



DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE GRADO I

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO MÉDICO

Uso de plasma en restauración de heridas postquirúrgicas

PRESENTADO POR

Alexandra Algarín Cheij

ASESOR

Sara Caro de Pallares

Barranquilla, Colombia

11 DE MAYO DE 2020

UNIVERSIDAD DEL NORTE
DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROYECTO DE GRADO I

Barranquilla, 11 DE MAYO DE 2020

Asesor científico

Asesor metodológico

Jurado

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
INTRODUCCION	5
I. ASPECTOS TEÓRICOS	6
1.1. Problema de investigación	6
1.2. Formulación del problema	7
1.3. Justificación del problema	¡Error! Marcador no definido.
1.4. Objetivos	8
Capitulo I: Definición y caracteyristicas de la piel	¡Error! Marcador no definido.
Capitulo II: Definición y usos del plasma	11
Capitulo III: Cicatrización, principios básicos y papel en las heridas post quirúrgicas.	12
Capitulo IV: Tratamiento de reparación con plasma, consideraciones y efectos adversos	16
II. ASPECTOS METODOLÓGICOS	17
2.1. Tipo de estudio	17
2.2. Criterios de búsqueda	17
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

RESUMEN

La cicatrización de heridas en piel es un proceso fisiológico de alta complejidad que implica la participación coordinada entre numerosas moléculas y células. Estas moléculas de naturaleza proteica son conocidas como factores de crecimiento y citoquinas, que modulan la proliferación celular para lograr el restablecimiento del tejido lesionado. El concentrado plasmático o plasma rico en plaquetas es una estrategia clave en la regeneración tisular y reparación de heridas postquirúrgicas por ser un medio que provee la combinación de muchos de estos factores participantes en el proceso regenerativo. Este tipo de tratamiento que hace uso de los mediadores autólogos para la aceleración de la cicatrización es ventajoso gracias a que permite la recuperación anatómica y fisiológica del tejido de manera más pronta y con un muy buen margen de seguridad.

Palabras claves: Plasma, plaquetas, heridas postquirúrgicas, cicatrización, piel.

INTRODUCCIÓN

El proceso de cicatrización de heridas en la piel es uno de los principales problemas que se evidencian en el posoperatorio y representa un gran reto para el personal de salud. La implementación de medidas que den como resultado una correcta cicatrización debe ser el objetivo final. Después de un procedimiento quirúrgico la integridad del tejido se compromete debido a la manipulación intraoperatoria. Los grados de cicatrización dependen de muchos factores como son: el tamaño, la profundidad, la ubicación, la edad del paciente y ciertas características de la piel. Así como la presencia de comorbilidades, por ejemplo, pacientes con diabetes mellitus cuyo estado metabólico ralentiza el proceso de cicatrización.

El Plasma Rico en Plaquetas (PRP) es un hemoderivado autólogo con una concentración plaquetaria 2 a 4 veces mayor al plasma circulante y tiene una vida media entre 5-10 días, periodo donde las plaquetas estarán en continua producción y secreción de factores de crecimiento (35). Fue desarrollado a principios de los años 90 como subproducto del secuestro de PRP en cirugía cardíaca (36). Este material autólogo, biológicamente activo, se une a los tejidos heridos y libera sustancias que aceleran la homeostasis. En la actualidad, el uso de sueros autólogos como PRP, tiene como fin, modular el proceso cicatrizal, al disminuir el drenaje posoperatorio y la necesidad de analgésicos opiáceos, lo cual conlleva a una recuperación más rápida de la movilidad.

Basado en lo anterior, ésta monografía tiene como propósito exponer información acerca de la función y utilización del PRP en el ámbito de la salud, así como sus ventajas y posibles efectos adversos.

Para una mejor comprensión del contenido, se ha desarrollado el siguiente documento en capítulos. Los primeros hacen referencia a las definiciones de piel y plasma, seguido por el aparte que abarca los conceptos del proceso de

cicatrización. Por último, se encuentra el capítulo que abarca el uso y ventajas del PRP.

I. ASPECTOS TEÓRICOS

1.1. Problema de investigación

El proceso de cicatrización de heridas en piel hace parte de las principales problemáticas a las que se enfrentan los cirujanos durante el proceso de recuperación del paciente, representando así un reto para desarrollar medidas en aras de proveer soluciones satisfactorias frente a este motivo de consulta. Después de un procedimiento quirúrgico la integridad tisular del área intervenida se encuentra comprometida debido a múltiples traumas a los que se expone durante el mismo. Por ello, es relevante tener en cuenta que la eficacia de cicatrización es multifactorial, dependiendo de diversas condiciones intrínsecas como el tamaño, profundidad y ubicación de la lesión, la edad, enfermedades de base y medicamento del paciente, las características de la piel, su capacidad de hemostasia, entre otros.

Sumado a esto, la cicatrización puede seguir tres formas: normal, patológica o inestética. La cicatriz patológica se subdivide en *insuficiente* (cicatriz inestable, úlceras crónicas) y en *excesiva* (queloides y cicatriz hipertrófica). La cicatriz inestética no resulta de un proceso anormal, más bien es el resultado del tipo de herida y la técnica de reparación, que muchas veces obliga a una revisión y retoques.

En el contexto de las heridas postquirúrgicas se plantea el uso de plasma rico en plaquetas como una opción de tratamiento más eficaz y eficiente, disminuyendo los defectos causados en la cicatrización, mejorando la apariencia estética y, por ende, la afectación psicológica del paciente.

1.2. Formulación del problema

¿Cómo mediante el uso del plasma rico en plaquetas se logra disminuir los defectos del proceso de cicatrización en la piel luego de un procedimiento quirúrgico?

1.3. Problema de investigación

El proceso de cicatrización de heridas en piel hace parte de las principales problemáticas a las que se enfrentan los cirujanos durante el proceso de recuperación del paciente, representando así un reto para desarrollar medidas en aras de proveer soluciones satisfactorias frente a este motivo de consulta. Después de un procedimiento quirúrgico la integridad tisular del área intervenida se encuentra comprometida debido a múltiples traumas a los que se expone durante el mismo. Por ello, es relevante tener en cuenta que la eficacia de cicatrización es multifactorial, dependiendo de diversas condiciones intrínsecas como el tamaño, profundidad y ubicación de la lesión, la edad, enfermedades de base y medicamento del paciente, las características de la piel, su capacidad de hemostasia, entre otros.

Sumado a esto, la cicatrización puede seguir tres formas: normal, patológica o inestética. La cicatriz patológica se subdivide en *insuficiente* (cicatriz inestable, úlceras crónicas) y en *excesiva* (queloides y cicatriz hipertrófica). La cicatriz inestética no resulta de un proceso anormal, más bien es el resultado del tipo de herida y la técnica de reparación, que muchas veces obliga a una revisión y retoques.

En el contexto de las heridas postquirúrgicas se plantea el uso de plasma rico en plaquetas como una opción de tratamiento más eficaz y eficiente, disminuyendo los defectos causados en la cicatrización, mejorando la apariencia estética y, por ende, la afectación psicológica del paciente.

1.4. Objetivos

➤ Objetivo general

Desarrollar una revisión documental sobre el uso de plasma rico en plaquetas en la restauración de las heridas postquirúrgicas.

➤ Objetivos específicos

- Definir el concepto de piel y sus características
- Establecer el concepto de plasma y su relación con el tratamiento de la piel
- Describir la composición del plasma y sus diferentes usos
- Describir el papel del componente plasmático en el proceso de cicatrización en heridas post quirúrgicas
- Determinar los probables efectos adversos o consideraciones frente al tratamiento con plasma rico en plaquetas en las heridas post quirúrgicas.

CAPITULO I: DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA PIEL

La piel es una membrana fibroelástica, considerada la “envoltura viva del cuerpo”; es un órgano que desempeña una gran gama de funciones que incluyen la protección frente a agresiones externas, la termorregulación, la absorción de radiaciones ultravioleta y la producción de vitamina D. Adicionalmente, tiene una importante función de reconocimiento inmunitario, es una eficaz barrera de protección contra microorganismos patógenos, siendo el órgano de mayor extensión y un potente receptor de estímulos sensoriales. (1,2).

La frecuente exposición a las agresiones del entorno hace que este órgano sea susceptible a sufrir lesiones que comprometan su integridad alterando el normal desarrollo de sus funciones (3).

La piel es una composición de distintas capas: la epidermis, la dermis y el tejido subcutáneo. la parte más superficial se conoce como epidermis y está, a su vez, está compuesta por 5 estratos. El más profundo, justo por encima de la dermis se conoce como estrato basal o estrato germinativo, es una monocapa de células llamadas queratinocitos, y es la única donde se lleva a cabo la mitosis. a partir de aquí las células que se van formando van siendo desplazadas a estratos superiores donde la epidermis y justo en la superficie cutánea se desprende. hay componentes en este estrato que son los que determina el color de la piel, las células llamadas melanocitos. el número de melanocitos no define el color de la piel, en cambio lo define la melanina. a medida que subimos de estrato empiezan a aparecen estructuras llamados desmosomas y son las que definen la siguiente capa, el estrato espinoso. las células en este estrato establecen contacto las unas

con las otras mediante estos desmosomas formándose puentes intercelulares entre estas. estos contactos cuando se observan en el microscopio asemejan espinas. las células en esta capa son importantes para iniciar el proceso de síntesis de queratina, por eso son ricas en ADN. Además, encontramos célula que son parte del sistema inmune: las células de Langerhans. (3)

El estrato granuloso se observa más arriba, y en donde comienza la queratinización o cornificación. La apariencia granular está dada por la presencia de una gran cantidad de gránulos producidos por los queratinocitos, llamados gránulos de queratohialina. Estos gránulos tienen proteínas que ayudan al mantenimiento de la queratina, lo que ayudará a reforzar la barrera cutánea. Es en este estrato donde se empiezan a observar los cuerpos lamelares, orgánulos formados por lípidos, que comenzarán a ejercer su función más arriba en el estrato córneo, donde comienzan a agruparse para formar una capa lipídica que le va a conferir a la piel impermeabilidad. después de la gran actividad de estas células, los queratinocitos morirán por un proceso distinto a la apoptosis denominado cornificación (7).

El estrato lúcido es la transición hacia el estrato córneo, y se encuentra en mayor medida en áreas expuestas al roce constante, como lo son las plantas de los pies y las palmas de las manos. Es llamado así porque al microscopio han perdido todos los organelos y componentes que le confieren el color a la célula, de ahí su apariencia clara.

La capa más superficial es el estrato córneo, conformada por capa de queratinocitos muertos o degenerados que algunos denominan corneocitos. Aquí los corneocitos han perdido el núcleo, se llenan de queratina y se envuelven en la capa lipídica formada a partir de cuerpos lamelares. En la epidermis no hay vasos sanguíneos, la nutrición y oxigenación dependen completamente de la capa intermedia, la dermis. En resumen, los queratinocitos son células que conforman la epidermis cuya función es crear la barrera que protege al organismo del medio externo. crea la defensa contra daños mecánicos, químicos debido a sustancias,

frente a patógena y sin dejar de lado la importancia que tiene este tejido altamente activo en el proceso de reparación de heridas.

La dermis está conformada por dos capas: la dermis capilar y la dermis reticular. La dermis capilar es la que se encuentra en contacto directo con la epidermis. La diferencia entre la epidermis y la dermis es el tejido, siendo la epidermis epitelio y la dermis tejido conectivo. el tejido conectivo difiere en las dos capas de la dermis, en la dermis capilar el tejido conectivo es suelto lo que permite a los componentes que forman parte de esta tener mayor movilidad para cambiar su forma y posición. Estos componentes son los vasos sanguíneos que empiezan a aparecer en esta capa. Es aquí donde van a penetrar gran cantidad de capilares que se necesitan para oxigenar y nutrir tanto a la dermis como a la epidermis. Es por esta razón que el tejido conectivo está más suelto, para que los capilares puedan moverse y alcanzar la epidermis. Es aquí donde encontramos las terminaciones nerviosas que permiten la percepción de la sensibilidad. (3,7)

En la dermis reticular el tejido conectivo es más denso porque aquí necesitan quedar ancladas ciertas estructuras como las glándulas y los folículos pilosos.

El tejido subcutáneo o hipodermis es la capa más profunda del tegumento, es utilizada principalmente para el almacenamiento de grasa. Están conectados mediante fibras colágenas y elásticas directamente con la dermis.

CAPITULO II: DEFINICIÓN Y USOS DEL PLASMA

La sangre como líquido vital del organismo, puede ser dividida en dos grandes componentes, un solvente y solutos, el plasma es el solvente en el cual se encuentran suspendidos los diversos solutos como los elementos formes. Es un fluido translúcido y amarillento sabor salado, representa la matriz extracelular líquida (4). Constituye un 55% de la sangre. El plasma está constituido por agua,

metabolitos, electrolitos, nutrientes, hormonas y proteínas, casi todas se sintetizan en el hígado y están glicosiladas. El plasma y sus componentes realizan las funciones de la sangre, tales como la respiración, nutrición, regulación del balance de agua, mantenimiento del equilibrio ácido-base, coagulación, entre otras. (5) El contenido proteico del plasma consta de albúmina, siendo esta la más importante, fibrinógeno, glulinas y en menor cantidad se encuentran otros solutos. Algunas proteínas del plasma aumentan sus cifras cuando hay estadios agudos o la presencia de daño de algún tejido.

Dentro de los elementos formes se encuentran las plaquetas, pequeñas células que circulan en la sangre; las cuales participan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reparación de vasos sanguíneos dañados (6). Son células sanguíneas que carecen de núcleos que se originan a partir de unas células gigantes de la médula ósea denominadas megacariocitos. Las plaquetas como función principal ayudan a detener el sangrado en la presencia de una lesión, generando una especie de un tapón, este se forma mediante la liberación de señales químicas, las cuales atraen otras plaquetas al lugar de la lesión generando un aglutinamiento para que se forme el tapón plaquetario. Adicionalmente, ayuda a la reparación de los vasos sanguíneos dañados mejorando su fluidez (7,6). Entre otras de las funciones encontramos su papel inflamatorio en la respuesta a eventos infecciosos (7).

Sumado a esto, estas peculiares células llevan gránulos alfa los cuales contienen proteínas que favorecen el proceso de cicatrización como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento transformante (TGF- β), el factor plaquetario (PF4), IL-1, factor angiogénico derivado de plaquetas (PDAF), factor de crecimiento endotelial (VEGF) entre otros, cuyas acciones en promueven y posibilitan la diferenciación y maduración de células madres mesenquimales quienes son las que reemplazaran el tejido lesionado. (36)

Existen algunos trastornos que pueden afectar la función plaquetaria tales como son la púrpura trombocitopenia idiopática, leucemia mielógena crónica, mieloma múltiple, mielofibrosis primaria, trombocitopenia primaria, entre otras (8).

CAPITULO III: CICATRIZACIÓN, PRINCIPIOS BÁSICOS Y PAPEL EN LAS HERIDAS POST QUIRÚRGICAS

Las células están participando activamente en su entorno, ajustando de forma constante su estructura y función para adaptarse a las demandas cambiantes y a los diversos tipos de estrés el cual están sometidas para así mantener una homeostasis. Las células sufren respuestas adaptativas para lograr un estado de equilibrio las cuales son hipertrofia, hiperplasia, atrofia y metaplasia. Si esta respuesta se ve superada, ya sea porque el estrés el cual están sometidas es nocivo, se producirá una lesión celular. Dentro de las causas de dichas lesiones se encuentran: la restricción de oxígeno, agentes físicos, agentes infecciosos, sustancias químicas o fármacos, reacciones inmunológicas, alteraciones genéticas y desequilibrios hormonales (9).

Las células participan en el proceso de inflamación, siendo este un mecanismo de defensa contra un estímulo agresivo, esta respuesta es de tipo local (10), puede ser aguda o crónica, la aguda aparece de manera súbita y dura minutos o días y hay la presencia de carácter predominante de leucocitos y exudación de proteínas plasmáticas, mientras que la crónica puede tener su aparición insidiosa y dura meses hasta años, en ella podemos encontrar linfocitos, macrófagos y fibrosis (tejido cicatricial). Durante esta respuesta defensiva participan diversos procesos moleculares, celulares y vasculares.

Cuando hablamos de cicatrización se debe tener en cuenta que este proceso sucede en 3 distintas etapas que confluyen, la primera de ellas es la respuesta inflamatoria, de carácter inmediato. Es la respuesta inicial cuyo objetivo es intentar conservar la hemostasia. Esta sucede por medio de la activación de diferentes cascadas como la de coagulación y la inflamatoria, ambas encaminadas a la regeneración del tejido lesionado. Las células que juegan un papel esencial en

esta primera etapa son las plaquetas, las cuales liberan factores de crecimiento y citocinas, que, en conjunto con la actividad de células inmunológicas, logran favorecer la migración, proliferación, diferenciación celular y génesis de matriz extracelular, esta última es la base para la construcción del tejido cicatricial (36).

Si el cuerpo humano careciera de la respuesta inflamatoria, las infecciones y las heridas no se curarían. Las manifestaciones externas de la inflamación son calor, eritema (rubor), tumefacción (tumor), el dolor (14). Los pasos de la respuesta inflamatoria son 5 (15):

1. Reconocimiento del agente patógeno que está generando la lesión.
2. Reclutamiento de los leucocitos.
3. Retirada del agente lesivo.
4. Control de la respuesta.
5. Reparación.

Luego sigue la etapa de proliferación, considerada como la fase de cicatrización como tal. Como resultado de la acción de factores de crecimiento se logra la diferenciación y maduración de células madre mesenquimales para reemplazar el tejido necrótico, una vez este es eliminado por macrófagos. En este punto se requiere la convergencia de factores como una buena perfusión tisular, un pH normal, nutrientes, hormonas y un correcto balance de citocinas, entre otros. (36)

Por último, sucede la etapa de remodelación, la cual cumple con el objetivo adaptar el tejido nuevo para asemejarse al anterior lesionado. Dentro de los cambios ocurridos en esa fase tenemos: eliminación del exceso de matriz extracelular, reorientación de fibras colágenas y mejoras en la vascularización tisular. (36)

Cuando una lesión es extensa y compromete tanto que las células no se dividen, la reparación no se obtendrá de la regeneración sino por sustitución de las células no regeneradas por tejido conjuntivo dando la formación de una cicatriz. La reparación mediada por tejido conjuntivo se produce a través de una serie de

procesos posterior a la respuesta inflamatoria siendo la formación de nuevos vasos (angiogenia), la migración y proliferación de fibroblastos y depósito de tejido conjuntivo que, junto con los vasos sanguíneos y los leucocitos mezclados entre sí dan un aspecto granular denominándose tejido de granulación y posterior a ellos habrá una maduración y reorganización del tejido fibroso (regeneración) que va a generar una cicatriz fibrosa estable. (16,17).

La reparación se inicia a las 24 horas después del evento lesivo a través de la migración de fibroblastos y la inducción de la proliferación de los fibroblastos y las células endoteliales. A los 3-5 días, el tejido de granulación propio de la cicatrización ya se puede observar (18, 19).

La cicatrización es un proceso dinámico, que puede tardar años en llevarse a cabo en su totalidad. Existen dos tipos de cicatrización, las de primera intención que se da en las primeras 12-24 horas de haberse cerrado la herida y las de segundo tipo que es cuando la herida no llega a regenerarse por completo por una pérdida enorme del tejido mediante un trauma inflexible. (21). La cicatrización depende de la condición interna estable y del estado inflamatorio previo, causado por una lesión (22,23). Existe una fase aguda y una proliferativa (23, 24) generando la formación previamente mencionada de tejido de granulación gracias a la participación de células endoteliales, fibroblastos y epidermales. (25)

La cicatrización se ve influenciada por las fases que corresponden dicho proceso, las cuales fueron mencionadas previamente tales como (condición interna estable, inflamación, proliferación y remodelación), cuando hay una afección a nivel de uno de estos pasos, se generará una lesión crónica la cual afectaría la formación del tejido granular. Puede verse causada por diferentes variables tales como:

- Edad avanzada.
- Tabaquismo.
- Sexo.
- Inmunosupresión.
- Malnutrición.

- Enfermedad metabólica.
- Malnutrición.
- Infección de heridas.
- Aporte sanguíneo escaso.
- Extensión de la herida.

CAPITULO IV: TRATAMIENTO DE REPARACION CON PLASMA, CONSIDERACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

La recuperación de las heridas ocasionadas después de un procedimiento quirúrgico es dolorosa y se dificulta en la mayoría de los pacientes. El uso de PRP es una herramienta que optimiza el proceso permitiendo la recuperación temprana de la integridad y funcionalidad del tejido, y la disminución en los defectos que se pueden presentar al final del proceso. El uso del plasma comenzó a utilizarse hace 2 décadas y aun no se han encontrado o esclarecido efectos adversos. Al ser un preparado autólogo, es decir, que viene de las muestras sanguíneas del mismo paciente la reacción inmunológica es neutra y no conlleva riesgos de transmisión de enfermedades infecciosas, células neoplásicas, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Sin embargo, la eficacia del tratamiento dependerá de la calidad de la muestra que depende del estado del paciente (estrés, calidad y cantidad de factores de crecimiento) y de los procedimientos estándar utilizados para la extracción de la muestra. Se han descrito algunas contraindicaciones como (23):

- Presencia de tumor o metástasis.
- Proceso infeccioso activo
- Conteo plaquetario < 105 uL con Hb < 10 g/dl
- Embarazo

Gracias a sus cualidades ha sido utilizado en diversas ramas de la medicina, el descubrimiento de la liberación de factores de plaquetarios se ha logrado aplicarlo para estimular la proliferación y diferenciación celular en tejidos lesionados que necesiten ser reparados de mejor manera. Muchos autores confluyen en que, debido a su efecto sobre tejidos blandos, el PRP permite una mejor curación de la heridas reduciendo el tiempo de recuperación el paciente, menor edema posoperatorios lo que se traduce a menor dolor postquirúrgico, y ayuda a conservar la hemostasia, permitiendo así garantizar la formación de una cicatriz no solo funcional si no estética. (36)

II. ASPECTOS METODOLÓGICOS

2.1. Tipo de estudio

El tipo de estudio aplicado para esta monografía será una revisión documental.

2.2. Criterios de búsqueda

Las bases de datos que se emplearon para la búsqueda documental fueron: PubMed, Science Direct, Scielo, Up-To-Date, BookShelf, Federación Mundial de Hemofilia y Student-Consult. En cuanto a libros, se profundizó en Robbins patología humana, HARPER bioquímica ilustrada, Histología de Ross y la editorial ELSEVIER, además de revistas como Acta Bioquímica y Acta Médica Colombiana,

Los criterios de la citada búsqueda fueron artículos, guías, libros y revistas con fecha de publicación enmarcada entre los años 2000 y 2018, en idioma español o inglés.

Se utilizaron los siguientes términos MeSH: plasma, plaquetas, heridas postquirúrgicas, cicatrización, inflamación, tratamiento, wound healing, hypertrophic scars, keloids, pharmacology, drug therapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. El segundo reto por la seguridad del paciente: La cirugía segura salva vidas [en Internet]. Suiza; 2008. [Consultado ____]. Disponible en: https://www.who.int/patientsafety/safesurgery/sssl_brochure_spanish.pdf
2. Bosma E, Veen E, Roukema J. Incidence, nature and impact of error in surgery. British Journal of Surgery [en Internet]. Junio 2011 [Consultado en --] 98 (11) 1654-1659. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bjs.7594/pdf>.
3. Suryanarayan S, Budamakuntla L, Khadri SIS, Sarvajnamurthy S. Efficacy of autologous platelet-rich plasma in the treatment of chronic nonhealing leg ulcers. Plast Aesthet Res [en Internet] agosto 2014 [Consultado en ---] (1)65-69. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2347-9264.139703>
4. Lacci K, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. Yale Journal of Biology Medicine [en Internet]. Marzo 2010 [Consultado en --] 83(1):1-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351977>
5. 1) Baum C, Arpey C. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. Dermatologic Surgery [en Internet] junio 2005 [Consultado en ---]; 31 (6):674-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996419>
6. Robert L, Labat-Robert J, Robert A. Physiology of skin aging. Clinics Plastic Surgery [en Internet] enero 2012 [Consultado en ---];39(1):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099844>

7. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. Blood Cells Molecules & Disease [en Internet] enero 2004 [Consultado en ---]; 32(1):88-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14757419>
8. Flores E. Plasma sanguíneo [en línea]. Scribd. [Consultado en ---] Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/95720814/Plasma-Sanguineo>.
9. Robert K. Murray, MD, Phd. Harper.Bioquímica ilustrada.28 mcgraw hilled.;2010.
10. Federación Mundial de la Hemofilia. Trastornos de coagulación [en Internet]. [Consultado en ---] Disponible en: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=942https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=942>
11. Plaquetas. Función de las plaquetas en el sistema inmune [en Internet] junio 2017. [Consultado en --] Disponible en: <https://www.plaquetas.top/funcion-las-plaquetas-sistema-inmunologico/>
12. MedlinePlus. Defecto adquirido de la función plaquetaria [en Internet Actualizado enero 2019 [Consultado en ---]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000546.htm>.
13. Sierra J. Causas de lesión celular [en Internet]. Octubre 2016 [Consultado en ---]Disponible en: <https://es.slideshare.net/tortor01/causas-de-lesion-celular> .
14. Fernández F. Inflamaciones [en línea] Polidistribuciones Técnicas. [Consultado en --] Disponible en: http://www.polidist.com/web/index.php/component/docman/doc_view/91-proceso-inflamatorio .
15. Gallin, JI. Inflammation. En: Paul, W. Fundamental Immunology. Raven Press, New York, 1989: 721-733.
16. Male, DK; Champion, B; Cooke, A; Owen, M. Cell trophic and inflammation. En: Advance Immunology. 2ª ed. Ed Gower London-New York 1991
17. Roit, I, Brostoff, J, Male D. Inmunología. 2ª ed. Barcelona: Salvat, 1992.

18. Chuaqui B, Duarte I, González S, Rosenberg H. Inflamación. En: Chuaqui B. Manual de Patología General (2° ed). Disponible en: http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol_055.html
19. Robbins, Patologia humana, 9 edicion
20. http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo5/tema04_regeneracion/09reparacion.htm
21. Li Y, Cummins J, Huard J. Muscle injury and repair: Current Opinion in Orthopaedics [en Internet] octubre 2001 [Consultado en --] 12(5):409-415. Disponible en: https://journals.lww.com/co-ortho/Abstract/2001/10000/Muscle_injury_and_repair.8.aspx
22. Tavera R. Reparación del tejido conectivo [en Internet] Abril 2015 [Consultado en ---] Disponible en: <https://prezi.com/qzo3f5pro37d/reparacion-de-tejido-conectivo/>
23. Salas A. Tema 8: La reparación por tejido conjuntivo: Fibrosis. Curación de las heridas [en Internet] diciembre 2016 [Consultado en --] Disponible en: http://eusalud.uninet.edu/apuntes/tema_08.pdf
24. Singer A, Clark R. Cutaneous wound healing. N Engl J Med [en Internet] septiembre 1999 [Consultado en --] 341(10):738-746 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471461>
25. Enoch S, Leaper D. Basic science of wound healing. Surgery [en Internet] Febrero 2008 [Consultado en ---] 26(2):31-37. Disponible en: [https://www.surgeryjournal.co.uk/article/S0263-9319\(07\)00316-X/abstract](https://www.surgeryjournal.co.uk/article/S0263-9319(07)00316-X/abstract)
26. Bao P, Kodra A, Tomic-Canic M, Golinko M, Ehrlich H, Brem H. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Wound Healing. J Surg Res [en Internet] Mayo 2009 [Consultado en ---] 153(2):347-358. Disponible en: [https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804\(08\)00310-7/fulltext](https://www.journalofsurgicalresearch.com/article/S0022-4804(08)00310-7/fulltext)
27. Gurtner G, Werner S, Barrandon Y, Longaker M. Wound repair and regeneration. Nature [en Internet] Mayo 2008 [Consultado en ---] 453(7193):314-321. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480812>

28. Wilgus T. Immune cells in the healing skin wound: influential players at each stage of repair. *Pharmacol Res* [en Internet] Agosto 2008 [Consultado en--] 58(2): 112-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723091>
29. Diegelmann R, Evans M. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* [en Internet] Enero 2004 [Consultado en ---] 9;283-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14766366>
30. Veinar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res* [en Internet] Septiembre 2009 [Consultado en -] 37(5):1528-42 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19930861>
31. White MB. General principles of wound healing. *Surg Clin North Am.* [En internet]. Junio 1997. [Consultado en ---]. Disponible en: <https://bit.ly/2WQtP9N>
32. Lawrence WT. Physiology of the acute wound. *Clin Plast Surg.* Julio 1998. [Consultado en ---]. 25(3):321-40. Disponible en: <https://bit.ly/3fD4FE1>
33. Jaul E. Non healing wounds: The geriatric approach. *Archives of Gerontology and Geriatrics.* Octubre 2008. [Consultado en ---] 2009;49(2):224-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2008.08.005>
34. Rodríguez J, Palomar , Torres J. Plasma rico en plaquetas: fundamentos biológicos y aplicaciones en cirugía maxilofacial y estética facial. *Revista Española de cirugía oral y maxilofacial.* Marzo 2012. [Consultado en 11 Mayo 2020]. Disponible en: [DOI: 10.1016/j.maxilo.2011.10.007](https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2011.10.007)
35. Kathleen M. Floryan, R., & J., W. (2004). Intraoperative use of autologous platelet-rich and platelet-poor plasma for orthopedic surgery patients. *Home study program*, 7.

