



CINÉTICA DE LA LIBERACIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETAS (PDGF-BB) DERIVADO DEL PLASMA RICO EN PLAQUETAS DE CORDÓN UMBILICAL HUMANO

KINETICS OF THE RELEASE OF PLATELET-DERIVED GROWTH FACTOR (PDGF-BB) DERIVED FROM HUMAN UMBILICAL CORD PLATELET-RICH PLASMA.

Pedro Aro ^{1,2,4,a}, Ana Peralta ^{2,b}, Andrea Rodriguez ^{2,b}, Christian Lezama ^{2,c}, Carmen Palomino ^{2,c},
William Bocangel ^{3,d}, Rodrigo Paredes ^{4,a}, José Aguilar ^{5,e}

RESUMEN

Introducción: El uso de sangre de cordón umbilical (CU) tiene muchas ventajas en la medicina regenerativa. El plasma rico en plaquetas (PRP) es una fuente de factores de crecimiento en donde su dinámica en el tiempo ha sido evaluada en sangre periférica, sin embargo, su evaluación en sangre de CU no ha sido estudiada. **Objetivo:** Evaluar la cinética de la liberación del PDGF-BB del PRP obtenido de sangre de CU. **Métodos:** estudio experimental in vitro. Se recolectaron muestras de sangre de CU de 6 partos a término de gestantes que tenían entre 18 y 36 años sanos que acudieron al Hospital Cayetano Heredia en Lima-Perú. Las muestras obtenidas se centrifugaron a 900 g durante 10 minutos para preparar el PRP. Su activación se realizó con gluconato de calcio (GLu.Ca) al 10% y se dividió en 4 alícuotas: (i) sin activador. (ii) 1 hora. (iii) 24 horas. (iv) 48 horas. La cuantificación del PDGF-BB fue evaluada mediante el método de ELISA. **Resultados:** La media (desviación estandar) de la concentración de PDGF-BB medido a la hora, 24 horas y 48 horas fue 6127.9 ± 101.6 pg/mL, 6197.5 ± 34 pg/mL y 6176.8 ± 63.3 pg/mL respectivamente. La cinética del PDGF-BB liberado por el PRP mostró valores constantes durante las 48 horas. **Conclusiones:** La liberación de PDGF-BB del PRP obtenido de sangre de CU se indujo rápidamente y se mantuvo constante y de forma mantenida durante las primeras 48 horas luego de su activación.

Palabras claves: Plasma rico en plaquetas, Factor de crecimiento derivado de plaquetas, cinética, sangre de cordón umbilical. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: The use of cord blood (UC) has many advantages in regenerative medicine. Platelet-rich plasma (PRP) is a source of growth factors where its dynamics over time has been evaluated in peripheral blood, however, its evaluation in UC blood has not been studied. **Objective:** to evaluate the kinetics of PDGF-BB release from PRP obtained from UC blood. **Methods:** in vitro experimental study. UC blood samples were collected from 6 term deliveries of healthy pregnant women between 18 and 36 years of age who attended the Cayetano Heredia Hospital in Lima-Peru. The samples obtained were centrifuged at 900 g for 10 minutes to prepare the PRP. Activation was performed with 10% calcium gluconate (GLu.Ca) and divided into 4 aliquots: (i) without activator; (ii) 1 hour; (iii) 24 hours; (iv) 48 hours. PDGF-BB quantification was evaluated by ELISA method. **Results:** The mean (standard deviation) of PDGF-BB concentration measured at 1 hour, 24 hours and 48 hours were 6127.9 ± 101.6 pg/mL, 6197.5 ± 34 pg/mL y 6176.8 ± 63.3 pg/mL respectively. The kinetics of PDGF-BB released by PRP showed constant values during the 48 hours. **Conclusions:** PDGF-BB release from PRP obtained from UC blood was rapidly induced and remained constant and sustained during the first 48 hours after activation.

Keywords: Platelet-rich plasma, platelet-derived growth factor, kinetics, umbilical cord blood. (Source: MESH-NLM)

¹ Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia.

³ Universidad Científica del Sur.

⁴ Internal Medicine Unit, Mount Sinai Beth Israel Hospital.

⁵ Laboratorios de Inmunología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

^a Médico Cirujano.

^b Químico Farmacéutico.

^c Tecnólogo Médico.

^d Estudiante.

^e Médico Reumatólogo.

Citar como: Aro P, Peralta A, Rodriguez A, Lezama C, Palomino C, Bocangel W, Paredes R, Aguilar J. Cinética de la liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-BB) derivado del plasma rico en plaquetas de cordón umbilical humano Rev Fac Med Hum. 2024;24(3):19-26.

[doi.10.25176/RFMH.v24i3.6703](https://doi.org/10.25176/RFMH.v24i3.6703)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

Las plaquetas son componentes sanguíneos que juegan un rol importante en la regeneración celular lo que lleva a cabo a través de la liberación de factores de crecimiento (FC), citoquinas y respuesta inflamatoria^(1,2). Los principales FC liberados por los gránulos alfa de las plaquetas son el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), responsables de la quimiotaxis celular y angiogénesis y producción de matriz extracelular^(3,4). El factor de crecimiento epidérmico (EGF, proliferación de fibroblastos) y el Factor decrecimiento vasculo endotelial (VEGF, angiogénesis) son otros factores liberados por las plaquetas que en su conjunto van a cumplir una función importante en la hemostasia, proliferación y remodelación de las diferentes fases de la cicatrización de heridas⁽⁵⁾.

La terapia con plasma rico en plaquetas (PRP) debido a su potencial de proporcionar una gran cantidad de FC, ha ganado popularidad en la medicina regenerativa⁽⁶⁾. El PRP es un tipo un componente sanguíneo de sangre autóloga que contiene una alta cantidad de plaquetas y habitualmente es obtenido de sangre periférica⁽⁷⁾; además es utilizado en diferentes campos clínicos como traumatología, oftalmología, odontología, cirugía estética y curación de heridas siendo usado como terapias para mejorar la regeneración de tejidos⁽⁸⁾. A pesar de esto, su uso tiene algunos inconvenientes por ejemplo en la forma de obtención, ya que puede provocar dolor o lesión en nervios o vasos sanguíneos en la zona de punción^(9,10). además en pacientes con enfermedades cuyo sistema inmune está comprometido existe una expresión anormal de factores de crecimiento y podría no cumplir con su función de regeneración⁽¹¹⁾.

El PRP también se puede obtener fácilmente de cordón umbilical (CU), la comparación entre la obtención de sangre periférica y CU van a diferir tanto en el tipo como en la cantidad de factores de crecimiento que contienen⁽¹²⁾. Estudios mencionan que el PRP obtenido de CU, tiene ventajas terapéuticas sobre el obtenido de sangre periférica ya que contiene mayor cantidad de FC. Buzzi et al⁽¹³⁾, comparó el contenido de FC de sangre de CU y periférica encontrando niveles más altos de EGF, TGF- β , PDGF y VEGF en muestras de CU, esto es demostrado de la misma forma por Murphy et al³ y Parazzi et al⁽¹⁴⁾, el primero mostró valores más elevados

de PDGF-BB y VEGF ($p < 0.01$) en el PRP de sangre de CU mientras que el segundo reportó concentraciones elevadas de factores angiogénicos (VEGF, hormona de crecimiento, eritropoyetina y resistina) en gel plaquetario preparado de sangre de CU a diferencia de sangre periférica. La concentración de los FC liberados del PRP varían con el tiempo, siendo el estudio de la cinética la que determina la rapidez en llegar a su máxima concentración⁽¹⁵⁾. Roh et al², utilizando PRP de sangre periférica observó que los niveles de factores como el PDGF-BB y VEGF se mantuvieron constantes durante 7 días mencionando que estos hallazgos serían útiles al indicar el tratamiento con PRP en medicina regenerativa. A pesar del uso difundido del PRP con FC para mejorar la cicatrización y la regeneración de tejidos se conoce poco sobre su cinética obtenido de sangre de CU. Este estudio podría dar luces sobre su comportamiento y su posible utilidad terapéutica, por lo que el objetivo de este estudio es evaluar la liberación del PDGF-BB del PRP obtenido de sangre de CU en diferentes momentos tiempo.

MÉTODOS

Diseño y área de estudio

Se realizó un estudio experimental in vitro para evaluar la cinética de la liberación del factor de crecimiento PDGF-BB en el PRP obtenido de sangre de CU de partos a término atendidos en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el mes de mayo del 2023.

Población y muestra

Se recolectaron muestras de sangre de CU de 6 partos a término de gestantes que tenían entre 18 y 36 años sanos y que previamente aceptaron su participación y firmaron un consentimiento informado. Las gestantes con antecedente de trastornos sanguíneos, trastornos metabólicos (diabetes mellitus, obesidad, etc.), hemoglobina < 11 gr/dl, plaquetas $< 150 \times 10^3$ uL, enfermedades autoinmunes, medicación concomitante como antiagregantes plaquetarios, uso de corticoesteroides o antiinflamatorios no esteroideos en los últimos 15 días, proceso inflamatorio o infeccioso por historia clínica fueron excluidos del estudio.

Procedimientos

Obtención de la sangre de cordón umbilical

Se realizó una recolección in útero, en donde una vez que el recién nacido nace y es evaluado; se pinza y se

corta el cordón realizando la recolección. Se recolectaron 7cc de sangre de cordón umbilical en tubos con anticoagulante citrato de sodio 3.2% tras punción con una jeringa en la vena umbilical, este procedimiento duro menos de 5 minutos. Posteriormente las muestras fueron llevados al Servicio de Hemoterapia y banco de Sangre para su proceso, en donde se procedió al conteo de plaquetas basales antes de la centrifugación en el analizador hematológico CELL-DYN Emerald de Abbott.

Preparación y activación del PRP

Las muestras obtenidas fueron centrifugadas a 900 g por 10 minutos. Luego de la centrifugación, se separó la tercera parte inferior del plasma obtenido que

corresponde al PRP y se llevó a un tubo de vidrio estéril para proceder a realizar el conteo de plaquetas post-centrifugación.

Posteriormente se realizó la activación del PRP con gluconato de calcio 10% (Glu.Ca) al 10%, para esto primero se dividió en 4 alícuotas y se rotuló de la siguiente forma (i) sin activador. (ii) 1 hora. (iii) 24 horas. (iv) 48 horas. Se añadió en una proporción de 1/10, 50 uL de Glu.Ca y 450 uL de PRP en las alícuotas (ii), (iii) y (iv). Cada grupo excepto el (i) fue incubado a 37° a 5% CO₂ por 1 hora, 24 horas y 48 horas según corresponda. Luego de cumplido el tiempo fueron almacenados en una congeladora de -40°C para realizar posteriormente la medida del PDGF-BB (figura 1).

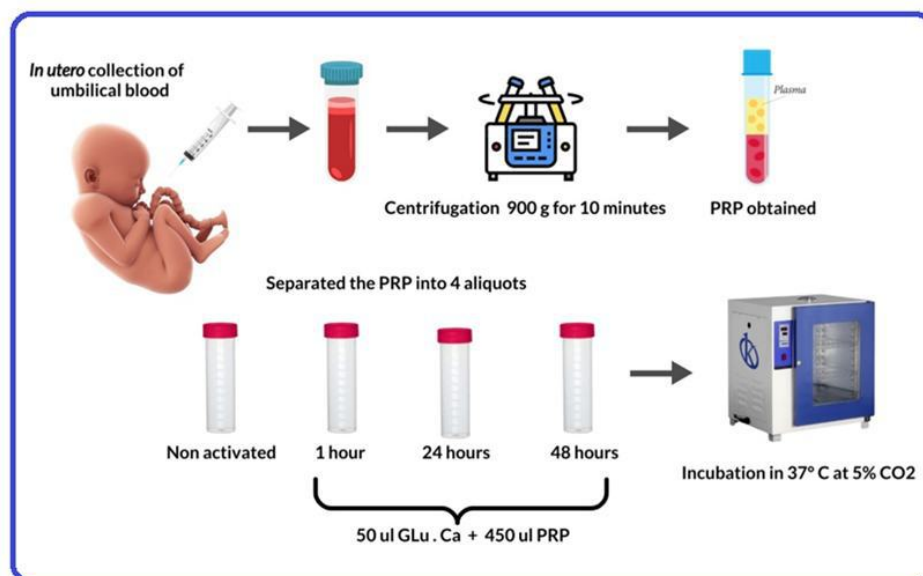


Figura 1. flujo de trabajo para la recolección, procesamiento y distribución del PRP de sangre de cordón umbilical (elaboración propia).

Cuantificación del PDGF-BB

La determinación del PDGF-BB se realizó con el uso del Human PDGF-BB ELISA Kit (Número de producto: RAB0397; Número de Lote:1128JO180) de la marca Sigma Aldrich, el cual utiliza la metodología de ELISA tipo Sandwich. Se realizó la preparación del estándar según especificación del inserto. Luego mediante dilución seriada se obtuvo la curva estándar. Las diluciones de la curva estándar fueron realizadas por duplicado, obteniéndose los valores promedios para cada dilución, previa sustracción del blanco como control, ara la construcción de la curva estándar de los valores leídos en un lector de ELISA BioTek 50TS (Merck)

a una absorbancia de 450 nm (eje x) vs concentración de PDGF-BB (eje y) obteniendo la formula $y = 161.46x - 21.938$ con lo que se calculó los valores de PDGF-BB. El coeficiente de variación (CV) intraensayo fue inferior al 10% e inferior a 12% interensayo. El límite de detección fue de 1 pg/ml. Con un rango de la curva estándar de 0.549-400 pg/ml.

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de las variables utilizando métodos gráficos y numéricos. Para determinar la normalidad se realizó la prueba de Shapito Wilk. Las variables numéricas se presentaron como media \pm

desviación estándar ya que presentaron una distribución normal. Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA versión 17 para Windows (StataCorp LP, College Station, Texas, Estados Unidos). Los gráficos se realizaron en el programa GraphPad Prism Versión 8.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por con Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Constancia E-043-09-23) y el Comité de Ética del Hospital Cayetano Heredia (Constancia N°160-2022). Las gestantes firmaron un consentimiento informado antes de la realización de los procedimientos de este estudio.

RESULTADOS

Se recogieron un total de 6 muestras de sangre de cordón umbilical de gestantes a término las cuales tenían una edad media \pm desviación estándar (SD) de 22.1 ± 3.8 . La concentración media (SD) de plaquetas post-centrifugación fue mayor que antes de centrifugado (617.2 ± 88.9 vs 221.2 ± 42.3).

La liberación de PDGF-BB fue constante y sostenida durante los periodos de tiempo medido a 1 hora, 24 horas y 48 horas (6127.9 ± 101.6 pg/mL, 6197.5 ± 34 pg/mL y 6176.8 ± 63.3 pg/mL respectivamente), además se añadió como control una muestra sin Glu.Ca 10% como se observa en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas, hematológicas y cuantificación del PDGF obtenido en diferentes tiempos de sangre de cordón umbilical.

Características	Media \pm SD
Edad (años)	22.1 ± 3.8
Plaquetas pre-centrifugación (103 uL)	221.2 ± 42.3
Plaquetas post-centrifugación (103 uL)	617.2 ± 88.9
Concentración de PDGF-BB (pg/ml)	
Sin activador	6236.8 ± 40.5
1 hora	6127.9 ± 101.6
24 horas	6197.5 ± 34
48 horas	6176.8 ± 63.3

PDGF-BB: factor de crecimiento derivado plaquetas tipo BB. SD: desviación estándar.

La concentración de PDGF-BB de las muestras medidas en determinados momentos estuvo por encima de los 6000 pg/ml (figura 3). Se observó la dinámica de la liberación del PDGF-BB la cual se indujo rápidamente, pero se mantuvo constante y mantenida durante la primera hora, 24 horas y 48 horas luego de su activación, cabe mencionar que la misma tendencia se

observó en el grupo que no se realizó activación con Glu.Ca . En la figura 3 (A) se observa la variabilidad de la liberación del PDGF-BB por cada muestra mientras que en (B) se observa la variabilidad usando el promedio de la liberación de PDGF-BB luego de 1 hora, 24 horas y 48 horas luego de su activación.

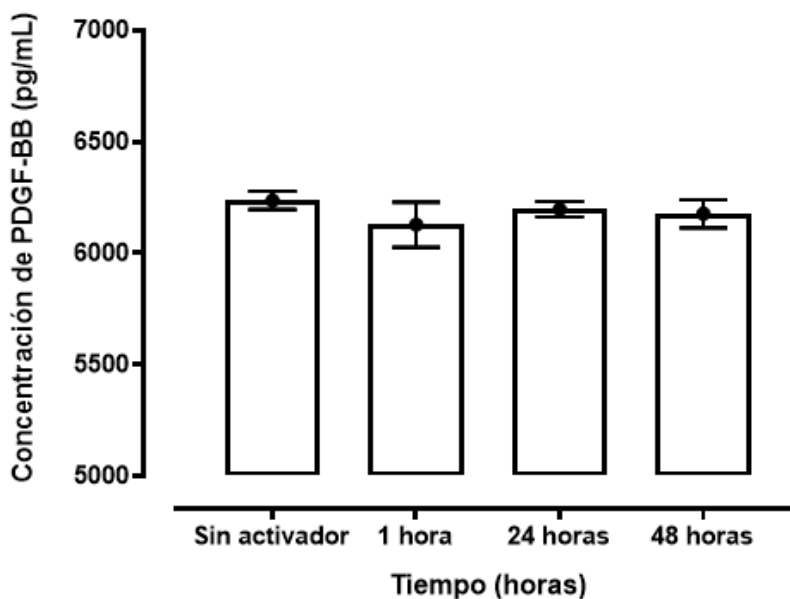


Figura 2. Concentración de PDGF-BB obtenido del PRP de sangre obtenida de CU según la medida en diferentes tiempos (1 hora, 24 horas y 48 horas).

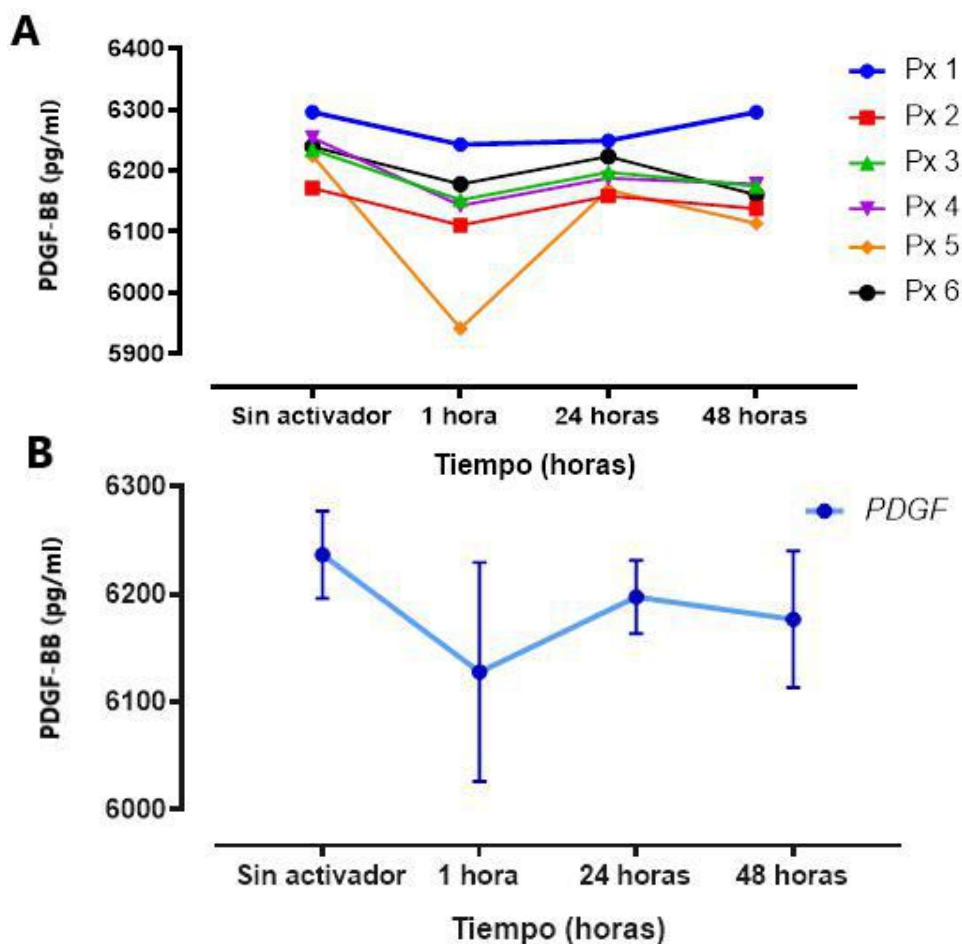


Figura 3. Cinética de la liberación de PDGF-BB del PRP de sangre obtenida de cordón umbilical.

(A) se observa la cinética del PDGF-BB por cada muestra obtenida en determinado tiempo.

(B) se observa la cinética del PDGF-BB con el promedio de cada muestra obtenida en determinado tiempo.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra la primera estimación de la cinética de la liberación del PDGF-BB en el PRP obtenido de sangre de CU, y cómo hallazgo principal se observó que este GF tuvo una concentración mantenida y constante durante las primeras 48 horas luego de su activación, además se observó concentraciones elevadas de PDGF-BB a diferencia de lo mostrado en la literatura con respecto a los rangos obtenidos de sangre periférica^(16,17).

El PRP se utiliza como fuente de factores de crecimiento los cuales juegan un papel muy importante en la regeneración de tejidos⁽¹⁸⁾. Diferentes autores mencionan que la mediana de las concentraciones de PDGF-BB en sangre de sujetos sanos es aproximadamente 4 ng/ml^(19,20), pero las concentraciones de los FC van a ser variables según la forma y método de obtención del PRP. Munawirah et al⁽²¹⁾, realizaron un estudio para cuantificar PDGF-BB en el PRP de sangre periférica usando para su obtención tubos de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y diferentes métodos de centrifugación obteniendo concentraciones medias entre 8330,86 pg/ml y 5206,75 pg/ml; de la misma forma, Amable et al⁽²²⁾, observaron que en el PRP activado con cloruro de calcio (CaCl₂) y obtenido en tubos con citrato 3.2% mostró concentraciones de PDGF-BB de 20.1±10 ng/ml, siendo similar a lo mostrado por Lee et al⁽¹⁶⁾, que obtuvieron una concentración de PDGF-BB obtenido del PRP activado de sangre periférica de 37.15±1.62 ng/ml.

Estas variaciones también pueden ser observadas en las concentraciones de PDGF-BB obtenidas de sangre de CU. Yan et al⁽²³⁾, caracterizaron el PDGF-BB obtenido de lisado plaquetario de sangre de CU obteniendo una media de 7.62±1,29 ng/ml, mientras que en el estudio de Murphy et al⁽³⁾ observaron concentraciones elevadas de más de 100 000 pg/ml para el PDGF-AA/BB obtenido del PRP de sangre periférica y CU activadas con calcio pero valores menores en las que no fueron activadas. Asimismo, Buzzi et al⁽¹³⁾, mostraron valores de PDGF de 3233.2 (3461.7-4274.3) pg/ml siendo su recolección a través de bolsas usadas para donación de sangre, siendo este último con hallazgos similares a nuestro estudio. Las condiciones óptimas para la liberación de FC aún permanecen sin resolver⁽²⁴⁾. La variación mostrada en nuestros resultados comparándolo con los diferentes estudios podría estar basado en muchos

factores como: la edad y el sexo del paciente, el método de obtención, el recuento de plaquetas, el método de preparación y los insumos usados para su activación y medición⁽²⁵⁾.

La mayoría de estudios de la cinética de factores de crecimiento se han realizado en el PRP obtenido de sangre periférica. Nuestros resultados muestran valores constantes y sostenidos de PDGF-BB durante las primeras 48 horas con valores por encima de 5000 pg/ml, los cuales son superiores al estudio realizado por Roh et al⁽²⁾, en donde reportaron valores constantes de PDGF-BB en el PRP de sangre periférica durante los primeros 7 días en donde la activación con Glu.Ca indujo valores más de 1000 pg/ml, esto también fue observado por Mariani et al⁽²⁶⁾, los cuales muestran concentraciones constantes por debajo de 5000 pg/ml de PDGF-AA/BB durante 168 horas.

En contraste, Roffi et al⁽²⁷⁾, muestran valores elevados liberados de PDGF-AA/BB a la hora de 27714.68(18591.5-35850.24) pg/ml y a los 7 días de 31670.63 pg/ml (18617.58-80462.27), esto podría ser debido a la cantidad de sangre que recolectó para la preparación del PRP (150 ml). Los periodos de incubación realizados en este estudio se realizaron en función de los conocimientos actuales sobre el inicio de los procesos angiogénicos y osteogénicos que se producen en el trascurso de los días^(2,28), por lo que nuestros datos al mostrar valores sostenibles del FC podrían ser fundamental para decidir los momentos de aplicación de PRP. Un hallazgo importante en nuestro estudio son las concentraciones observadas de PDGF-BB en el PRP sin estimulación, el cual es casi similar a lo obtenido agregando Glu.Ca al 10%, esto pudo deberse por la manipulación manual, la temperatura y la presión a la que se somete la plaqueta dentro de la aguja, lo cual también podría estimular su liberación⁽²⁹⁾.

El PDGF es un FC el cual se libera de plaquetas durante el proceso de coagulación sanguínea interviniendo en los procesos normales de cicatrización y reparación de tejidos⁽³⁰⁾, presenta 4 isoformas: A, B, C y D⁽³¹⁾. El PDGF-BB es la isoforma más típica y tiene como función la reparación y proliferación celular, estimulando la angiogénesis y la síntesis de colágeno por lo cual juega un rol importante en la cicatrización de los tejidos⁽³²⁾. La Food and Drug Administration (FDA) establece que este FC es seguro y sus formulaciones han sido aprobadas



para curación de úlceras en pie y en regeneración ósea⁽³³⁾. Las inyecciones de PRP que incluyen diferentes FC (incluido el PDGF-BB) ha mostrado beneficios en lesiones osteotendinosas, pero su limitación es que aun no hay control de la cantidad y el momento en que deben ser administrados⁽³¹⁾. Debido a lo mencionado anteriormente, este estudio utilizó específicamente para la valoración de la cinética del PDGF-BB y mostrar la dinámica de su comportamiento a través del tiempo.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, nuestro diseño experimental solo midió las concentraciones de PDGF-BB en 3 momentos de tiempo, existiendo la posibilidad de que sus valores aumenten en próximos días como es mostrado en algunos estudios⁽²⁾. En segundo lugar, el PDGF-BB solo se midió según puntos de tiempo, pero no tuvo en cuenta su agotamiento o descomposición la cual puede deberse a desnaturalización, oxidación o proteólisis, lo cual no se logró evaluar en este estudio⁽³⁴⁾. En tercer lugar, la diferencia observada en nuestros valores de PDGF-BB obtenidos a diferencia de otros reportes puede haber estado influenciado por diferentes factores de activación o el método de centrifugación usado en este estudio influyendo en la cinética. En cuarto lugar, no se ha informado sobre una valoración directa de la cinética del PDGF-BB del PRP obtenido en sangre de CU, por lo que nuestros resultados fueron comparados con estudios basados en PRP obtenido de

sangre periférica.

En quinto lugar, la obtención (tubos con aditivo) y el transporte de las muestras hasta su proceso podría haber influido en el concentrado de plaquetas en términos de estructura, exposición a enzimas de degradación y liberación de FC⁽³⁵⁾. Finalmente debido a la cantidad de muestras obtenidas solo se obtuvo datos descriptivos y no se realizó un análisis estadístico más representativo. Sin embargo, la fortaleza de este estudio es que es el primer estudio que valora la cinética del PDGF-BB utilizando el PRP obtenido de CU y además que estos resultados podrían dar luces para futuras investigaciones en el campo de la medicina regenerativa.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestro estudio muestra que la liberación PDGF-BB del PRP obtenido de sangre de CU se indujo rápidamente y se mantuvo constante y de forma sostenida durante las primeras 48 horas luego de su activación, además se observó concentraciones por encima del rango normal reportado en la literatura. La sangre de CU podría ser una alternativa para la obtención de PRP pudiendo ser de utilidad para su uso en medicina regenerativa ya que tiene propiedades únicas que podrían usarse de manera terapéutica para diversas afecciones oculares, también como adyuvante para ayudar a la cicatrización de heridas cutáneas y procesos de regeneración articular.

Contribuciones de autoría: PA, AP y AN participaron en la conceptualización, investigación, metodología y estadística, recursos, redacción y aprobación de versión final. CL participó en la conceptualización, metodología y estadística y aprobación de versión final. CP y WB participaron en la investigación y obtención de recursos. RP y JA participaron en la revisión crítica del artículo y aprobación de versión final.

Financiamiento: El estudio fue financiado por los autores.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 15 de Febrero, 2024.

Aprobado: 20 de Mayo, 2024.

Correspondencia: Pedro Aro.

Dirección: Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima, Perú.

Teléfono: (01) 319-0000 - 980815956.

Correo electrónico: pedro.aro.g@upch.pe



REFERENCIAS

1. Hashemi SS, Mahmoodi M, Rafati AR, Manafi F, Mehrabani D. The Role of Human Adult Peripheral and Umbilical Cord Blood Platelet-Rich Plasma on Proliferation and Migration of Human Skin Fibroblasts. *World J Plast Surg.* 2017 May;6(2):198-205. PMID: 28713711; PMCID: PMC5506355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5506355/>
2. Roh YH, Kim W, Park KU, Oh JH. Cytokine-release kinetics of platelet-rich plasma according to various activation protocols. *Bone Joint Res.* 2016;5(2):37-45. doi:10.1302/2046-3758.52.2000540
3. Murphy MB, Blashki D, Buchanan RM, Yazdi IK, Ferrari M, Simmons PJ, et al. Adult and umbilical cord blood-derived platelet-rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo-preservation. *Biomaterials.* 2012; 33(21): 5308–5316. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.04.007.
4. Casati L, Celotti F, Negri-Cesi P, Sacchi MC, Castano P, Colciago A. Platelet derived growth factor (PDGF) contained in Platelet Rich Plasma (PRP) stimulates migration of osteoblasts by reorganizing actin cytoskeleton. *Cell Adh Migr.* 2014;8(6):595-602. doi: 10.4161/19336918.2014.972785.
5. Wu PI, Diaz R, Borg-Stein J. Platelet-Rich Plasma. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America.* 2016;27(4):825-53. doi: 10.1016/j.pmr.2016.06.002.
6. Charouset C, Zaoui A, Bellaiche L, Bouyer B. Are multiple platelet-rich plasma injections useful for treatment of chronic patellar tendinopathy in athletes? a prospective study. *Am J Sports Med.* 2014;42:906-911. doi: 10.1177/0363546513519964.
7. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189–97. doi: 10.4103/0974-2077.150734.
8. Khurshid Z, Asiri FY, Najeeb S, Ratnayake J. The Impact of Autologous Platelet Concentrates on the Periapical Tissues and Root Development of Replanted Teeth: A Systematic Review. *Materials.* 2022; 15(8):2776. doi:10.3390/ma15082776.
9. Ramaswamy Reddy SH, Reddy R, Babu NC, Ashok GN. Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2018;22(3):367-374. doi:10.4103/jomfp.JOMFP_93_18.
10. Lyras DN, Kazakos K, Agogiannis G, Verettes D, Kokka A, Kiziridis G, et al. Experimental study of tendon healing early phase: Is IGF-1 expression influenced by platelet rich plasma gel?. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96:381–7. doi: 10.1016/j.otsr.2010.03.010.
11. Shi GJ, Shi GR, Zhou JY, Zhang WJ, Gao CY, Jiang YP, et al. Involvement of growth factors in diabetes mellitus and its complications: A general review. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:510-527. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.105.
12. Romanov YA, Vtorushina VV, Dugina TN, Romanov AY, Petrova NV. Human Umbilical Cord Blood Serum/Plasma: Cytokine Profile and Prospective Application in Regenerative Medicine. *Cell Technologies in Biology and Medicine.* 2019;3:173-177. doi: 10.1007/s10517-019-04670-2.
13. Buzzzi M, Versura P, Grigolo B, Cavallo C, Terzi A, Pellegrini M, et al. Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci.* 2018;57:549–55. doi: 10.1016/j.transci.2018.06.001.
14. Parazzi V, Lavazza C, Boldrin V, Montelatici E, Pallotti F, Marconi M, et al. Extensive Characterization of Platelet Gel Release From Cord Blood in Regenerative Medicine. *Cell Transplant.* 2015;24(12):2573–84. doi: 10.3727/096368915X687471.
15. Mazzocca A, McCarthy M, Chowanick D. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg.* 2012;94(4):308-316. doi: 10.2106/JBJS.K.00430.
16. Lee JW, Kwon OH, Kim TK, Cho YK, Choi KY, Chung HY, et al. Platelet-rich plasma: quantitative assessment of growth factor levels and comparative analysis of activated and inactivated groups. *Arch Plast Surg.* 2013;40(5):530-5. doi:10.5999/aps.2013.40.5.530.
17. Van den Dolder J, Mooren R, Vloon AP, Stoelenga PJ, Jansen JA. Platelet-rich plasma: quantification of growth factor levels and the effect on growth and differentiation of rat bone marrow cells. *Tissue Eng.* 2006;12(11):3067-73. doi: 10.1089/ten.2006.12.3067.
18. Eppley BL, Woodell JE, Higgins J. Platelet Quantification and Growth Factor Analysis from Platelet-Rich Plasma: Implications for Wound Healing, Plastic and Reconstructive Surgery. 2004; 114(6):1502-1508. doi: 10.1097/01.prs.0000138251.07040.51.
19. Josh F, Tobita M, Tanaka R, Orbay H, Ogata K, Suzuki K, et al. Concentration of PDGF-AB, BB and TGF- β 1 as valuable human serum parameters in adipose-derived stem cell proliferation. *J Nippon Med Sch.* 2013;80:140–147. doi:10.1272/jnms.80.140.
20. Stojek M, Adrych K, Rojek L, Smoczynski M, Sledzinski T, Szrok S, et al. Decreased serum platelet derived growth factor BB levels in acute and increased in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):13127-32. doi:10.3748/wjg.v20.i36.13127.
21. Munawirah A, Esa T, Bahrin U. Analysis of Platelet Counts and Platelet-Derived Growth Factor-Bb Levels in Platelet Rich Plasma Produced with EDTA as Anticoagulant in Three Different Centrifugation Methods. *Indian Journal of Public Health Research & Development.* 2020; 11(6):1204-1209. <https://doi.org/10.37506/ijphrd.v11i6.9964>
22. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, da Cruz Pacheco I, Corrêa do Amaral RJ, Granjeiro JM, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther.* 2013;4(3):67. doi: 10.1186/scrt218.
23. Yan L, Zhou L, Yan B, Zhang L, Du W, Liu F, et al. Growth factors-based beneficial effects of platelet lysate on umbilical cord-derived stem cells and their synergistic use in osteoarthritis treatment. *Cell Death Dis.* 2020; 11:857. doi: 10.1038/s41419-020-03045-0.
24. Steller D, Herbst N, Pries R, Juhl D, Hakim SG. Impact of incubation method on the release of growth factors in non-Ca2+-activated PRP, Ca2+-activated PRP, PRF and A-PRF. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019 Feb;47(2):365-372. doi: 10.1016/j.jcms.2018.10.017. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30578012.
25. Verma R, Kandwal A, Negi G, Chandra H. Factors affecting the quantity and quality of platelet-rich plasma and platelet-derived growth factor-BB: an observational study. *Journal of Bio-X Research.* 2021;4(2):67-70. doi: 10.1097/JBR.0000000000000091.
26. Mariani E, Pulsatelli L, Cattini L, Dolzani P, Assirelli E, Cenacchi A, et al. Pure Platelet and Leukocyte-Platelet-Rich Plasma for Regenerative Medicine in Orthopedics—Time- and Preparation-Dependent Release of Growth Factors and Effects on Synovial Fibroblasts: A Comparative Analysis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023; 24(2):1512. doi: 10.3390/ijms24021512.
27. Roffi A, Filardo G, Assirelli E, Cavallo C, Cenacchi A, Facchini A, et al. Does Platelet-Rich Plasma Freeze-Thawing influence growth factor release and their effects on chondrocytes and synoviocytes?. *BioMed Research International.* 2014; 2014: 692913. doi: 10.1155/2014/692913.
28. Collins T, Alexander D and Barkatali B. Platelets-Rich plasma: a narrative review. *Effort Open Reviews.* 2021;6(4):225-235. doi: 10.1302/2058-5241.6.200017.
29. da Silva LQ, Huber SC, Montalvão S, Bassora F, de Paula EV, Annichino-Bizzacchi J. Platelet Activation Is Not Crucial for Platelet-Rich Plasma (PRP), When Used As Autologous Therapeutic Product, and Could be Lyophilized without Any Growth Factor Loss. *Blood.* 2016;128(22):2639–9. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.2639.2639>.
30. Komatsu K, Ideno H, Shibata T, Nakashima K, Nifuji A. Platelet-derived growth factor-BB regenerates functional periodontal ligament in the tooth replantation. *Sci Rep.* 2022;12:3223-3239. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06865-6>.
31. Evrova O. and Buschmann J. In vitro and in vivo effects of PDGF-BB delivery strategies on tendon healing: a review. *European Cells and Materials.* 2017;34:15-39. doi: 10.22203/eCM.v034a02.
32. Calleja-Blanco S, Abaroa C, Molina C, Trincado M. Detection and Quantification of Platelet-Derived Growth Factor in Circulating Blood Concentrates vs Platelet-Rich Fibrin. *Journal of oral and Maxillofacial Surgery.* 2020;78(10):E96. doi:10.1016/j.joms.2020.07.188.
33. Borena BM, Martens A, Broeckx SY, Meyer E, Chiers K, Duchateau L, et al. Regenerative skin wound healing in mammals: state-of-the-art on growth factor and stem cell-based treatments. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 36:1-23. doi: 10.1159/000374049.
34. Lee K, Silva EA, Mooney DJ. Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *J R Soc Interface.* 2011;8:153-170. doi: 10.1098/rsif.2010.0223.
35. Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nesic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(5):1635-43. doi: 10.1007/s11999-015-4192-2.