

# Alta variabilidad en la indicación, elaboración y aplicación del plasma rico en plaquetas entre los cirujanos de la Asociación Argentina de Artroscopía

Luciano Rossi,<sup>1</sup> Ignacio García Mansilla,<sup>1</sup> Nicolás Piuizzi,<sup>1,2</sup> Juan Pablo Previgliano,<sup>3</sup> Horacio Rivarola Etcheto,<sup>3</sup> Matías Costa Paz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Terapias Biológicas del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.

<sup>2</sup>Cleveland Clinic, Ohio, Estados Unidos.

<sup>3</sup>Asociación Argentina de Artroscopía

## RESUMEN

El uso de plasma rico en plaquetas ha crecido exponencialmente en la práctica ortopédica en la última década. Sin embargo, su utilización ha superado en gran medida la evidencia clínica que respalda su uso. El objetivo de este estudio fue identificar y describir las diferencias existentes entre los médicos de la Asociación Argentina de Artroscopía para la indicación, elaboración y aplicación del plasma rico en plaquetas. Se diseñó un cuestionario con catorce preguntas para recolectar información sobre la utilización actual del PRP. La encuesta fue enviada a novecientos veinticinco miembros de la AAA. La tasa de respuesta fue del 36.2% (n=335). De los que utilizan PRP, la mayoría (66%) indicó que realiza entre cero a cuatro aplicaciones mensuales. La localización más habitual en el uso de PRP fue en la rodilla (52%) y la indicación más frecuente fue en tendinopatías (39%), seguido por artrosis (32%). La mayoría de los traumatólogos encuestados no conocía los protocolos de preparación ni la composición final del PRP que utilizaba. Por otro lado, encontramos una variabilidad significativa en la dosis, el número de infiltraciones y el intervalo de tiempo transcurrido entre las diferentes aplicaciones para la misma patología. Es importante destacar que el 50% de los entrevistados refirió no conocer la utilidad de las terapias biológicas o su modo de aplicación. En conclusión, existe una variabilidad muy significativa en la indicación, elaboración y aplicación del PRP entre los médicos de la AAA. Consideramos que identificar este problema a través de la siguiente encuesta es fundamental para impulsar nuevas actividades educativas y de capacitación de los integrantes de la AAA que permita aplicar estas terapias en forma más efectiva y en línea con la mejor evidencia disponible.

## ABSTRACT

*The use of platelet rich plasma has grown exponentially in orthopedic practice in the past decade. However, its use has far exceeded the clinical evidence supporting its use. The objective of the following study was to identify and describe the differences among the physicians of the Argentine Association of Arthroscopy (AAA) in the indication, preparation and application of platelet-rich plasma. A 14-question questionnaire was designed to collect information on the current use of the PRP. The survey was sent to 925 AAA members. The response rate was 36.2% (n = 335). Of those who use PRP, the majority (66%) indicated that they carry out between 0 to 4 monthly applications. The most frequent location in the use of PRP was in the knee (52%) and the most frequent indication was in tendinopathies (39%), followed by osteoarthritis (32%). Most of the orthopedic surgeons surveyed did not know the preparation protocols or the final composition of the PRP they used. On the other hand, we found significant variability in the dose, the number of infiltrations and the time interval between the different applications for the same pathology. It is important to note that 50% of the interviewees reported not knowing the usefulness of biological therapies or not knowing their mode of application. In conclusion, there is a very significant variability in the indication, elaboration and application of PRP among AAA physicians. We consider that identifying this problem through the following survey is essential to promote new educational and training activities for AAA members that allow applying these therapies more effectively and in line with the best available evidence.*

## INTRODUCCIÓN

El uso de plasma rico en plaquetas (PRP) ha crecido exponencialmente en la práctica ortopédica en la última década.<sup>1-3</sup> Específicamente, el PRP puede definirse como “cualquier preparación de sangre autóloga en la que las plaquetas se hayan concentrado a niveles superiores al hemograma basal del paciente”.<sup>4,5</sup>

Las terapias con su uso tienen como objetivo entregar factores de crecimiento (FsC) proregenerativos y citocinas que se liberan de un grupo concentrado de plaquetas desgranulándose en el sitio de la lesión. Se ha demostrado

que los FsC liberados por las plaquetas pueden estimular la proliferación y el reclutamiento de células madre/progenitoras, modular las respuestas inflamatorias y estimular la angiogenesis.<sup>6</sup>

La capacidad de las plaquetas de facilitar o potenciar la curación de diferentes patologías musculoesqueléticas, sumado a su perfil de seguridad favorable y a la simplicidad de producción del PRP, ha generado, como ya mencionábamos, un aumento exponencial en su uso en los últimos años.<sup>1-3</sup> Sin embargo, la utilización del PRP ha superado con creces la evidencia clínica que respalda su uso.<sup>7-15</sup> Además, algunos estudios recientes han mostrado una gran variabilidad en la comunidad ortopédica en el tipo de plasma utilizado, en los métodos de preparación, y en las dosis administradas para cada afección.<sup>16</sup>

**Luciano Rossi**

luciano.rossi@hospitalitaliano.org.ar

Recibido: Junio de 2020. Aceptado: Julio de 2020.

Creemos que reconocer estas diferencias es el paso inicial fundamental para lograr consensos que nos permitan aplicar estas terapias en forma más segura y efectiva, sobre la base de la mejor evidencia científica disponible.

El objetivo del siguiente estudio fue identificar y describir las diferencias existentes entre los médicos de la Asociación Argentina de Artroscopía para la indicación, elaboración y aplicación del plasma rico en plaquetas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los miembros de la Asociación Argentina de Artroscopía (AAA) fueron elegidos como la muestra más representativa de especialistas que utilizan PRP en nuestro medio, por lo tanto, se le solicitó permiso a la Asociación para realizarles una encuesta.

Se diseñó un cuestionario con catorce preguntas para recolectar información sobre la utilización actual del PRP, la modalidad de las respuestas fue en su mayoría de opción múltiple y un porcentaje menor fue de texto libre. Las primeras tres preguntas tenían como objetivo obtener datos demográficos de los encuestados. Las siguientes fueron sobre si utilizaban, o no, PRP. A los participantes que no utilizaban PRP se les preguntó la razón por la cual no lo hacían y luego finalizaban la encuesta. Los que respondían de manera afirmativa a su uso, continuaban con el cuestionario respecto de la cantidad de aplicaciones de PRP mensual aproximada. Las siguientes cuatro preguntas estaban dirigidas a las indicaciones de PRP, los protocolos de utilización y el empleo de imágenes para su aplicación. La pregunta once fue sobre el tipo de PRP utilizado. De forma intencionada, esta fue una pregunta abierta con el objetivo de identificar las clasificaciones y el lenguaje más comúnmente adoptados en nuestro medio para definir el PRP. Por último, las preguntas doce a catorce fueron sobre la utilización de un hemograma previo a la extracción y las mediciones del producto final administrado.

El cuestionario fue enviado en dos oportunidades vía email a los novecientos veinticinco miembros de la AAA. Las respuestas duplicadas fueron eliminadas. Los completos fueron examinados y procesados de forma anónima.

## RESULTADOS

La tasa de respuesta fue del 36.2% (n=335). El 77% de las respuestas fueron completas. En cuanto a los datos demográficos, en el gráfico 1 se puede observar la distribución por provincia donde realizan su práctica los encuestados. Los distritos con mayor representación fueron Buenos Aires (49%), Santa Fe (14%) y Córdoba (6%). Las únicas dos provincias sin representantes fueron La Rioja y Formosa. El 35% de los encuestados refirió tener más

de veinte años de práctica y el 20%, menos de cinco años (gráf. 2). El 86% de la práctica de los encuestados se desarrolla en el ámbito de obras sociales y prepagas; el 36%, de manera particular; 21% en el ámbito público y menos del 3% por ART.

El 57% de los encuestados refirió utilizar PRP (n=192). El 43% (n=143) mencionó no utilizarlo.

La tabla 1 muestra el porcentaje de utilización de PRP según los años de práctica de los encuestados.

Al analizar las razones por las cuales no lo utilizan, el 42% indicó que no existe evidencia suficiente para su uso (gráf. 3). En segundo lugar, el 36% señaló que no lo utiliza debido a implicancias en su aplicación (ya sea logísticas, de disponibilidad, acceso o infraestructura). El 17% refirió no conocer su utilidad y otras razones mencionadas por los encuestados fueron desconfianza en el procedimiento, la falta de necesidad o la no aceptación por parte de los pacientes.

De los que sí utilizan PRP, la mayoría (66%) indicó que realiza entre cero a cuatro aplicaciones mensuales. El 22%, entre cinco y nueve; 10%, entre diez y veintinueve, y solo 2% más de treinta inyecciones mensuales. La localización más frecuente en el uso de PRP fue la rodilla (52%) y la indicación más habitual fue para tendinopatías (39%), seguida por artrosis (32%). En el gráfico 4 se muestran las indicaciones de PRP de los encuestados, divididas por patología y localización.

En la tabla 2 podemos ver los protocolos de administración más frecuentemente utilizados por los encuestados. Pudimos objetivar una gran variabilidad en cada una de las indicaciones en cuanto a mililitros utilizados, número de infiltraciones y separación entre cada aplicación.

En cuanto al empleo de imágenes como guía para la aplicación de PRP, sobre un total de ciento sesenta y seis respuestas, casi dos tercios de los encuestados (63%, n=104) refirió no utilizarlas. De los que sí las utilizan (37%, n=62), las indicaciones más frecuentes fueron en

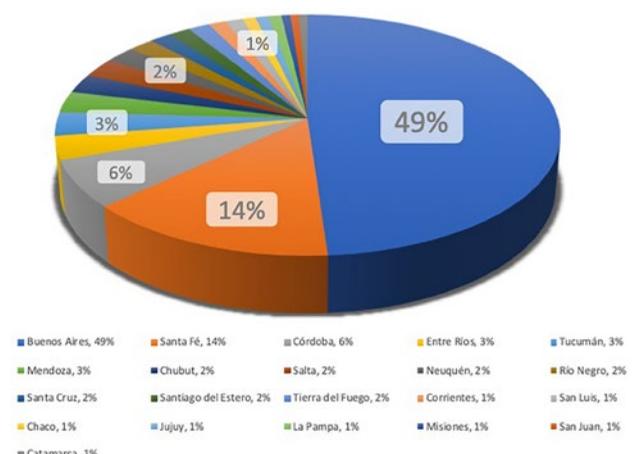


Figura 1: Provincias donde llevan a cabo su práctica los encuestados (n=335).

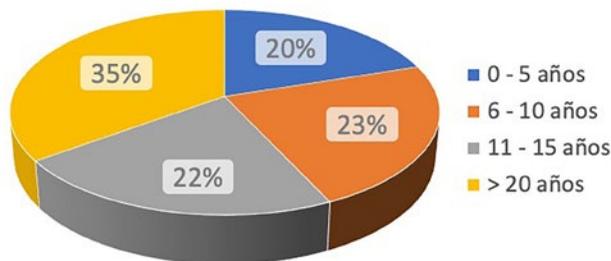


Gráfico 2: Años de práctica de los encuestados (n=335).

TABLA 1. PORCENTAJE DE UTILIZACIÓN DE PRP SEGÚN LOS AÑOS DE PRÁCTICA DE LOS ENCUESTADOS.

Años de práctica	Total	Utilizan PRP	Porcentaje (%)
0-5 años	51	30	58.8
6-10 años	64	33	51.5
11-15 años	58	24	41.3
> 20 años	94	52	55.3

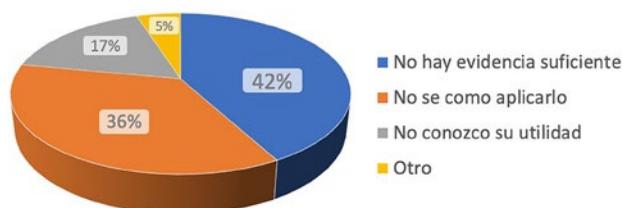


Gráfico 3: Razones por las cuales los encuestados no utilizan PRP.

tendinopatías (cualquier localización), músculo, cadera y hombro. Ocho encuestados refirieron utilizar imágenes en todos los casos.

El tipo de PRP utilizado fue la pregunta con mayor variabilidad de respuestas. De los ciento cincuenta y dos encuestados que respondieron la pregunta, solo el 20% indicó el subtipo de PRP utilizado. En cuanto a los métodos de elaboración, el 16% señaló que el producto es preparado por hemoterapia o bioquímico y el 14%, que utilizan productos comerciales.

Por último, sobre ciento cuarenta y tres respuestas, observamos que casi la mitad no realiza hemograma previo a la extracción (49%, n=70) y la mayoría no realiza ninguna medición del producto final administrado (73%, n=105). De los que sí efectúan esta medición (27%, n=38), la mayoría mide plaquetas (91%, n=35), además se miden leucocitos en un 44% (n=17), mientras que solo el 18% (n=7) refirió medir eritrocitos.

## DISCUSIÓN

Los principales hallazgos del siguiente estudio fueron que existe una variabilidad muy significativa en la indicación, elaboración y aplicación del PRP entre los médicos de la Asociación Argentina de Artroscopía (AAA).

La mayoría de los traumatólogos encuestados no conocía los protocolos de preparación ni la composición final

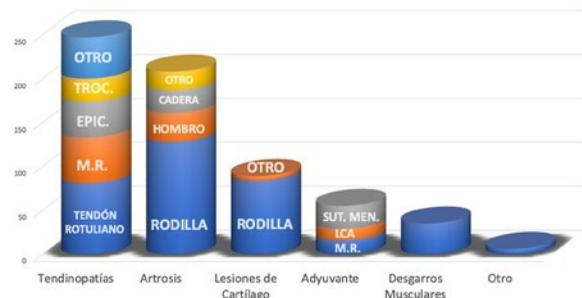
Gráfico 4: Indicaciones de PRP. Los resultados se muestran en número absoluto de respuestas. *Troc.*: Trocanteritis; *Epic.*: Epicondilitis; *M.R.*: Manguito rotador; *Sut. Men.*: Sutura meniscal; *LCA*: ligamento cruzado anterior.

TABLA 2. PROTOCOLOS DE ADMINISTRACIÓN DE PRP MÁS UTILIZADOS. LOS RESULTADOS SE MUESTRAN EN PROMEDIO Y RANGO

Indicación	Mililitros	N° Infiltraciones	Semanas entre infiltr.
Artrosis de rodilla	6.9 (2-50)	2 (1-7)	7 (1.4-25.7)
Lesiones de cartilago (rodilla)	7.3 (3-50)	2 (1-7)	6.5 (2-25.7)
Tendinopatía Rotuliana	5.5 (2-12)	2 (1-7)	4 (1-12.8)
Tendinopatía MR	5.4 (2-20)	3 (1-7)	3.5 (1-8.5)
Epicondilitis	5.1 (2-20)	2 (1-4)	3.3 (1-8.5)
Desgarro muscular	6 (2-20)	2 (1-4)	2.8 (2-3)

*Infiltr.*: Infiltraciones; *MR*: Manguito Rotador

del PRP que utilizaba. Por otro lado, encontramos una variabilidad significativa en la dosis, el número de infiltraciones y el intervalo de tiempo transcurrido entre las diferentes aplicaciones para la misma patología.

Si bien múltiples estudios de ciencias básicas respaldan los posibles efectos beneficiosos de los factores de crecimiento para aumentar la cicatrización del tejido conectivo y modular los procesos inflamatorios, los beneficios clínicos del uso de PRP no se han logrado universalmente.<sup>4,17</sup> El análisis crítico de la literatura sobre PRP muestra que existe una gran heterogeneidad en los protocolos de preparación de PRP y la composición final del PRP implementado. Existe evidencia clara de que tanto las variaciones en el volumen de sangre total tomada, la eficacia de recuperación de plaquetas, el volumen final de plasma en el que se suspenden las plaquetas, la presencia o ausencia de glóbulos blancos, y la adición de activadores exógenos para inducir la formación de fibrina, pueden afectar el carácter y la eficacia potencial del producto PRP final.<sup>18-20</sup> Por lo tanto, es fundamental conocer los protocolos de preparación y las características finales del PRP que se va a utilizar ya que influyen directamente en los re-

sultados clínicos.

Un primer dato interesante de nuestra encuesta fue que solo el 30% de los médicos conocía el protocolo de preparación del PRP. El plasma rico en plaquetas final varía significativamente de acuerdo al método de preparación utilizado.<sup>3,20</sup> Por lo tanto, es fundamental conocer el método de preparación para saber las características del PRP que se va a utilizar. Esta problemática también se refleja en la literatura. Al analizar los protocolos de preparación y la composición de PRP utilizados en ensayos clínicos para el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas, solo el 10% de los estudios proporcionó informes completos incluyendo una descripción clara del protocolo de preparación que los investigadores posteriores podrían utilizar para repetir el método.<sup>16</sup> Además, solo el 16% de los estudios suministró métricas cuantitativas sobre la composición del producto final de PRP.

Una barrera clave para nuestra comprensión de los efectos clínicos de PRP son los métodos de procesamiento heterogéneos utilizados para prepararlo y la falta de informes de características y composiciones, incluso básicas, de estas preparaciones.<sup>3</sup> En forma similar a lo reportado en la literatura, en nuestro estudio solo el 27% de los encuestados reportó realizar alguna medición del producto final utilizado. Por otro lado, entre los que sí lo hacen, encontramos que algunos parámetros relevantes, como la composición final de leucocitos o glóbulos rojos solo se midió en el 44% y 18%, respectivamente. Es importante destacar que tanto la concentración de leucocitos como la de eritrocitos pueden influenciar en los resultados clínicos.<sup>22-24</sup> Las concentraciones de leucocitos tienen una fuerte influencia en la magnitud de factores de crecimiento y las citoquinas administradas en el tejido objetivo.<sup>23</sup> Dadas las múltiples funciones de los glóbulos blancos, es posible que los leucocitos o subtipos específicos de leucocitos puedan ser beneficiosos en afecciones musculoesqueléticas específicas (por ejemplo, tendinopatía crónica),<sup>22</sup> mientras es más perjudicial en otros (por ejemplo, osteoartritis o desgarrar muscular agudo).<sup>22,24</sup> Consideramos que debido a la influencia que puede tener en los resultados clínicos la concentración final de leucocitos en el preparado final de PRP este parámetro debería documentarse y el médico que lo utiliza debería tenerlo en cuenta.

Una situación similar ocurre con los eritrocitos. Los estudios de ciencias básicas mostraron que los eritrocitos pueden afectar negativamente la función plaquetaria al alterar el pH local y promover la inflamación.<sup>25,26</sup> Además, las citoquinas proinflamatorias suministradas por la sangre inducen la producción de proteasas degradantes

del cartílago que causan la muerte de los condrocitos.<sup>25,26</sup>

Además de la problemática de la heterogeneidad del PRP final en función del método de preparación, también existe una alta variabilidad entre sujetos y aun dentro del mismo sujeto.<sup>21</sup> Por ejemplo, tanto la edad como el sexo y el índice de masa corporal, han demostrado influenciar en las concentraciones finales de los diferentes factores de crecimiento y citoquinas del PRP final.<sup>27-29</sup> Esto probablemente contribuye a la inconsistencia de los resultados informados en la literatura, y pone de manifiesto la necesidad de medir y conocer las características del PRP final utilizado.

Otro dato interesante de nuestro estudio es que el 80% de los encuestados no pudo especificar qué tipo de PRP utilizaba en sus pacientes. Lamentablemente aún no existe consenso en la literatura sobre cuál es la clasificación ideal para el PRP. En una revisión reciente de la literatura, los autores encontraron que solo en los últimos ocho años se describieron seis clasificaciones distintas.<sup>5</sup> Sin embargo, existe acuerdo entre los expertos sobre la necesidad de describir algunos componentes del PRP que han demostrado tener influencia en los resultados clínicos, como por ejemplo la concentración final de plaquetas, leucocitos y eritrocitos. Es importante remarcar en este punto que para poder catalogar el tipo de PRP utilizado en muchas clasificaciones se emplea el hemograma basal para definir las variables. A modo de ejemplo: si se eligiese definir la concentración plaquetaria del PRP final como una concentración "X veces mayor a la basal" no se podría medirlo sin saber la concentración basal de plaquetas del paciente.

Definir con claridad el tipo de PRP que se utiliza para cada patología facilita la comunicación entre colegas y permite identificar con precisión el producto utilizado en las diferentes investigaciones científicas para su reproducibilidad.

Respecto a la aplicación del PRP, encontramos una gran variabilidad en la dosis, el número de infiltraciones y el intervalo de tiempo entre las mismas utilizado para cada patología. A modo de ejemplo, y tomando las indicaciones más comunes, en el caso de la artrosis de rodilla, la dosis varió entre 2 y 50 ml, el número de infiltraciones entre uno y siete, y entre una y veinticinco semanas el intervalo de tiempo entre estas. Para las tendinopatías ocurrió algo similar: la dosis varió entre 3 y 50 ml, el número de infiltraciones entre uno y siete y el intervalo de tiempo entre dos y veinticinco semanas. Esto pone de manifiesto la enorme variabilidad que existe en la aplicación del plasma rico en plaquetas y la necesidad de buscar consensos sobre cuáles son, según la evidencia actual, las dosis, la cantidad de infiltraciones y el intervalo de tiempo adecuado para cada

patología.

Por último, es importante destacar que el 50% de los entrevistados refirió no conocer la utilidad de las terapias biológicas o desconocer su modo de aplicación. Esto pone de manifiesto la necesidad de continuar con actividades de capacitación desde la AAA que permitan a sus integrantes conocer con precisión las indicaciones para las cuáles estas terapias han demostrado ser útiles y para cuáles no, así como conocer aquellas para las que la evidencia aún es inconcluyente.

## CONCLUSIÓN

Existe una variabilidad muy significativa en la indicación, elaboración y aplicación del PRP entre los médicos de la Asociación Argentina de Artroscopia (AAA). Consideramos que identificar este problema a través de la encuesta realizada es fundamental para impulsar nuevas actividades educativas y de capacitación de los integrantes de la AAA que permita aplicar estas terapias en forma más efectiva y en línea con la mejor evidencia disponible.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zhang JY; Fabricant PD; Ishmael CR; Wang JC; Petrigliano FA; Jones KJ. Utilization of platelet-rich plasma for musculoskeletal injuries. *Orthop J Sports Med*, 2016; 4(12): 232596711667624.
- Chu CR; Rodeo S; Bhutani N; et al. Optimizing clinical use of biologics in orthopaedic surgery: Consensus Recommendations from the 2018 AAOS/NIH U-13 Conference. *J Am Acad Orthop Surg*, 2018; Oct: 1.
- Piuzzi NS; Dominici M; Long M; et al. Proceedings of the signature series symposium "cellular therapies for orthopaedics and musculoskeletal disease proven and unproven therapies—promise, facts and fantasy." International Society for Cellular Therapies, Montreal, Canadá, may 2, 2018. *Cytotherapy*, 2018; 20(11): 1381-400.
- Wang D; Rodeo SA. Platelet-rich plasma in orthopaedic surgery. *JBJS Rev*, 2017; 5(9): e7.
- Rossi LA; Murray IR; Chu CR; Muschler GF; Rodeo SA; Piuzzi NS. Classification systems for platelet-rich plasma. *Bone Joint J*, 2019; Aug; 101-B(8): 891-6.
- Arnoczky SP; Shebani-Rad S; Shebani-Rad S. The basic science of platelet-rich plasma (PRP): what clinicians need to know. *Sports Med Arthrosc Rev*, 2013; 21(4): 180-5.
- Sheth U; Dwyer T; Smith I; et al. Does platelet-rich plasma lead to earlier return to sport when compared with conservative treatment in acute muscle injuries? A systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*, 2018; 34(1): 281-8.
- Figueroa D; Figueroa F; Calvo R; Vaisman A; Ahumada X; Arellano S. Platelet-rich plasma use in anterior cruciate ligament surgery: systematic review of the literature. *Arthroscopy*, 2015; 31(5): 981-8.
- Dupleix L; Charalambous CP. Platelet-rich plasma injections as a treatment for refractory patellar tendinosis: a meta-analysis of randomised trials. *Knee Surg Relat Res*, 2017; 29(3): 165-71.
- Piuzzi NS; Ng M; Kantor A; et al. What is the price and claimed efficacy of platelet-rich plasma injections for the treatment of knee osteoarthritis in the united states? *J Knee Surg*, 2019; 32(9): 879-85.
- Schneider A; Burr R; Garbis N; Salazar D. Platelet-rich plasma and the shoulder: clinical indications and outcomes. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018; Dec; 11(4): 593-7.
- Kraeutler MJ; Garabekyan T; Mei-Dan O. The use of platelet-rich plasma to augment conservative and surgical treatment of hip and pelvic disorders. *Muscles Ligaments Tendons J*, 2016; Dec 21; 6(3): 410-9. eCollection 2016 Jul-Sep. Review.
- Zicaro JP; Yacuzzi C; Losinno A; Costa Paz M. Uso de Plasma Rico en Plaquetas para el tratamiento de tendinopatía rotuliana. *Rev AATD*, 2018; vol. 25 - N° 1: 30-4.
- Saluzzi CM; Pombo M; Larrabe L. Plasma rico en plaquetas en cirugía ortopédica y traumatológica. *Artroscopia*, 2007; vol. 14; N° 2: 145-51.
- Figueroa F. Uso de PRP en sutura meniscal. *Artroscopia*, 2020; vol. 27; N° 1: 36-40.
- Chahla J; Cinque ME; Piuzzi NS; et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am*, 2017; 99(20): 1769-79.
- Le ADK; Enweze L; DeBaun MR; Drago J. Current clinical recommendations for use of platelet-rich plasma. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018; 11(4): 624-34.
- Zhuang YW; Zeng YM; Chen YF; et al. The effects of different activators on the release curve of human platelet-rich plasma. *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 2018; 41(11): 868-72.
- King W; Toler K; Woodell-May J. Role of white blood cells in blood- and bone marrow-based autologous therapies. *BioMed Research International*, 2018; vol 2018: 1-8.
- Murray IR; Geeslin AG; Goudie EB; Petrigliano FA; LaPrade RF. Minimum information for studies evaluating biologics in orthopaedics (MIBO). *J Bone Joint Surg*, 2017; 99(10): 809-19.
- Mazzocca AD; McCarthy MBR; Chowanec DM; et al. Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Joint Surg Am*, 2012; 94(4): 308-16.
- Kia C; Baldino J; Bell R; Ramji A; Uyeki C; Mazzocca A. Platelet-Rich Plasma: Review of current literature on its use for tendon and ligament pathology. *Curr Rev Musculoskelet Med*, 2018; 11(4): 566-72.
- Kobayashi Y; Saita Y; Nishio H; et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci*, 2016; 21(5): 683-9.
- Sheth U; Dwyer T; Smith I; et al. Does platelet-rich plasma lead to earlier return to sport when compared with conservative treatment in acute muscle injuries? A systematic review and meta-analysis. *Arthroscopy*, 2018; 34(1): 281-8.
- Braun HJ; Kim HJ; Chu CR; Drago J. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med*, 2014; 42(5): 1204-10.
- Hooiveld M; Roosendaal G; Wenting M; van den Berg M; Bijlsma J; Lafeber F. Short-term exposure of cartilage to blood results in chondrocyte apoptosis. *Am J Pathol*, 2003; 162(3): 943-51.
- Yu Taniguchi; Tomokazu Yoshioka; Hisashi Sugaya y cols. Growth factor levels in leukocyte-poor platelet-rich plasma and correlations with donor age, gender, and platelets in the Japanese population. *J Exp Orthop*, 2019; Feb 2; 6(1): 4.
- Weibrich G; Kleis WKG; Hafner G; Hitzler WE. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. *J Craniomaxillofac Surg*, 2002; Apr; 30(2): 97-102.
- Xiong G; Lingampalli N; Koltsov JCB; et al. Men and women differ in the biochemical composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med*, 2018; 46(2): 409-19.