; FALCONE, A.; VULLO, C.** 2020. Effects of autologous platelet-rich fibrin in post-extraction alveolar sockets: A randomized, controlled split-mouth trial in dogs with spontaneous periodontal disease. *Animals: An Open Access Journal from MDPI*. 10(8): 1343.
99. **TORRICELLI, P.; FINI, M.; FILARDO, G.; TSCHON, M.; PISCHEDDA, M.; PACORINI, A.; KON, E.; GIARDINO, R.** 2011. Regenerative medicine for the treatment of musculoskeletal overuse injuries in competition horses. *International Orthopaedics*. 35(10): 1569–1576.
100. **VENATOR, K.; FRYE, C. W.; GAMBLE, L. J.; WAKSHLAG, J. J.** 2020. Assessment of a single intra-articular stifle injection of pure platelet rich plasma on symmetry indices in dogs with unilateral or bilateral stifle osteoarthritis from long-

- term medically managed cranial cruciate ligament disease. *Veterinary Medicine*. 11: 31–38.
101. **VILAR, J. M.; MANERA, M. E.; SANTANA, A.; SPINELLA, G.; RODRIGUEZ, O.; RUBIO, M.; CARRILLO, J. M.; SOPENA, J.; BATISTA, M.** 2018. Effect of leukocyte-reduced platelet-rich plasma on osteoarthritis caused by cranial cruciate ligament rupture: A canine gait analysis model. *PloS One*. 13(3): e0194752. doi: 10.1371/journal.pone.0194752.
  102. **WANG, Q. L.; YANG, P. P.; GE, L. H.; LIU, H.** 2016. Preliminary evaluation of platelet rich fibrin-vf pulpless teeth. *The Chinese Journal of Dental Research: The Official Journal of the Scientific Section of the Chinese Stomatological Association (CSA)*. 19(1): 49–54.
  103. **WARIN, R.; VONGCHAN, P.; SURIYASATHAPORN, W.; BORIPUN, R.; SURIYASATHAPORN, W.** 2022. *In vitro* assessment of lyophilized advanced platelet-rich fibrin from dogs in promotion of growth factor release and wound healing. *Veterinary Sciences*. 9(10): 566.
  104. **WEIBRICH, G.; HANSEN, T.; KLEIS, W.; BUCH, R.; HITZLER, W. E.** 2004. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*. 34(4): 665–671.
  105. **WHITE, J. G.; ESCOLAR, G.** 2000. EDTA-induced changes in platelet structure and function: adhesion and spreading. *Platelets*. 11(1): 56-61.
  106. **WHITMAN, D.H.; BERRY, R.L.; GREEN, D.M.** 1997. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 55(11): 1294-1299.
  107. **XIAO, W. F.; YANG, Y. T.; XIE, W. Q.; HE, M.; LIU, D.; CAI, Z. J.; YU, D. J.; LI, Y. S.; WEI, L. C.** 2021. Effects of platelet-rich plasma and bone marrow mesenchymal stem cells on meniscal repair in the white-white zone of the meniscus. *Orthopaedic Surgery*. 13(8): 2423–2432.
  108. **XIE, X.; WU, H.; ZHAO, S.; XIE, G.; HUANGFU, X.; ZHAO, J.** 2013. The effect of platelet-rich plasma on patterns of gene expression in a dog model of anterior cruciate ligament reconstruction. *The Journal of Surgical Research*. 180(1): 80–88

109. **XIE, X.; ZHAO, S.; WU, H.; XIE, G.; HUANGFU, X.; HE, Y.; ZHAO, J.** 2013. Platelet-rich plasma enhances autograft revascularization and reinnervation in a dog model of anterior cruciate ligament reconstruction. *The Journal of Surgical Research*. 183(1): 214–222.
110. **YAMADA, Y.; UEDA, M.; HIBI, H.; NAGASAKA, T.** 2004. Translational research for injectable tissue-engineered bone regeneration using mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: From basic research to clinical case study. *Cell Transplantation*. 13(4): 343–356.
111. **YAMADA, Y.; UEDA, M.; NAIKI, T.; TAKAHASHI, M.; HATA, K.I.; NAGASAKA, T.** 2004. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Engineering*. 10(5–6): 955–964.
112. **YUANZHENG, C.; YAN, G.; TING, L.; YANJIE, F.; PENG, W.; NAN, B.** 2015. Enhancement of the repair of dog alveolar cleft by an autologous iliac bone, bone marrow-derived mesenchymal stem cell, and platelet-rich fibrin mixture. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 135(5): 1405–1412.
113. **YUN, J. H.; HAN, S. H.; CHOI, S. H.; LEE, M. H.; LEE, S. J.; SONG, S. U.; OH, N.** 2014. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration for osseointegration of dental implants: Preliminary study in canine three-wall intrabony defects: Bmmcs and Prp With Ha on Bone Regeneration Around Dental Implant. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials*. 102(5): 1021–1030.
114. **YUN, S.; KU, S .K.; KWON, Y. S.** 2016. Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in Beagle dogs. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 11(1): 9.
115. **ZHANG, D.-D.; CHEN, X.; BAO, Z. F.; CHEN, M.; DING, Z. J.; ZHONG, M.** (2014). Histologic comparison between platelet-rich plasma and blood clot in regenerative endodontic treatment: An animal study. *Journal of Endodontics*. 40(9): 1388–1393.
116. **ZHANG, L.; CHEN, S.; CHANG, P.; BAO, N.; YANG, C.; TI, Y.; ZHOU, L.; ZHAO, J.** 2016. Harmful effects of leukocyte-rich platelet-rich plasma on rabbit

- tendon stem cells *in vitro*. The American Journal of Sports Medicine. 44(8): 1941–1951.
117. **ZHAO, Y.H.; ZHANG, M.; LIU, N. X.; LV, X.; ZHANG, J.; CHEN, F. M.; CHEN, Y. J.** 2013. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation. *Biomaterials*. 34(22): 5506–5520.
118. **ZHOU, R.; WANG, Y.; CHEN, Y.; CHEN, S.; LYU, H.; CAI, Z.; HUANG, X.** 2017. Radiographic, histologic, and biomechanical evaluation of combined application of platelet-rich fibrin with blood clot in regenerative endodontics. *Journal of Endodontics*. 43(12): 2034–2040.
119. **ZHU, W.; ZHU, X.; HUANG, G. T. J.; CHEUNG, G. S. P.; DISSANAYAKA, W. L.; ZHANG, C.** 2013. Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells. *International Endodontic Journal*. 46(10): 962–970.

## ANEXO 1

Tabla de clasificación de los 42 artículos seleccionados referentes a PRP, con sus objetivos y conclusiones.

TITULO, AUTOR Y AÑO DEL ARTICULO	Q	GDE	NE	N	OBJETIVO	CONCLUSIÓN
1. Regeneration of dental pulp tissue in immature teeth with apical periodontitis using platelet-rich plasma and dental pulp cells (Zhu <i>et al.</i> , 2013)	Q1	1	B	40	Probar la capacidad de regeneración pulpar utilizando PRP, células de la pulpa dental (DPC) o la combinación de ambos para el tratamiento de dientes inmaduros con periodontitis apical en un modelo canino.	Una combinación de DPC + PRP aumentó la regeneración de tejido vital dentro de los conductos radiculares de dientes inmaduros con periodontitis apical
2. Effect of platelet-rich plasma on peri-implant trabecular bone volume and architecture: A preclinical micro-CT study in beagle dogs (Huang <i>et al.</i> , 2019)	Q1	1	B	9	Evaluar el volumen del hueso trabecular periimplantario y los cambios en la arquitectura con un seguimiento de 6 meses después de la aplicación local de PRP y plasma pobre en plaquetas (PPP) mediante micro-CT de alta resolución.	El PRP y la PPP con la colocación de implantes convencionales conducen a una estabilidad primaria y secundaria del implante similar al control, pero mejoran el volumen óseo periimplantario y la integración estructural. La presente investigación no parece sugerir un patrón de remodelación ósea diferente cuando se usa PRP o PPP.
3. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma (Ito <i>et al.</i> , 2006)	Q1	1	A	12	Evaluar el uso de hueso creado por ingeniería tisular como material de injerto para el aumento alveolar con colocación simultánea de implantes.	Este estudio sugiere que el hueso creado por ingeniería tisular puede ser de calidad suficiente para una mejora predecible de la regeneración ósea alrededor de los implantes dentales cuando se usa simultáneamente con la colocación del implante.
4. Autogenous Injectable Bone for Regeneration with Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma: Tissue-Engineered Bone Regeneration (Yamada <i>et al.</i> , 2004)	Q2	1	B	4	Regenerar hueso en un defecto óseo con mínima invasividad y buena plasticidad, y proporcionar una alternativa clínica a los injertos óseos autógenos.	Estos resultados demuestran que la mezcla de células madre/PRP es útil como sustituto óseo osteogénico.

5.	Evaluation of subcutaneous infiltration of autologous platelet-rich plasma on skin-wound healing in dogs (Farghali <i>et al.</i> , 2017)	Q2	1	A	5	Investiga el efecto de la infiltración subcutánea (S/C) de PRP autólogo en los límites de la herida sobre la epitelización y contracción de la herida.	La infiltración S/C de PRP autólogo en los márgenes de la herida mejora la epitelización de la herida y reduce la formación de tejido cicatricial. Esta vía de administración mostró menor número de aplicaciones (una vez por semana), efectos antiinflamatorios y una potente acción antimicrobiana además de la acción del PRP como potenciador biológico de la cicatrización de heridas.
6.	Multiple Injections of Leukoreduced Platelet Rich Plasma Reduce Pain and Functional Impairment in a Canine Model of ACL and Meniscal Deficiency (Cook <i>et al.</i> , 2016)	Q2	1	A	12	Determinar los efectos de múltiples inyecciones intraarticulares de PRP leucorreducido en la curación del ligamento cruzado anterior (LCA), la curación del menisco y la progresión de la osteoartritis.	Cinco inyecciones intraarticulares de PRP leucorreducido tuvieron efectos beneficiosos para la curación del LCA, mejoraron el rango de movimiento, disminuyeron el dolor y mejoraron la función de las extremidades hasta por 6 meses en este modelo
7.	Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on peri-implant innervation in dog mandibles (Song <i>et al.</i> , 2019)	Q2	1	B	9	Comparar el efecto de la aplicación de PRP y PPP en la densidad y el diámetro del nervio mielinizado en la región ósea periimplantaria. Además, se evaluó el efecto del tiempo de cicatrización sobre la regeneración nerviosa	El tiempo de cicatrización influyó significativamente en el diámetro de las fibras nerviosas mielinizadas en el hueso periimplantario. El PRP ejerció un efecto significativo sobre el diámetro de las fibras nerviosas mielinizadas en comparación con el PPP. Se necesitan estudios en animales a gran escala y períodos de seguimiento más prolongados para confirmar estos hallazgos y verificar si el PRP puede facilitar el proceso de regeneración nerviosa
8.	Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on 3D bone-to-implant contact: a preclinical micro-CT study (Song <i>et al.</i> , 2021)	Q2	1	B	9	El objetivo de este estudio fue identificar la correlación de imágenes de micro-CT 2D/3D con histología para evaluar el % de contacto hueso implante (BIC) e investigar la influencia del PRP y el PPP en % BIC después de la colocación diferida del implante con carga diferida.	En general, tanto el PRP como el PPP facilitaron significativamente la consolidación ósea y la osteointegración con un BIC más alto en el seguimiento. Sin embargo, su influencia se redujo a medida que aumentaba el período de observación.
9.	Platelet-rich plasma therapy in dogs with bilateral hip osteoarthritis (Alves <i>et al.</i> , 2021)	Q1	1	B	20	Evaluar el efecto de la administración intraarticular de PRP en perros de trabajo policía con artrosis de cadera bilateral en comparación con un grupo control.	La administración intraarticular de plasma rico en plaquetas puede mejorar el dolor y las puntuaciones funcionales de los perros de trabajo policial con artrosis de cadera bilateral, en comparación con un

						grupo control. Sus efectos duraron períodos significativamente más largos y el tratamiento fue la principal covariable que influyó en las mejoras observadas.	
<b>10.</b>	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 (Lee <i>et al.</i> , 2019)	Q2	1	A	12	Evaluar eficacia de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (HA) y un nuevo conjugado in situ de HA con PRP en un modelo canino de la osteoartritis (OA).	Estos datos sugieren que, si bien la inyección de HA y HA-PRP puede ser suficiente para mejorar a corto plazo los síntomas asociados con la OA, el tratamiento con conjugados de HA-PRP puede ser superior, proporcionando una conservación del cartílago significativamente mejor a largo plazo.
<b>11.</b>	Histologic characterization of regenerated tissues after pulp revascularization of immature dog teeth with apical periodontitis using tri-antibiotic paste and platelet-rich plasma (Stambolsky <i>et al.</i> , 2016)	Q2	1	B	4	Evaluar histológicamente la eficacia de 4 protocolos de revascularización en dientes inmaduros de perros con infección necrótica y periodontitis apical.	Estos resultados sugieren que un apósito intraconducto de pasta tri antibiótica con PRP como andamiaje mejoran la tasa de éxito del procedimiento de revascularización.
<b>12.</b>	Objective Comparison between Platelet Rich Plasma Alone and in Combination with Physical Therapy in Dogs with Osteoarthritis Caused by Hip Dysplasia (Cuervo, 2020)	Q1	1	B	16	El objetivo de este estudio fue evaluar objetivamente la eficacia y duración del efecto de una inyección intraarticular de PRP y una combinación de PRP + fisioterapia.	La evaluación objetiva se realizó mediante una plataforma de fuerza. Los parámetros obtenidos fueron la fuerza vertical máxima y el impulso vertical. Una única infiltración intraarticular de PRP en pacientes caninos con displasia bilateral de cadera es eficaz para aliviar el dolor y mejorar la función de las extremidades.
<b>13.</b>	Antimicrobial action of autologous platelet-rich plasma on MRSA- infected skin wounds in dogs (Farghali <i>et al.</i> , 2018)	Q2	2	A	6	Evaluar la hipotética actividad antimicrobiana del PRP contra heridas cutáneas infectadas con Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA).	En conclusión, el PRP activado con CaCl <sub>2</sub> exhibió actividad antimicrobiana contra la infección por MRSA, lo que mejoró la cicatrización de heridas infectadas, la reepitelización y la formación de tejido de granulación.
<b>14.</b>	Osteogenic potential of injectable tissue-engineered bone: A comparison among autogenous bone, bone substitute (Bio-oss#), platelet-rich plasma, and tissue-	Q2	2	B	5	Este estudio investigó la resistencia mecánica en apoyo de los hallazgos histológicos, específicamente para huesos creados por ingeniería tisular con células madre mesenquimales (MSC) y PRP.	El hueso creado por ingeniería tisular se puede utilizar para la regeneración ósea en etapa temprana desde el punto de vista de la histología y las propiedades mecánicas.

engineered bone with respect to their mechanical properties and histological findings (Ito <i>et al.</i> , 2005)						
15. Periodontal Tissue Engineering After Tooth Replantation (da Silva <i>et al.</i> , 2011)	Q1	2	A	4	Este estudio evalúa el efecto de PPP, PRP activado por cloruro de calcio (PRP/Ca), PRP activado por cloruro de calcio y trombina (PRP/Thr/Ca), y células mononucleares de médula ósea y PRP/Ca (BMMCs/PRP/Ca) sobre la cicatrización de dientes de perro reimplantados	Los resultados sugieren que las plaquetas activadas con trombina juegan un papel importante en la cicatrización de los tejidos después de la reimplantación dental. Son necesarios estudios adicionales para probar otros materiales, porque PRP/Ca no presentó un andamiaje apropiado para células indiferenciadas en el tratamiento de dientes avulsionados.
16. Platelet-Rich Plasma and Connective Tissue Grafts in the Treatment of Gingival Recessions: A Histometric Study in Dogs (Suaid <i>et al.</i> , 2008)	Q1	2	B	6	El objetivo de este estudio fue evaluar histométricamente el proceso de curación de las recesiones gingivales tratadas con PRP en combinación con un injerto de tejido conectivo subepitelial (SCTG) y compararlo con el obtenido con SCTG solo.	Dentro de los límites de este estudio, la combinación de PRP con SCTG fue más efectiva para promover la formación de nuevo cemento que el injerto SCTG solo.
17. Histologic Comparison between Platelet-rich Plasma and Blood Clot in Regenerative Endodontic Treatment: An Animal Study (Zhang <i>et al.</i> , 2014)	Q1	2	B	3	El objetivo de este estudio fue comparar las diferencias histológicas entre el uso de PRP y el coágulo de sangre en el tratamiento de endodoncia.	La aplicación de PRP podría ser una opción para casos clínicos en los que se encontrara poco o ningún sangrado al irritar el tejido apical durante el tratamiento de endodoncia.
18. Effect of Leukoreduced Platelet Rich Plasma on Intra-Articular Pro-Inflammatory Cytokines in a Canine Pilot Study (Gines <i>et al.</i> , 2022)	Q1	2	A	8	Evaluación del efecto del PRP sobre el TNF- $\alpha$ y la IL-6 (citocinas proinflamatorias) en el líquido articular de perros con rotura del ligamento cruzado craneal (LCC).	El uso de PRP tiene un impacto positivo en el TNF- $\alpha$ al reducir su concentración entre las inyecciones intraarticulares de PRP o solución salina en perros con ruptura natural del LCC. Además, hubo una reducción no significativa en las proporciones de IL-6 en los perros tratados con PRP en comparación con el grupo de control. Se requieren más estudios para correlacionar estos hallazgos con el uso funcional de la extremidad afectada y el efecto sobre la duración de la recuperación.

19.	Enhanced Histologic Repair in a Central Wound in the Anterior Cruciate Ligament with a Collagen-Platelet-Rich Plasma Scaffold (Murray <i>et al.</i> , 2007)	Q2	2	B	17	En este artículo, abordamos dos hipótesis: primero, que la respuesta histológica a la lesión es diferente en los ligamentos intraarticulares y extraarticulares, y segundo, que la respuesta de los ligamentos intraarticulares puede alterarse colocando un conjunto de colágeno-PRP en el sitio de la herida.	El uso de un armazón de colágeno-PRP puede mejorar las diferencias histológicas observadas entre las heridas ligamentosas extraarticulares que cicatrizan y las heridas ligamentosas intraarticulares que no cicatrizan. Este estudio respalda la hipótesis de que la falla prematura del andamio puede desempeñar un papel clave en la falla normalmente esperada del LCA para sanar después de una lesión.
20.	Use of a Collagen-Platelet Rich Plasma Scaffold to Stimulate Healing of a Central Defect in the Canine ACL (Murray <i>et al.</i> , 2006)	Q2	2	B	10	Aquí planteamos la hipótesis de que se puede inducir una respuesta de reparación biológica beneficiosa colocando un material de PRP-colágeno en un defecto central del ligamento cruzado anterior (LCA).	La colocación de un andamio de puente de colágeno-PRP en un defecto central del LCA puede estimular la cicatrización del LCA histológica y biomecánicamente.
21.	Adipose-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma synergistically ameliorate the surgical-induced osteoarthritis in Beagle dogs (Yun <i>et al.</i> , 2016)	Q2	2	A	24	El propósito de este estudio es investigar los efectos clínicos del PRP y las células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo (MSC) como tratamiento fundamental de la osteoartritis (OA).	En conjunto, este estudio sugiere que los tratamientos con PRP y MSC tienen un efecto beneficioso sobre la OA mediante la estimulación de la síntesis de la matriz extracelular, la proliferación de condrocitos y mediante la inhibición de la reacción inflamatoria.
22.	Platelet-rich plasma enhances autograft revascularization and reinnervation in a dog model of anterior cruciate ligament reconstruction (Xie <i>et al.</i> , 2013)	Q2	2	B	36	Investigar la influencia del PRP en la revascularización y la reinervación durante la remodelación del injerto de ligamento cruzado anterior (LCA).	Durante la remodelación del injerto, se observó un cambio dependiente del tiempo en la expresión génica después de la cirugía de reconstrucción del LCA. Además, estos resultados demuestran que el PRP altera la expresión de algunos genes diana en determinados momentos, especialmente durante las primeras etapas de la remodelación del injerto. El plasma rico en plaquetas podría promover la revascularización y la reinervación, lo que podría explicar el efecto potenciador del PRP en la maduración del injerto de LCA

23.	The effect of platelet-rich plasma on patterns of gene expression in a dog model of anterior cruciate ligament reconstruction (Xie <i>et al.</i> , 2013)	Q2	2	B	36	Investigar la influencia del PRP en la síntesis y degradación de la matriz extracelular durante el proceso de remodelación del injerto de ligamento cruzado anterior (LCA).	Se observó cambio dependiente del tiempo en la expresión génica después de la cirugía de reconstrucción del LCA. Además, nuestros resultados demuestran que el PRP altera la expresión de algunos genes diana en ciertos momentos, especialmente durante las primeras etapas de la remodelación del injerto, lo que podría explicar el efecto potenciador del PRP en el proceso de maduración del injerto de LCA.
24.	The effects of platelet-rich plasma on bone marrow stromal cell transplants for tendon healing <i>in vitro</i> (Morizaki <i>et al.</i> , 2010)	Q2	2	A	12	Este estudio investigó el efecto del PRP y la interposición sembrada de células estromales derivadas de la médula ósea (BMSC) en un modelo de reparación de tendón canino <i>in vitro</i> .	PRP mejoró el efecto de la interposición de gel de colágeno sembrado con BMSC en este modelo <i>in vitro</i> .
25.	Bone Regeneration of Canine Peri-implant Defects Using Cell Sheets of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Fibrin Membranes (Ding <i>et al.</i> , 2019)	Q2	2	B	9	El objetivo del presente estudio fue diseñar tejido óseo mediante el uso de láminas de células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) y FRP para mejorar la formación de hueso nuevo y la osteointegración alrededor de los implantes dentales.	Estos resultados sugieren que las láminas de ASC combinadas con FRP autólogo podrían ser una estrategia prometedora de ingeniería de tejidos para la formación de hueso en la implantación inmediata.
26.	Effect of Platelet-Rich Plasma and Latissimus Dorsi Muscle Flap on Osteogenesis and Vascularization of Tissue-Engineered Bone in Dogs (Li <i>et al.</i> , 2009)	Q2	2	B	24	El presente estudio evaluó los efectos del PRP y el colgajo del músculo dorsal ancho sobre la osteogénesis y la vascularización del hueso obtenido por ingeniería tisular.	El PRP y los vasos sanguíneos en el músculo dorsal ancho podrían promover de manera cooperativa la osteogénesis y la vascularización en el hueso de ingeniería tisular.
27.	Effect of autologous platelet-rich plasma application on cutaneous wound healing in dogs (Jee <i>et al.</i> , 2016)	Q2	2	B	3	Identificar la eficacia del PRP y la eficacia de la inyección intralesional como método de aplicación en heridas cutáneas agudas en perros.	En general, la aplicación de PRP mostró efectos beneficiosos en la cicatrización de heridas, y la inyección intralesional fue útil para la aplicación de PRP y podría ser una buena opción terapéutica para el tratamiento de heridas en perros.
28.	Enhancement of abdominal wall defect repair using allogenic platelet-rich plasma with commercial polyester/cotton fabric (Damour) in a canine model (Abouelnasr <i>et al.</i> , 2017)	Q2	2	A	24	El objetivo de este estudio fue evaluar el uso de tejido comercial de poliéster/algodón (Damour) como una nueva malla compuesta para la reparación de dolor abdominal inducido experimentalmente.	En conclusión, encontramos que la adición de PRP alogénico a la malla Damour mejoró la formación de neovasos y aumentó la deposición e incorporación de tejido, con la consiguiente reducción de la tasa de recurrencia y la adhesión peritoneal.

					defectos de la pared en modelos caninos e investigar el posible papel del PRP para mejorar dicha reparación y reducir las complicaciones asociadas.		
29.	Effect of locally injected autologous platelet-rich plasma on second intention wound healing of acute full-thickness skin defects in dogs (Karayannopoulou <i>et al.</i> , 2015)	Q2	2	A	6	El propósito de este estudio experimental fue evaluar el efecto del PRP autólogo inyectado localmente en la cicatrización por segunda intención de defectos cutáneos agudos de espesor completo en perros.	El PRP autólogo inyectado localmente no acelera el proceso de curación, pero aumenta la perfusión tisular y puede promover la formación de haces de colágeno organizados en defectos cutáneos agudos de espesor completo en perros.
30.	Effects of autologous platelet rich plasma gel and calcium phosphate biomaterials on bone healing in an ulnar osteotomy model in dogs (Rabillard <i>et al.</i> , 2009)	Q2	2	B	6	El objetivo del estudio fue evaluar las propiedades de cicatrización ósea de un gel de plasma rico en plaquetas (PRP) osteopromotor en combinación con gránulos cerámicos de fosfato de calcio (CaP) osteoconductores en un defecto de tamaño crítico de huesos largos en perros.	En nuestro modelo, que exhibió una osteoconducción muy limitada, ni los gránulos de CaP solos ni en asociación con PRP fueron suficientes para estimular la cicatrización ósea. En este modelo canino que emplea un espacio cubital de tamaño crítico, la combinación de gránulos de CaP y PRP no promovió de manera efectiva la regeneración ósea.
31.	Locally injected autologous platelet-rich plasma enhanced tissue perfusion and improved survival of long subdermal plexus skin flaps in dogs (Karayannopoulou <i>et al.</i> , 2014)	Q2	2	A	6	El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del PRP autólogo inyectado localmente sobre la supervivencia de los colgajos de piel del plexo subdérmico largos (proporción 5:1 de largo a ancho) en perros.	El uso de PRP autólogo inyectado localmente aumenta la perfusión tisular y mejora la supervivencia de los colgajos cutáneos largos del plexo subdérmico en perros.
32.	Application of custom-made bioresorbable raw particulate hydroxyapatite/ poly-L-lactide mesh tray with particulate cellular bone and marrow and platelet-rich plasma for a mandibular defect: Evaluation of tray fit and bone quality in a dog model (Matsuo <i>et al.</i> , 2012)	Q1	3a	B	14	El propósito de este estudio fue evaluar el ajuste de la cubeta y la calidad ósea de la reconstrucción mandibular de hueso esponjoso usando médula ósea con PRP, y compuestos bioabsorbibles hechos a medida hecho de partículas crudas de hidroxiapatita/poli-L-lactida (HA/PLLA) en un modelo de perro.	En conclusión, la cubeta de HA/PLLA hecha a medida se adaptó con facilidad y precisión a la mandíbula y logró una calidad ósea suficiente a los 12 meses.
33.	Effect of platelet-rich plasma (PRP) concentration on the viability and proliferation of	Q2	3a	B	10	Este estudio examinó la influencia de las concentraciones de PRP en la viabilidad y proliferación de células óseas alveolares <i>in vitro</i> .	Estos resultados <i>in vitro</i> respaldan la opinión de que las variaciones en las concentraciones de PRP podrían

alveolar bone cells: an <i>in vitro</i> study (Choi <i>et al.</i> , 2005)						influir en la formación de hueso dentro de los injertos óseos tratados con PRP.
<b>34.</b> Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: A pilot study in a canine model (Shi <i>et al.</i> , 2007)	Q2	3a	B	5	Evaluar la combinación de sulfato de calcio de grado quirúrgico (SGCS) y plasma rico en plaquetas (PRP) para la preservación de la cresta alveolar antes de la colocación del implante	El injerto de SGCS/PRP en alvéolos de extracción frescos redujo la reabsorción de la cresta alveolar y promovió la formación de hueso en este modelo canino. La adición de PRP a SGCS resultó en la mejora de la regeneración ósea en la fase temprana de curación.
<b>35.</b> Translational Research for Injectable Tissue-Engineered Bone Regeneration Using Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma: From Basic Research to Clinical Case Study (Yamada <i>et al.</i> , 2004)	Q2	2	B	5	Se investigó la regeneración ósea mediante ingeniería tisular utilizando células madre mesenquimales (MSC) y plasma rico en plaquetas PRP en un modelo de mandíbula de perro.	Estos hallazgos indican que el uso de una mezcla de dMSC/PRP proporcionará buenos resultados en el tratamiento con implantes en comparación con los logrados con PCBM autógeno.
<b>36.</b> Effects of Platelet-Rich Plasma and Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Meniscal Repair in the White-White Zone of the Meniscus (Xiao <i>et al.</i> , 2021)	Q2	3a	A	24	Investigar el papel del PRP en la reparación de la lesión de la zona blanca-blanca del menisco a través de la promoción de la proliferación de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea canina (BMSC).	La aplicación de PRP solo o en combinación con BMSC podría promover la tasa de curación clínica de la lesión de la zona blanca-blanca del menisco.
<b>37.</b> Effects of Platelet-Rich Plasma on the Healing of Autologous Bone Grafted Mandibular Defects in Dogs (Gerard <i>et al.</i> , 2006)	Q2	3a	B	13	Este estudio se llevó a cabo para describir tanto radiográficamente como con el análisis histomorfométrico el efecto que tiene el PRP en los injertos óseos autólogos inmediatos en un modelo de perro.	El PRP pareció mejorar la cicatrización temprana del injerto autólogo. Sin embargo, después de 2 meses este efecto ya no es significativo. La curación mejorada temprana se produjo al aumentar la cantidad de hueso injertado no viable que se eliminó y al aumentar la cantidad de hueso nuevo que se formó. El PRP no cambió la velocidad a la que se formó hueso nuevo y no se observó un aumento en la densidad trabecular en estos injertos
<b>38.</b> Protective effects of platelet-rich plasma against lidocaine cytotoxicity on canine articular chondrocytes (Bianchini <i>et al.</i> , 2018)	Q2	3a	B	5	El objetivo de este estudio es evaluar los posibles efectos protectores del PRP contra la citotoxicidad de la lidocaína (LD) en condrocitos articulares caninos.	Los pretratamientos y/o la administración simultánea de PRP redujeron la citotoxicidad inducida por LD en condrocitos caninos. Se requieren más estudios <i>in vivo</i> para determinar si el PRP se puede usar como un

						tratamiento protector seguro para perros que reciben inyecciones intraarticulares de LD.
39. Evaluation of the Pro-, Anti-Inflammatory, and Anabolic Effects of Autologous Platelet-Rich Gel Supernatants in an <i>in vitro</i> Coculture System of Canine Osteoarthritis (Gallego <i>et al.</i> , 2022)	Q1	3a	B	6	Evaluar los efectos antiinflamatorios y anabólicos de dos hemocomponentes autólogos PRP y PPP en un sistema <i>in vitro</i> de animales caninos con osteoartritis.	Tanto PRP como PRP en ambas concentraciones mostraron un efecto biológico limitado sobre los explantes de cartílago y membrana sinovial en cocultivo con LPS.
40. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma on bone regeneration for osseointegration of dental implants: Preliminary study in canine three-wall intrabony defects (Yun <i>et al.</i> , 2014)	Q2	2	B	4	El propósito de este estudio fue determinar la capacidad de formación ósea de las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea humana (BMMSC) y el plasma rico en plaquetas (PRP) cuando se aplican por separado o juntos al defecto intraóseo alrededor de los implantes dentales con una hidroxiapatita porosa.	Los hallazgos de este estudio preliminar sugieren que las BMMSC y el PRP combinados con una estructura de hidroxiapatita pueden proporcionar efectos terapéuticos adicionales sobre la regeneración ósea y mejorar la osteointegración en los defectos óseos alrededor de los implantes dentales.
41. Assessment of a Single Intra-Articular Stifle Injection of Pure Platelet Rich Plasma on Symmetry Indices in Dogs with Unilateral or Bilateral Stifle Osteoarthritis from Long-Term Medically Managed Cranial Cruciate Ligament Disease (Venator <i>et al.</i> , 2020)	Q1	2	B	12	Evaluación del plasma rico en plaquetas autólogo canino producido con un kit comercial de centrifugación y recuperación de plaquetas	Una sola inyección de PRP mejoró la cinética durante un mínimo de 4 semanas y algunos datos sugieren un efecto de hasta 12 semanas. Por lo tanto, el PRP podría ser una opción terapéutica viable para la inestabilidad y la inflamación asociadas con la osteoartritis crónica debida a la enfermedad del ligamento cruzado craneal en el paciente no quirúrgico
42. Assessment of the Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Traumatic Canine Fractures (López <i>et al.</i> , 2019)	Q1	1	B	64	El objetivo de este estudio clínico prospectivo fue evaluar la eficacia del PRP en el tratamiento de fracturas óseas naturales en perros.	La inyección de PRP en fracturas óseas agudas acelera la curación ósea.

## ANEXO 2

Tabla de clasificación de los 12 artículos seleccionados referentes a FRP, con sus objetivos y conclusiones.

TITULO, AUTOR Y AÑO DEL ARTICULO	Q	GDE	NE	N	OBJETIVO	CONCLUSIÓN
1. Radiographic, Histologic, and Biomechanical Evaluation of Combined Application of Platelet-rich Fibrin with Blood Clot in Regenerative Endodontics (Zhou <i>et al</i> 2017)	Q1	1	A	3	Evaluar el uso concurrente de FRP con un coágulo de sangre en el tratamiento de endodoncia en relación con la cicatrización periapical, el desarrollo radicular y el refuerzo estructural del diente.	Ya sea una combinación de FRP con el coágulo de sangre, podría mejorar la cicatrización periapical, inducir el desarrollo radicular y reforzar la estructura dental.
2. Canine articular cartilage regeneration using mesenchymal stem cells seeded on platelet rich fibrin (Kazemi <i>et al.</i> , 2017)	Q1	1	B	12	Investigar el efecto de las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea combinadas con FRP en la reparación de defectos osteocondrales y la regeneración del cartílago articular en un modelo canino.	El uso de cultivo autólogo de células madre mesenquimales derivadas de médula ósea expandida en FRP es un método novedoso para la regeneración del cartílago articular. Se postula que la FRP crea un entorno adecuado para la proliferación y diferenciación de las células madre mediante la liberación de factores de crecimiento endógenos que dan como resultado la creación de un tejido reparador de tipo hialino.
3. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation (Zhao <i>et al.</i> , 2013)	Q1	2	A	6	El objetivo de este estudio fue construir un método de trasplante celular que consiste en fragmentos de láminas celulares de células madre del ligamento periodontal (PDLSC) y FRP para mejorar la cicatrización periodontal en la reimplantación de dientes avulsionados.	Estos resultados generales sugieren que la construcción PDLSCs/PRF puede ser una herramienta útil para la cirugía alveolar que tiene el potencial de mejorar los resultados clínicos en futuros reimplantes de dientes avulsionados.

4.	Enhancement of the Repair of Dog Alveolar Cleft by an Autologous Iliac Bone, Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell, and Platelet-Rich Fibrin Mixture (Yuanzheng <i>et al.</i> , 2015)	Q1	2	B	20	El objetivo de los autores fue investigar los efectos de un hueso ilíaco autólogo, células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea y una mezcla de FRP en la reparación de la hendidura alveolar del perro.	Tanto las células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea como FRP son capaces de mejorar la reparación de la hendidura alveolar del perro, y la mezcla de ellas es más potente que cada uno de ellos usado individualmente para mejorar la regeneración de hueso nuevo.
5.	Effects of Platelet-Poor Plasma, Platelet-Rich Plasma, and Platelet-Rich Fibrin on Healing of Extraction Sockets with Buccal Dehiscence in Dogs (Hatakeyama <i>et al.</i> , 2014)	Q2	2	B	12	Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos PPP, el PRP y la FRP en la cicatrización en un modelo de aumento de la cresta de la cavidad canina con dehiscencia de la pared bucal.	La maduración ósea en los grupos FRP y PRP progresó más que en los grupos PPP y control.. Los factores de crecimiento liberados por las plaquetas en PRP indicaron concentraciones más altas que en FRP. Según los hallazgos, el grupo FRP mostró una red de fibras de fibrina más condensada y dispuesta. Este estudio demostró que el PRP y FRP son un material efectivo para la preservación de alvéolos con dehiscencia bucal.
6.	Effects of Autologous Platelet-Rich Fibrin in Post-Extraction Alveolar Sockets: A Randomized, Controlled Split-Mouth Trial in Dogs with Spontaneous Periodontal Disease (Tambella <i>et al.</i> , 2020)	Q1	2	B	12	Comparar la cicatrización de la cavidad alveolar posterior a la extracción con y sin aplicación tópica de FRP en la enfermedad de periodontal canina espontánea.	Estos hallazgos sugieren que la FRP podría estimular el proceso natural de curación de tejidos y la regeneración de los sitios posteriores a la extracción dental en perros con enfermedad periodontal espontánea.
7.	Evaluation of the regenerative potential of dentin conditioning and naturally derived scaffold for necrotic immature permanent teeth in a dog model (El Halaby <i>et al.</i> , 2020)	Q2	2	A	9	Evaluar el resultado de la exposición parcial de la matriz de dentina al EDTA y la aplicación de andamiaje de FRP en la regeneración de dientes permanentes inmaduros necróticos en un modelo de perro.	PRF tiene un mejor potencial regenerativo que el coágulo de sangre durante el tratamiento de dientes permanentes inmaduros con pulpa necrótica. La inclusión de una solución de EDTA al 17 % como irrigación final mejora el potencial regenerativo tanto del FRP como del coágulo de sangre.

8.	Bone Regeneration of Canine Peri-implant Defects Using Cell Sheets of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Fibrin Membranes (Ding <i>et al.</i> , 2019)	Q2	2	B	9	El objetivo del presente estudio fue diseñar tejido óseo mediante el uso de láminas de células madre derivadas de tejido adiposo (ASC) y FRP para mejorar la formación de hueso nuevo y la osteointegración alrededor de los implantes dentales.	Estos resultados sugieren que las láminas de ASC combinadas con FRP autólogo podrían ser una estrategia prometedora de ingeniería de tejidos para la formación de hueso en la implantación inmediata.
9.	Preliminary Evaluation of Platelet Rich Fibrin-Mediated Tissue Repair in Immature Canine Pulpless Teeth (Wang <i>et al.</i> , 2016)	Q2	3a	A	2	Evaluar el uso de FRP en la terapia regenerativa de dientes permanentes caninos inmaduros.	Nuestro estudio demostró la viabilidad de utilizar la terapia regenerativa mediada por PRF en dientes inmaduros sin pulpa para mejorar la reparación tisular.
10.	Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) has an impact on the initial healing of gingival regeneration after tooth extraction (Liu <i>et al.</i> , 2022)	Q2	3a	A	6	En este estudio, investigamos los efectos del PRF avanzado (A-PRF) en la regeneración gingival en etapa temprana después de la extracción del diente.	A-PRF tuvo un impacto positivo en la angiogénesis en la encía. Por tanto, A-PRF puede ser beneficioso para la regeneración del tejido gingival.
11.	Effect of Autologous Platelet Rich Fibrin on the Healing of Experimental Articular Cartilage Defects of the Knee in an Animal Model (Kazemi <i>et al.</i> , 2014)	Q2	1	B	12	Se evaluó en un modelo animal el efecto de la fibrina rica en plaquetas (PRF) autóloga, un producto plaquetario de segunda generación, sobre la curación de lesiones experimentales del cartílago articular.	Este estudio indicó que el uso de PRP como fuente autóloga de factores de crecimiento, lleva a una mejora en reparación del cartílago articular.
12.	The Combination Use of Platelet-Rich Fibrin and Treated Dentin Matrix for	Q2	2	A	8	Evaluar si las células madre endógenas pueden detectar señales biológicas de la membrana PRF y matriz de dentina tratada (TDM) y contribuir a la regeneración de la	PRF autólogo y TDM alogénico en un alvéolo de extracción de un diente, logró una regeneración radicular exitosa 3 meses después de la cirugía, caracterizada por la regeneración del cemento y los

Tooth Root Regeneration by Cell Homing (Ji <i>et al.</i> , 2015)					raíz del diente, incluidos los tejidos periodontales blandos y duros.	tejidos similares al ligamento periodontal lo que indica una restauración funcional.
------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------

### ANEXO 3

Preparación de PRP para las patologías que solo contaban con 1 solo artículo seleccionado.

Artículo	Patología	Sangre	Anticoagulante	Centrifugación	Activador	Aplicación
1. Histologic Comparison between Platelet-rich Plasma and Blood Clot in Regenerative Endodontic Treatment: An animal study. (Zhang <i>et al.</i> , 2014)	Endodoncia	6 mL	EDTA	-100 g x 15 min.  -3.000 rpm x 30 min.	Sin	En el grupo tratado con PRP, se inyectó el CP autólogo en cada conducto radicular.
2. Effect of platelet-rich and platelet-poor plasma on peri-implant innervation in dog mandibles (Song <i>et al.</i> , 2019)	Regeneración del nervio mielinizado en la región ósea periimplantaria.	5 mL	Citrato de sodio	-700 g x 8 min.  -1.600 g x 8 min.	Sin	Cada implante en los grupos de prueba se sumergió en solución de PRP antes de ser insertados en el alveolo
3. Enhanced Histologic Repair in a Central Wound in the Anterior Cruciate Ligament with a Collagen-Platelet-Rich Plasma Scaffold (Murray <i>et al.</i> , 2006)	Curación de ligamento intraarticular	-	Citrato de sodio	-100 g x 20 min.	Solución de colágeno Tipo I	La mezcla se mantuvo en hielo hasta su uso. Se colocó la mezcla de colágeno Tipo I con PRP en la herida y se colocó sobre el ligamento
4. The effects of platelet-rich plasma on bone marrow stromal cell transplants for tendon healing <i>in vitro</i> (Morizaki <i>et al.</i> , 2010)	Reparación de tendón	55 mL	Citrato fosfato de dextrosa	- 1.500 rpm x 5 min.	Trombina bovina + Cloruro de calcio	Se interpuso un parche de gel de colágeno en el sitio de reparación del tendón antes de la sutura. Luego se aplicó de 3 formas: un parche con PRP; o un parche con células madre; o un parche con PRP y células madre.

<p>5. Periodontal Tissue Engineering After Tooth Replantation (da Silva <i>et al.</i>, 2011)</p>	<p>Reimplantación de diente avulsionado</p>	<p>10 - 50 mL</p>	<p>Citrato fosfato de dextrosa</p>	<p>-</p>	<p>Cloruro de calcio + Trombina bovina</p>	<p>30 min. post extracción, se reimplantaron los dientes con el PRP activado.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------	-------------------	------------------------------------	----------	--------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

6.	Enhancement of abdominal wall defect repair using allogenic platelet-rich plasma with commercial polyester/cotton fabric (Damour) in a canine model (Abouelnasr <i>et al.</i> , 2017)	Reparación de defecto en pared abdominal	40 mL	Citrato de sodio	-300 g x 10 min. -650 g x 15 min.	Trombina bovina + Cloruro de calcio	Se preparó una pieza esterilizada de tela comercial de malla poliéster /algodón. Se empaparon durante 10 min en PRP activado, y el resto del PRP se añadió a la superficie de la malla después de la fijación de la sutura.
7.	Locally injected autologous platelet-rich plasma enhanced tissue perfusion and improved survival of long subdermal plexus skin flaps in dogs (Karayannopoulou <i>et al.</i> , 2014)	Aumento sobrevida de colgajo cutáneo del plexo subdérmico	53 mL	Citrato fosfato de dextrosa	-Separador de plaquetas comercial	Sin	Se inyectaron uniformemente 2,5 mL de PRP autólogo fresco entre las suturas debajo del colgajo, mientras que el otro lado no se trató
8.	Protective effects of platelet-rich plasma against lidocaine cytotoxicity on canine articular chondrocytes (Bianchini <i>et al.</i> , 2018)	Aplacar citotoxicidad de la lidocaína	-	Citrato fosfato de dextrosa	-200 g x 20 min. -1800 g x 10 min.	Sin	Se expusieron condrocitos caninos articulares a Lidocaína al 1 % o al 1,8 % con PRP durante 30 min.
9.	Effects of Platelet-Rich Plasma and Bone Marrow	Curación de meniscos	40 mL	-	-200 g x 10 min.	Cloruro de calcio +	Se colocaron 2 mL de gel PRP en el espacio del defecto del menisco

Mesenchymal Stem Cells on Meniscal Repair in the White- White Zone of the Meniscus (Xiao <i>et al.</i> , 2021)				-200 g x 10 min.	Trombina bovina	
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	------------------	--------------------	--

## ANEXO 4

Preparación de FRP para las patologías que solo contaban con 1 solo artículo seleccionado.

Artículo	Patología	Sangre	Centrifugación	Aplicación
1. The combined use of cell sheet fragments of periodontal ligament stem cells and platelet-rich fibrin granules for avulsed tooth reimplantation (Zhao <i>et al.</i> , 2013)	Reimplantación de diente avulsionado	10 mL	400 g x 10 min.	Se comprimió el coágulo de fibrina con una gasa estéril. Luego se cortó en octavos. Células madre del ligamento periodontal del diente avulsionado se cultivaron con la FRP. 2 horas después de la extracción dentaria se reimplantaron los dientes con el uso combinado de la construcción de células madre/FRP, los fragmentos de la lámina celular o FRP sola.
2. <i>In Vitro</i> Assessment of Lyophilized Advanced Platelet-Rich Fibrin from Dogs in Promotion of Growth Factor Release and Wound Healing (Warin <i>et al.</i> , 2022)	Cicatrización de heridas	10 mL	100 g x 14 min.	Se recolectó el coagulo de fibrina y se congeló a -80 °C durante 30 min y se liofilizó a -51 °C durante 24 h usando un liofilizado. Posteriormente, se transfirieron A-PRF fresco y A-PRF liofilizado a placas de cultivo celular y se procesaron para la investigación de la liberación de factores de crecimiento y la actividad biológica sobre la proliferación y migración de fibroblastos.