

CARACTERIZACIÓN DE LA EPITELIZACIÓN EN LA REGENERACIÓN CUTÁNEA FACIAL CON FIBRINA RICA EN PLAQUETAS Y LEUCOCITOS.

CHARACTERIZATION OF EPITELIZATION IN FACIAL CUTANEUS REGENERATION WITH FIBRIN RICH IN PLATELETS AND LEUKOCYTES.

Leodanyi Adán Socarrás ¹, Tairí Borges García ², Manuel Antonio Arce González³, Edey Delgado Rodríguez ⁴, Actheinay Cruz Cobo ⁵

¹Especialista de Primer Grado en Cirugía Maxilofacial. Hospital Universitario “Dr. Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2256-3747>
e-mail: leodanyi.adan@gmail.com

² Especialista de Primer Grado en Cirugía Maxilofacial. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-4980-1234>

³Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna y Hematología. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0001-8710-4045>

⁴Residente de Cirugía Plástica y Caumatología. “Hospital Universitario Arnaldo Milían Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0003-2362-5970>

⁵Especialista de Primer Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. “Hospital Universitario Arnaldo Milían Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. <https://orcid.org/0000-0002-2357-0191>

RESUMEN

Introducción: En el manejo de los defectos cutáneos faciales se han utilizado varias técnicas a nivel mundial. Novedosas prácticas utilizan los concentrados plaquetarios por sus propiedades moduladoras y favorecedoras de la regeneración tisular. **Objetivo:** Caracterizar la epitelización en la regeneración de defectos cutáneos faciales tratados con la utilización de la membrana de fibrina rica en plaquetas y leucocitos. **Método:** Se realizó una investigación cuasi-experimental, longitudinal y prospectiva en la consulta de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Estomatología de Villa Clara, desde septiembre de 2015 a junio de 2019. Fue seleccionada una muestra intencional de 22 pacientes según criterios establecidos por los investigadores. A partir de una autodonación de sangre del paciente se obtuvo una membrana de fibrina rica en plaquetas y leucocitos, que después de la resección de la lesión, fue suturada en el defecto quirúrgico. **Resultados:** La edad media fue 62 años y el 54,55% fueron del sexo femenino. Mostraron buena epitelización el 90.91% de los pacientes y el tiempo de epitelización predominó en la categoría estándar en el 59.09%,

seguido por la categoría corto en el 22.73%. **Conclusión:** Los pacientes que recibieron tratamiento con la membrana de fibrina rica en plaquetas y leucocitos para la reconstrucción de defectos faciales, mostraron una distribución similar en ambos sexos. Epitelizaron bien en su mayoría, con independencia de los antecedentes patológicos personales, los hábitos tóxicos, la zona anatómica afectada y el tamaño del defecto.

Palabras clave: Reconstrucción facial; regeneración tisular guiada; fibrina rica en plaquetas y leucocitos; membrana de fibrina rica en plaquetas y leucocitos; medicina regenerativa.

INTRODUCCIÓN

El manejo de los defectos faciales constituye un tema apasionante y representa todo un desafío para el Cirujano Plástico y Maxilofacial en el contexto médico actual. La primera descripción detallada sobre reconstrucción facial fue documentada en el Sushruta Samhita¹ (600-700 AC). Morales Yépez y otros² refieren que J. M. Warren en 1830 reportó la primera reconstrucción facial en América y a mediados del siglo XIX el cirujano alemán Johann Friedrich Dieffenbach fue el responsable del perfeccionamiento de las técnicas indias e italianas en Europa.

Los conceptos actuales en el campo de la cirugía reconstructiva consideran que la cara por su situación, proyección y contorno, constituye uno de los centros de atención visual más importantes y, por consiguiente, un atributo esencial para la armonía corporal. La pérdida de alguna de sus unidades, incluso por mínima que sea, se traduce en defectos que obedecen a diversas circunstancias donde los traumatismos y la resección de lesiones constituyen las más frecuentes.³

Para la reconstrucción de estos defectos, las opciones terapéuticas son múltiples al igual que los aspectos a valorar a la hora de practicar algún tipo de intervención.⁴ Los procedimientos basados en el uso de colgajos locales e injertos de piel han sido, sin duda, herramientas de gran valor hasta nuestros días. Sin embargo, su utilización en defectos de mediano y gran tamaño fundamentalmente en áreas anatómicas complejas como la pirámide nasal, el pabellón auricular y la región frontal donde la piel es más gruesa, sebácea y adherida a planos profundos, hace que su realización sea más compleja o no se obtengan los resultados esperados.⁵

En los últimos años se ha producido un notable avance en una nascente disciplina de las ciencias médicas denominada medicina regenerativa, que tiene como objetivo estimular o regenerar células, tejidos u órganos afectados. Particular importancia tienen las aplicaciones de los concentrados plaquetarios; recientemente se destacan sus beneficios como sustratos básicos para la obtención de biomateriales, por lo que resulta prometedor este nuevo uso.⁶

Fue el francés Joseph Choukroun quien hace diecinueve años atrás utilizó, por primera vez, lo que ha sido definido como un concentrado plaquetario de segunda generación: la fibrina rica en plaquetas y leucocitos. Su origen deriva del procesamiento de una muestra de sangre autóloga, y su principio se fundamenta en tratar de aunar y utilizar los efectos positivos de las sustancias implicadas en el proceso de cicatrización como plaquetas, leucocitos, células madre y otras moléculas activas como citocinas y factores de crecimiento, en una matriz tridimensional de fibrina polimerizada, para actuar sinérgicamente.⁷

Es importante destacar que todos los componentes que integran este biomaterial se encuentran de forma natural en el organismo humano; al no emplearse aditivos, convierte su acción en un proceso totalmente fisiológico, con la única consideración que las concentraciones de los diferentes elementos que actúan sobre la zona a tratar, se encuentran en una mayor concentración.⁸

Esto permite la obtención de respuestas orgánicas importantes basadas en el aumento del metabolismo celular, y así la estimulación de procesos celulares como la migración, la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, monocitos, macrófagos y queratinocitos, así como la síntesis y aposición de colágeno, elastina y proteoglicanos, lo que trae como resultado final la regeneración y remodelación del tejido.^{9,10}

Consecuentemente a la alta incidencia de lesiones cutáneas faciales, así como la necesidad de actualizar y dirigir los esfuerzos terapéuticos e investigativos ante esta problemática, nos motivamos a realizar el presente estudio con el objetivo de caracterizar la epitelización en la regeneración de defectos cutáneos faciales tratados con la utilización de la membrana de fibrina rica en plaquetas y leucocitos (MFRP-L).

MÉTODOS

Se realizó una investigación cuasi-experimental, longitudinal y prospectiva en la consulta de Cirugía Maxilofacial de la Facultad de Estomatología de Villa Clara, Cuba, en el período comprendido desde septiembre de 2015 a junio de 2019. La población objeto de estudio estuvo conformada por 93 pacientes que acudieron a dicha consulta durante ese período de tiempo y que presentaron lesiones cutáneas faciales. Se realizó un muestreo intencional, no probabilístico. La muestra de estudio quedó constituida por 22 pacientes, que dieron el consentimiento para participar en el estudio y que presentaron lesiones cutáneas faciales mayores de 1 cm donde posterior a su resección no se pudiera realizar el cierre primario de la herida.

Obtención del biomaterial:

La técnica se realizó en el Servicio Científico Técnico de Medicina Regenerativa de la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. El proceder consistió en una autodonación de 10 ml de sangre, la cual se depositó en tubos de ensayo sin anticoagulantes y se centrifugó durante 12 minutos a 2700 rpm. La pronta centrifugación modificó la integridad de la sangre total, donde la acción de la trombina sobre el fibrinógeno formó una densa red de fibrina devenida en un coágulo. El biomaterial obtenido concentra en su composición, aproximadamente, un 97 % de plaquetas y un 50 % de leucocitos, del volumen de sangre total extraída inicialmente. Se elaboró para el mantenimiento del biomaterial, un suero autólogo al 20 % que garantizó, por su composición y ventajas, la presencia de múltiples factores de crecimiento y moléculas con acción antibacteriana, lo que contribuyó a los procesos de regeneración al aportar los factores nutricionales y de crecimiento necesarios para conservar la viabilidad celular, mientras los componentes bactericidas limitaron el riesgo de contaminación e infección que pudiera haber coexistido.⁸

Aplicación del biomaterial:

Luego de ser resecada la lesión, se aplicó y adaptó la membrana al defecto, se suturó con nylon 4-0 y se colocó vendaje de cobertura. El sitio quirúrgico se evaluó clínicamente a intervalos regulares y se calculó y tabuló estadísticamente una puntuación sobre la base de varios parámetros relacionados con la regeneración tisular.

Las variables estudiadas fueron la edad, sexo, tamaño del defecto, zona anatómica, grado de epitelización, tiempo de epitelización, antecedentes patológicos personales (APP) y hábitos tóxicos. Los datos obtenidos fueron recolectados en fichero automatizado, para lo que fue utilizado el paquete estadístico SPSS para Windows, versión 19,0. La información fue resumida en cuadros estadísticos. Se realizaron distribuciones de frecuencias, absolutas y relativas (por cientos), y se utilizaron medidas de resumen (media y desviación típica). Se aplicó la prueba estadística de comparación de proporciones para una muestra y prueba de independencia (estadístico Chi cuadrado), con un nivel de significación $\alpha=0,05$. La decisión estadística fue tomada respecto al valor de la significación (p) del estadígrafo: si $p>0,05$ se consideró no significativa, si $p<0,05$ se consideró significativa la prueba. El presente estudio se acogió a los principios éticos de la Convención de Helsinki de 1983 para la investigación médica. Solo el personal médico vinculado a la investigación tuvo acceso a los datos y los resultados, que se mantuvieron en estricta privacidad, para lo que se firmó un acuerdo legal de no divulgación y confidencialidad.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes por edad y sexo. El grupo de edad predominante fue de 50 a 59 años (nueve pacientes, 40,91%), seguido del grupo de 70 a 79 años (siete, 31,82%); la edad media estuvo en los $62,82 \pm 11,28$ años. Del total de pacientes 12 (54,55%) fueron del sexo femenino y 10 (45,45%) masculinos. Estos resultados no difieren de forma significativa, $p=0,5204$. De los nueve pacientes que se encontraban en el grupo de edad predominante (50 a 59 años) siete (31,82%) correspondieron al sexo femenino. La distribución por grupos de edades fue similar en ambos sexos, lo que se corrobora con la significación del estadígrafo, $p=0,4767$.

Tabla 1. Distribución por edad y el sexo.

Edad (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
<50	2	9,09	1	4,55	3	13,64
50 a 59	7	31,82	2	9,09	9	40,91
60 a 69	-	-	2	9,09	2	9,09
70 a 79	2	9,09	5	22,73	7	31,82
80 y más	1	4,55	-	-	1	4,55
Total	12	54,55	10	45,45	22	100

Edad media=62,82 años

Desviación típica=11.28 años

Z=0,6427

$p=0,5204$

Chi cuadrado=1,4819

$p=0,4767$

El grado de epitelización se relaciona con la presencia de APP y hábitos tóxicos en los pacientes tratados con la MFRP-L, como se muestra en la tabla 2. Resultaron bien epitelizados 20 pacientes (90,91%) del total y solo dos (9,09%) moderadamente epitelizados. No se encontraron pacientes en las categorías de no epitelizados ni pobremente epitelizados. Se identificaron APP en nueve (40,91%) de los pacientes, siete (31,82%) resultaron bien epitelizados y dos (9,09%) moderadamente epitelizados. De los 13 pacientes con APP ausentes (59,09%) todos estuvieron bien epitelizados. No existió dependencia estadística significativa entre el grado de epitelización y la presencia de antecedentes patológicos personales, $p=0,3037$.

El hábito del tabaquismo lo presentaban siete pacientes (31,82%), cinco (22,73%) quedaron bien epitelizados y dos (9,09%) moderadamente. El grado de epitelización no dependió de la presencia de tabaquismo, $p=0,161$.

El alcoholismo solo se identificó en dos casos (9,09%), uno resultó bien epitelizado y uno moderadamente, ambos para un 4,55%. No existió dependencia estadística significativa del grado de epitelización con la presencia de alcoholismo, $p=0,4117$.

Tabla 2. Grado de epitelización en relación a los APP y hábitos tóxicos.

Antecedentes patológicos personales y hábitos tóxicos		Grado de epitelización				Total	
		Bueno		Moderado			
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Antecedentes patológicos personales	Presentes	7	31,82	2	9,09	9	40,91
	Ausentes	13	59,09	-	-	13	59,09
	Total	20	90,91	2	9,09	22	100
Hábitos tóxicos	Tabaquismo	5	22,73	2	9,09	7	31,82
	Alcoholismo	1	4,55	1	4,55	2	9,09

Nota: no pacientes no epitelizados ni pobremente epitelizados

(APP y grado de epitelización) Chi cuadrado=1,0577 $p=0,3037$

(Tabaquismo y grado de epitelización) Chi cuadrado=1,8910 $p=0,1691$

(Alcoholismo y grado de epitelización) Chi cuadrado=0,6738 $p=0,4117$

En la tabla 3 se distribuyen los pacientes tratados con MFRP-L según el grado de epitelización, zona anatómica afectada y tamaño del defecto quirúrgico. La afectación de una zona anatómica se evidenció en 15 pacientes (68,18%), de ellos 14 (63,64%) estuvieron bien epitelizados y uno (4,55%) moderadamente. En los pacientes con afectación de una zona anatómica predominaron los defectos pequeños (nueve, 40,91%) y los defectos medianos y grandes se observaron en tres pacientes (13,64%) en cada uno. En el caso de los tres pacientes con defectos grandes dos (9,09%) estuvieron bien epitelizados y uno (4,55%) resultó moderadamente epitelizado.

Se identificaron seis pacientes (27,27%) con afectación de dos zonas anatómicas, cinco (22,73%) bien epitelizados y uno (4,55%) moderadamente epitelizado. Se encontraron defectos pequeños en tres casos (13,64%), medianos en dos (9,09%) y grandes en un solo paciente (4,55%) que epitelizó bien. Con afectación de tres zonas anatómicas solo se identificó un paciente (4,55%) con un defecto de tamaño mediano bien epitelizado.

La mayoría de los pacientes epitelizaron bien, independientemente de la zona anatómica afectada, $p=0,7322$.

Tabla 3. Grado de epitelización en relación a la zona anatómica y el tamaño del defecto.

Zona anatómica	Tamaño del defecto	Grado de epitelización				Total	
		Bueno		Moderado		Nº	%
		Nº	%	Nº	%		
Una zona	Pequeña	9	40,91	-	-	9	40,91
	Mediana	3	13,64	-	-	3	13,64
	Grande	2	9,09	1	4,55	3	13,64
	Total	14	63,64	1	4,55	15	68,18
Dos zonas	Pequeña	3	13,64	-	-	3	13,64
	Mediana	1	4,55	1	4,55	2	9,09
	Grande	1	4,55	-	-	1	4,55
	Total	5	22,73	1	4,55	6	27,27
Tres zonas	Mediana	1	4,55	-	-	1	4,55
Total		20	90,91	2	9,09	22	100

Nota: no se presentaron pacientes con cuatro zonas anatómicas

(Zona anatómica y grado epitelización)

Chi cuadrado=0,6233

p=0,7322

En la tabla 4 se relacionan el tiempo y el grado de epitelización. Predominaron 13 pacientes con tiempo de epitelización estándar (59,09%), seguidos de cinco (22,73%) con tiempo de epitelización corto y solo cuatro (18,18%) presentaron un tiempo prolongado.

En la totalidad de los 13 pacientes con tiempo estándar (59,09%) la epitelización fue buena, lo mismo que en los cinco pacientes (22,73%) con tiempo corto. De los cuatro pacientes con tiempo prolongado dos tuvieron buena epitelización y dos moderada, ambos constituyeron un 9,09% del total en estudio.

El tiempo de epitelización se asoció de forma significativa al grado de epitelización, $p=0,0071$.

Tabla 4. Relación entre el tiempo y el grado de epitelización.

Tiempo de epitelización	Grado de epitelización					
	Bien epitelizado		Moderadamente epitelizado		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Corto	5	22,73	-	-	5	22,73
Estándar	13	59,09	-	-	13	59,09
Prolongado	2	9,09	2	9,09	4	18,18
Total	20	90,91	2	9,09	22	100

Chi cuadrado=9,9000

p=0,0071

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

La edad se plantea como un factor de riesgo para la aparición de diversas enfermedades crónicas en el adulto. A medida que aumenta la edad, aumenta la incidencia de lesiones en la piel, sobre todo en zonas del cuerpo expuestas a diferentes agentes morbosos dentro de los cuales las radiaciones solares y los traumatismos cobran vital importancia. Esta misma consideración puede extrapolarse al territorio facial el cual por su prominencia y exposición constituye uno de las zonas más afectados.¹

*Autores como Shakeel y otros*¹¹ han señalado un aumento de la incidencia de pacientes con defectos faciales relacionados con una mayor edad y etiología mayormente patológica, en tanto resaltan una menor frecuencia en pacientes menores de 36 años en los que la causa traumática ha sido el factor predominante.

*Artiles y otros*¹⁰ en un estudio para evaluar la evolución clínica de los defectos faciales rehabilitados con la MFRP-L encontraron que el grupo de edades que mayor predominio de pacientes presentó se encontraban el de 50-59 años lo cual coincide con nuestros resultados. En cuanto al sexo, nuestros resultados difieren con los autores antes mencionados¹⁰ quienes plantean que el masculino tiene una mayor incidencia.

Consideramos que resultados encontrados en este aspecto, se relacionan con las características demográficas de la población cubana donde se observa un predominio femenino en la población mayor de 50 años y otro factor pudiera ser la mayor frecuencia con que la mujer acude, en nuestro medio, en busca de soluciones estéticas a los defectos faciales.

Los pacientes estudiados epitelizaron bien en su mayoría, tanto los que presentaban APP y hábitos tóxicos como los que no los tenían. Esto habla a favor de la inocuidad del tratamiento y de los buenos resultados de la técnica en todo tipo de pacientes, sin prácticamente eventos adversos ni complicaciones.

Autores como *Dohan-Ehrenfest* y otros¹², reportan las ventajas de la MFRP-L en el proceso de epitelización, por su efecto sobre los tejidos blandos, lo que ha permitido su utilización en la cirugía plástica y maxilofacial.

Referente a la relación de la epitelización con APP y hábitos tóxicos, *Crisci* y otros¹³ encontraron que al aplicar la MFRP-L en tres pacientes diabéticos con úlceras asociada a osteomielitis en miembros inferiores, obtuvieron una epitelización total de los defectos.

Según plantea *Sun* y otros¹⁴, el efecto de la MFRP-L en la epitelización está dado por su potencial mitótico a nivel celular, inhibiendo la apoptosis o muerte celular programada, y angiogénico, estimulando la formación de nuevos vasos sanguíneos que irrigarán la zona mejorando de esta forma la cicatrización y regeneración.

Aunque existió un predominio de pacientes con afectación de una zona anatómica y tamaño pequeño de lesión, la mayoría, independientemente a estas características obtuvieron buena epitelización. Este resultado indica la potencialidad de esta novedosa técnica en el tratamiento de defectos tanto pequeños como grandes y en pacientes con afectaciones de varias zonas anatómicas. Debemos señalar que de los dos pacientes con grado de epitelización moderado, uno presentaba un defecto grande con una zona anatómica afectada, y el otro paciente, un defecto mediano con afectación de dos zonas anatómicas; estos casos además de presentar defectos de mayor tamaño, presentaban enfermedades crónicas, hábitos tóxicos y edad avanzada, condiciones que influyeron de forma negativa en la epitelización.

En los pacientes incluidos en la investigación, la mayoría tuvo un tiempo de epitelización estándar, y resultaron bien epitelizados. Estas variables mostraron asociación estadística significativa. Precisamente los dos pacientes moderadamente epitelizados presentaron un tiempo de epitelización prolongado.

Al respecto coincidimos con autores como *Franco Mora* y otros¹⁵ quienes utilizan la fibrina rica en plaquetas pura en los grandes defectos, posterior a la resección de tatuajes, obteniendo una buena epitelización y en un tiempo corto con respecto a las terapias convencionales. Por otra parte, *Pinto* y otros¹⁹ aplicaron la MFRP-L a 44 pacientes con úlceras en miembros inferiores donde observaron la epitelización de los defectos en el 100% de los pacientes. Nuestros resultados coinciden con los de estos autores.

CONCLUSIONES

Se aplicó tratamiento con la MFRP-L a pacientes con defectos faciales, con distribución similar en ambos sexos. Epitelizaron bien en su mayoría, con independencia a la presencia de APP y hábitos tóxicos, de la zona anatómica afectada y el tamaño del defecto.

Predominó un tiempo de epitelización estándar y el grado de epitelización fue bueno en la mayoría de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhashagratna KKL. An english translation of the Susruta Samhita. Calcutta: WilkinsPress; 1907.
2. Morales Yépez HA, Erazo Franco MA, Parada Villavicencio S, Ríos González ÁG, Barreda Gaxiola MA, De la Concha Blankenagel E. Reconstrucción nasal con colgajo frontal en un solo tiempo quirúrgico. Rev Sanid Milit Mex [Internet]. 2011 [citado 10 Jun2020];65(3): [aprox. 6p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sanmil/sm-2011/sm113j.pdf>
3. Grace K, Austin MD, William W, Shockley MD. Reconstruction of Nasal Defects: Contemporary Approaches. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]. 2016 oct [citado 10 Jun 2020]; 24(5): [aprox. 7p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5077171/>
4. Adán Socarrás L. Reconstrucción parcial del complejo hélix-antihélix con la auriculoplastia de Dieffenbach. Informe de caso. Acta Méd Centro [Internet]. 2019 [citado 10 Jun 2020]; 13(2): [aprox. 9 p]. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/964/1299>
5. Kim YH, Yoon HW, Chung S, Chung YK. Reconstruction of cutaneous defects of the nasal tip and alar by two different methods. Arch Craniofac Surg [Internet]. 2018 Dec [citado 10 Jun 2020];19(4): [aprox. 4 p].260-263. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6325337/>
6. Salgado Peralvo AO, Salgado García A, Arriba Fuente L. Nuevas tendencias en regeneración tisular: fibrina rica en plaquetas y leucocitos. Rev Esp Cir Oral Maxil [Internet].2017[citado 10 Jun 2020];39(2): [aprox. 8 p].Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/maxi/v39n2/1130-0558-maxi-39-02-00091.pdf>
7. Giannini S, Cielo A, Bonanome L, Rastelli C, Derla C, Corpaci F, *et al.* Comparison between PRP, PRGF and PRF: Lights and shadows in three similar but different protocols. Eur Rev Med Pharmacol Sci [Internet]. 2015[citado 10 Jun 2020];19(6):[aprox. 4 p].Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855914/>
8. Arce González MA, Díaz Suárez AM, Díaz Hernández M, Hernández Moreno VJ. Fibrina rica en plaquetas y leucocitos: biomaterial autólogo excelente para la regeneración tisular. Medident Electrón [Internet]. 2018 [citado 10 Jun 2020]; 22(1): [aprox. 7 p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432018000100003

9. Culhaoglu R, Taner L, Guler B. Evaluation of the effect of dose-dependent platelet-rich fibrin membrane on treatment of gingival recession: a randomized, controlled clinical trial. J Appl Oral Sci [Internet]. 2018 [citado 10 Jun 2020]; 26: [aprox. 11 p]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768524/>
10. Artilés López L, López González I, Pérez González M, Borges García T, Santos Zambrano TB, Fimia Duarte R, et al. Evolución clínica de defectos quirúrgicos faciales rehabilitados con membrana rica en fibrina. The Biologist [Internet]. 2018 ene-jul [citado 6 Feb 2020]; 16(1):[aprox. 11 p]. Disponible en: <http://revistas.unfv.edu.pe/index.php/rtb/article/view/301/0>
11. Shakeel M, Imran M, Khan A, Ahmad M, Shafi M, Ahad M. Forehead Flap For Nasal Reconstruction Our Experience With 40 Cases. Journal of Dental and Medical Sciences [Internet]. 2016 Sep. [citado 21 Feb 2020]; 15(9): 45-150. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/8a09/adc33824f62a82071125c3a1dd3dfac5d331.pdf?_ga=2.48560494.931175076.1598855673-1821790535.1598855673
12. Dohan-Ehrenfest DM, Sammartino G, AwadShibli J, Hom-Lay W, De-Rong Z, Jean-Pierre B. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (platelet-rich plasma - PRP, or platelet-rich fibrin - PRF): The International Classification of the POSEIDO. PoseidoJ [internet]. 2013 [citado 10 Jun 2020];(1)1: [aprox. 11 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/285762930_Guidelines_for_the_publication_of_articles_related_to_platelet_concentrates_Platelet-Rich_Plasma_-_PRP_or_Platelet-Rich_Fibrin_-_PRF_The_international_classification_of_the_POSEIDO
13. Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E, Benincasa G, Crisci M. Use of Leukocyte Platelet (L-PRF) Rich Fibrin in Diabetic Foot Ulcer with Osteomyelitis (Three Clinical Cases Report). Diseases [Internet] 2018 [citado 10 Jun 2020]; 6(2): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6023512/>
14. Sun XL, Zhou YM, Zhao JH, Zheng L, Yang TT. The effect of platelet-rich fibrin on biologic characteristics of osteoblasts. Shanghai Kou Qiang Yi Xue [Internet]. 2015 Feb [citado 10 Jun 2020]; 24(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858372>
15. Franco Mora MC, Calzada Torres S, Pichín Quesada A, Alí Pérez N, Gómez Almira D. Aplicación del concentrado de plaquetas en la exéresis de tatuajes. MEDISAN [Internet] 2015 [citado 10 Jun 2020]; 19(5): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000500001
16. Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quiryne M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of

refractory leg ulcers: a prospective cohort study. Platelets [Internet].2018 [citado 10 Jun 2020];29(5): [aprox. 7p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28727481/>