

# Comparación del uso del plasma rico en plaquetas, solo o combinado, sobre el proceso de cicatrización en heridas quirúrgicas

## Comparison of the use of platelets-rich plasma, alone or combined, on the healing process in surgical wounds

Juan Andrés Segarra-Martínez<sup>1\*</sup>, Edy Paul Castillo-Hidalgo<sup>2</sup> y Pablo Giovanni Rubio-Arias<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Azuay, Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad Católica de Cuenca, Posgrado, Health & Behavior HBr Group. Cuenca, Azuay, Ecuador.

\*Correo electrónico: [juan.segarra.66@est.ucacue.edu.ec](mailto:juan.segarra.66@est.ucacue.edu.ec)

### RESUMEN

Con el objeto de evaluar la utilización del suero rico en plaquetas (PRP), solo o combinado con otros activadores celulares, como son el cloruro de calcio y/o la trombina, sobre el proceso de cicatrización de la piel en conejos con heridas inducidas artificialmente, se llevó un experimento en el cual se utilizaron 10 unidades experimentales, a los cuales se les realizaron 3 heridas (incisiones quirúrgicas de 5 cm), una en la zona de la espalda entre T4 y T8, y dos en los omoplatos, las que fueron posteriormente tratadas con PRP como inductor de la cicatrización (T1), PRP + PRP con CaCl<sub>2</sub> (T2) y PRP con Trombina (T3). Los efectos cicatrizantes de los 3 tratamientos fueron evaluados los días (d) 7 post-operación, mediante la evaluación macroscópica de la herida y, en el d 15 se realizó la evaluación del tejido, con la metodología de tinción tricromía de Masson. Los resultados consistieron en conseguir: tejido conectivo fibroso, presencia de fibroblasto, presencia de elementos mediadores de la inflamación, tales como neutrófilos, linfocitos e histocitos, presencia de neovascularización y la cicatrización completa; todo ellos codificados en una escala semicuantitativa donde se colocó 1 si el hallazgo fue leve, 2 de forma moderada y 3 completo. Los resultados obtenidos indicaron la no existencia de diferencia estadística ( $P < 0,05$ ) entre los 3 tratamientos aplicados, no obstante, todos ellos demostraron un avance efectivo en el proceso de cicatrización en la piel de los conejos, al demostrar un claro indicio de aceleración de los procesos de vascularización y la abundancia y proliferación de los fibroblastos desde el d 7, lo cual acorta el tiempo de sanación de las heridas, consolidando al PRP como una alternativa terapéutica en la reparación de tejidos.

**Palabras clave:** *Oryctolagus cuniculus*; cicatrización; plasma; trombina; cloruro de calcio

### ABSTRACT

In order to evaluate the use of platelets-rich serum (PRP), alone or combined with other cellular activators, such as calcium chloride and / or thrombin, on the skin healing process in rabbits with artificially induced wounds. To do this, 10 experimental units were used to which 3 surgical incision wounds of 5 cm were made, an area of the back between T4 and T8 and two in the shoulder blades, which will be treated with PRP as a healer (T1), PRP + PRP with CaCl<sub>2</sub> (T2) and PRP with Thrombin (T3). The healing effects of the 3 treatments were evaluated on days (d) 7 post-operation action, by microscopic evaluation of the wound and on d 15 the tissue evaluation will be carried out, with Masson's trichromy staining methodology. The results consisted of obtaining: fibrous connective tissue, presence of fibroblast, presence of elements that mediate inflammation such as neutrophils, lymphocytes and histocytes, presence of neovascularization and complete healing; all of them coded on a semi-quantitative scale where 1 is placed if the finding was mild, 2 moderately and 3 complete. The results obtained indicated the non-existence of statistical difference ( $P < 0.05$ ) between the 3 treatments applied, however, all of them demonstrated an effective advance in the healing process in the skin of rabbits, by demonstrating a clear indication of acceleration of the vascularization processes and the abundance and proliferation of fibroblasts from d 7, which shortens the healing time of wounds, consolidating PRP as a therapeutic alternative in tissue repair.

**Key words:** *Oryctolagus cuniculus*; healing; plasma; thrombin; calcium chloride

## INTRODUCCIÓN

Las heridas quirúrgicas constituyen una de las citas más habituales de consulta en cirugía veterinaria. El desconocimiento de los principios básicos del abordaje sobre el tratamiento de este tipo de herida podría desencadenarse en peores complicaciones, con secuelas permanentes, ya sea en la función anatómica o la estética del animal [17].

Una herida es una interrupción de la integridad anatómica, fisiológica y funcional del tegumento, piel y mucosas. Se considera que la etiología es un agente físico de tipo mecánico. Los signos y síntomas son dolor, hemorragia, separación de los bordes e inflamación y su cicatrización requiere un complejo balance entre elementos de la matriz y factores de crecimiento (FC) [7].

Como es sabido, la piel es el órgano más grande, tanto en el ser humano como en los animales, tiene un alto grado de importancia debido a que ésta cumple con varias funciones en el cuerpo entre las que se destacan la termorregulación, la sensibilidad, protección, funciones metabólicas, entre otros [23]. Se encuentra formada por tres diferentes capas: epidermis, dermis e hipodermis. Estas tres capas forman parte de la mayoría de los mamíferos, sin embargo, en el caso de los conejos (*Oryctolagus cuniculus*), existe una capa denominada película, conformada por un músculo esquelético subcutáneo, esta capa tiene más importancia cuando se trata de comercializar su piel ya que en el proceso de curado y su remoción es diferente a la habitual [20].

De allí que sea de suma importancia entender los mecanismos etiológicos que producen las heridas para establecer el alcance de la lesión, en cuanto a cantidad de tejido necrótico y grado de contaminación presente en la misma; ya que estos mecanismos son factores clave a la hora de orientar el tratamiento más idóneo y el tipo de cierre o cicatrización que hay que emplear [5].

La cicatrización es un proceso dinámico que combina eventos físicos, químicos y celulares para regenerar el tejido lesionado o sustituirlos por colágeno [5]. También una herida se refiere a una complejidad que caracteriza el balance entre elementos que juegan un papel importante en el proceso de la restauración y que depende de una serie de elementos, tales como: la base o matriz, FC, eritrocitos, tamaño, tensión, movilidad, infección y tejido subyacente [7, 19].

En el proceso normal de cicatrización en los animales en general, se diferencian 4 etapas: una primera fase denominada inflamatoria, que ocurre entre el primer y segundo día (d) y que se caracteriza por una respuesta vascular y otro celular, manifestadas por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y aparición de leucocitos, formándose una costra que sella la herida. Durante este período, el tejido no recupera una fuerza de tensión apreciable y depende únicamente del material de sutura para mantener su posición. Una segunda fase llamada proliferativa, que se da entre el tercer y décimo cuarto d. En este período, aparecen los fibroblastos (células germinales del tejido fibroso) que van a formar el tejido de granulación, compuesto por sustancia fundamental y colágeno. Además, ocurre recanalización de los vasos linfáticos y se forman capilares sanguíneos.

Fase de remodelación: Se extiende entre el décimo quinto d hasta que se logra la cicatrización completa (seis meses a un año). El principal evento fisiológico es la epitelización y el aumento progresivo de la fuerza tensil de la piel (del 70 al 90 % de la fuerza de tensión original). Posteriormente, ocurre la remodelación del colágeno y la regresión endotelial, traducida clínicamente por una disminución del color de la cicatriz [25].

Las cirugías abiertas en animales comprenden una práctica invasiva pero esencial que, a diferencia de otros métodos, permiten al veterinario observar con mayor claridad la zona en la que se requiere intervención, aunado a esto es posible la palpación lo que representa un gran plus a la hora de identificar el área afectada [22]. La recuperación post-cirugía es una etapa con igual importancia que la operación, ya que requiere de cuidados especiales para evitar que la herida sufra alguna complicación, favoreciendo así una cicatrización más acelerada [28].

La forma en la que se tratan las heridas ha ido evolucionando con el pasar del tiempo y la invención de la asepsia, ya que antiguamente se usaba incluso heces de animales para tratar las heridas de los humanos, por lo que las infecciones no solo se hacían presentes, sino que se creía que era parte del proceso de curación y cicatrización [22].

El uso del plasma rico en plaquetas (PRP), aunque relativamente nuevo, presenta varias ventajas que permiten, que los procesos de curación mejoren, tanto en el tiempo como en la efectividad de los mismos, a esto hay que agregar que sus efectos secundarios son mínimos [14]. La regeneración acelerada que brinda este método, es debida específicamente a las plaquetas en sí, ya que su función primordial es la de reparación de tejidos contribuyendo con la cicatrización [11].

El uso de PRP, que no es más que el líquido previamente procesado de sangre extraída del paciente a tratar, cuya principal característica es poseer una cantidad de plaquetas por encima de la media, es la que ayuda principalmente a la regeneración de la piel y tejido óseo [10].

La efectividad del PRP en Medicina Humana ya ha sido probada y su aplicación se ha dirigido principalmente en la recuperación de huesos fracturados; este método se está aplicando de la misma forma en animales, teniendo excelentes resultados con la combinación de terapia física [6, 26].

La cicatrización es un proceso que lleva a su vez varias etapas, en las cuales no solo se requiere de cuidado especiales, sino que el tiempo es un factor importante, por lo tanto, el uso de PRP favorecería una rápida recuperación ósea, regeneración de tejidos y la disminución del sangrado [1].

En la PRP, la fuente del tratamiento la constituye el mismo paciente (su propio plasma), por lo que el rechazo llega a ser mínimo, sugiriéndolo, por lo tanto, como una opción viable y segura en muchos procesos postquirúrgicos, aunado a lo que ya se ha mencionado, en que tanto en el equipo como el entrenamiento, requerido para la obtención del PRP es mínimo, y el costo del tratamiento es relativamente económico en comparación con otros procesos terapéuticos de elección [9].

Como ya se indicó con anterioridad, el uso de la PRP ha sido enfocado principalmente en la Medicina Humana, sin embargo, su utilidad puede ser igual de evidente en la Medicina Veterinaria [13], aunque los estudios en esta última son menos, los mismos, presentan resultados positivos de restauración, como lo indica González y col. [11], cuyos resultados en tratamientos para enfermedades degenerativas de las articulaciones en equinos (*Equus caballus*) son alentadores; sin embargo, requiere de mucha más investigación; de igual manera Mickleson y col. [18] exponen que el uso de PRP al tratar heridas en una gran cantidad de animales silvestres, se obtiene una recuperación más eficiente en cuanto a tiempos se refiere.

Otras de las aplicaciones experimentales del uso de PRP en Medicina Veterinaria la constituye los citado por Ozgursoy y col. [21], quienes demostraron en sus estudios que es posible tratar heridas a nivel de las cuerdas vocales, mediante la administración de 6 dosis de

PRP inyectadas localmente, logrando con ello, tanto una mejora en el estado de las mismas, así como la ausencia de efectos secundarios severos. Mientras que Bonilla y col. [2] señalan que, la mejora en heridas epidérmicas posterior a la aplicación de PRP comparado, con el control en piel de conejos fue evidente colaborando en gran medida en la relación del tejido dañado.

El proceso de curación de una herida requiere de diversos componentes que permitirán que la misma recorra las diferentes etapas por las que ésta atraviesa sin complicaciones, ya que debido a la complejidad de este proceso el tiempo es un factor importante, dando al cuerpo la libertad de soportar estas fases sin dificultades [16]. Cabe recalcar, que, sin importar el tamaño de la incisión, el riesgo sigue estando presente al tratarse de la interrupción del tejido de la piel, por lo que, tanto la asepsia como el cuidado son importantes en este proceso [4].

Teniendo en cuenta estos estudios previos, se puede afirmar que el uso de PRP es bastante fiable, aunque el uso en animales no ha sido de manera rutinaria, por esas razones se planteó esta investigación, cuyo objetivo fue la evaluar el uso de PRP, solo o con la ayuda de otros activadores celulares (cloruro de calcio y trombina) sobre el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas en pequeños mamíferos, específicamente en conejos.

## MATERIALES Y METODOS

### Selección de las unidades experimentales

El experimento se llevó a cabo sobre 10 pacientes experimentales (UP) de la especie cunícola, que debían cumplir con los siguientes criterios: de aproximadamente 3 a 6 meses de edad, sexo hembra, raza mestiza y con un peso corporal promedio de 2,5 kilogramos (kg). Dichos pacientes fueron sometidos a tres tratamientos:

- T1: PRP solo
- T2: PRP + cloruro de calcio
- T3: PRP + Trombina.

Para minimizar la variación individual, referido a posible respuesta cicatricial individual, a cada UP (coneja), se le realizaron 3 incisiones sobre la piel a nivel del dorso de los pacientes, en donde se le aplicó cada uno de los tratamientos señalados para la cicatrización.

### Protocolo de realización de heridas

Para provocar las heridas en las 10 conejas, se le colocó en decúbito esternal, a fin de exponer el dorso del paciente y realizar la tricotomía en esta zona. De forma posterior se realizó la asepsia de la zona a incidir.

A cada uno de los pacientes se les realizó 3 incisiones quirúrgicas de forma horizontal y vertical, es decir, cuando se realizaron las disecciones se obtuvo: herida dorsal derecha, herida dorsal izquierda y herida dorsal media, siguiendo la línea de los omoplatos y T4-T8 (FIG. 1). Por este método se obtuvieron las heridas con una distancia aproximada de 5 centímetros (cm), diseccionando las 3 capas de la piel (epidermis, dermis e hipodermis). Previo a la realización de las incisiones quirúrgicas en los conejos, ellos fueron tranquilizados con diazepam a dosis de 1 miligramo-kg<sup>-1</sup> (mg-kg<sup>-1</sup>), y mezcla de clorhidrato de xilazina a dosis de 5 mg-kg<sup>-1</sup> con clorhidrato de ketamina a dosis de 35 mg-kg<sup>-1</sup>, administrada por vía intramuscular [29], el



**FIGURA 1. Zonas de referencia donde se realizó la disección para la toma de muestra**

mantenimiento se realizó con isoflurano al 3 % con un flujo de oxígeno de 2 litros-minutos<sup>-1</sup> (L-min<sup>-1</sup>) a través de mascarilla facial [27].

Una vez culminada las disecciones, le fueron aplicando los tratamientos (PRP) y se procedió a suturar la herida, quedando distribuido de la siguiente forma en cada animal: en la herida derecha se introdujo solo plasma (T1), en la herida media; PRP + cloruro de sodio (T2) y en la herida izquierda; PRP + trombina (T3). Después de un rango de 7 d se realizó la extracción de una muestra de las 3 heridas de cada conejo para ejecutar los respectivos análisis histológicos para ver su evolución.

### Plasma rico en plaquetas

El PRP se obtuvo de la sangre del mismo paciente; para ello se extrajo del mismo ejemplar una muestra de sangre 2 mililitros (mL), añadido a un tubo conteniendo citrato de sodio como anticoagulante, la sangre fue extraída de la vena yugular. Esta muestra, luego se sometió a un proceso de centrifugado (Bionote, modelo Mini 10, Corea) durante un tiempo de 5 min a una velocidad de 1200 G, con el objetivo de separar los glóbulos rojos (GR) y el resto de elementos celulares.

La capa superior contentiva de los GR fue extraída, lo cual permitió obtener un material con un alto contenido de plaquetas, que además cuenta con proteínas estabilizadoras, factores de crecimiento, nutrientes, entre otros. Este producto presenta el contenido de plaquetas de tres a siete veces superior a una muestra normal, una vez concluido con el proceso de centrifugado [26].

### Respuesta al tratamiento

Para la comprobación de la efectividad de los tratamientos se utilizó la técnica de Tricromía de Masson (TTM) [2], la cual muestra el avance del proceso de cicatrización, tanto a los 7, como los 15 d post-cirugía. Esta técnica constituye una técnica de coloración especial, donde se emplean tres colorantes para diferenciar el núcleo

celular, el citoplasma y las fibras de colágeno, estas últimas son las indicadoras de cicatrización, y se aprecian bajo el microscopio como unas fibras gruesas o haces.

### Análisis estadístico

Las variables respuestas evaluadas como proceso de cicatrización en el paciente consistieron en conseguir: presencia de tejido conectivo fibroso, de fibroblasto, de elementos mediadores de la inflamación, tales como neutrófilos, linfocitos e histocitos, de neovascularización y la cicatrización completa; todo ellos codificados en una escala semicuantitativa donde se coloca 1 si el hallazgo fue leve, 2 de forma moderada y 3 completa.

El análisis de los datos se realizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis [24], para comparar los tres tratamientos (T1, T2 y T3), en cada una de las fases del proceso de cicatrización medidos a los 7 y 15 d post cirugía mediante el paquete estadístico (SAS) [24].

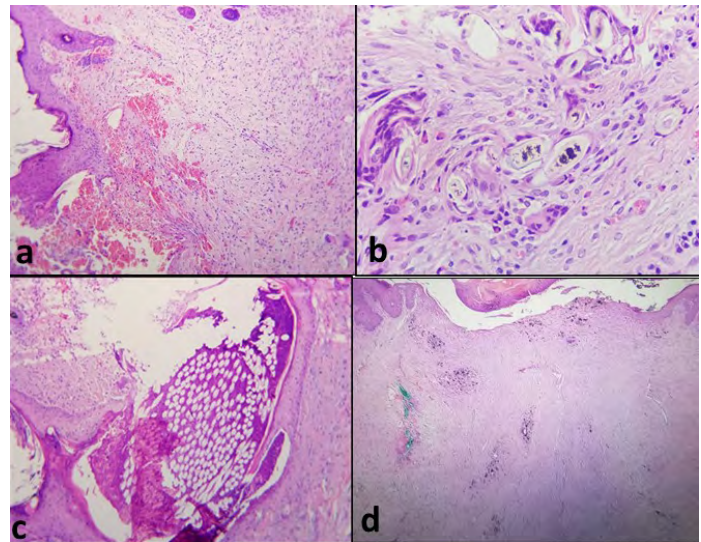
### RESULTADOS Y DISCUSION

La cicatrización es el proceso que se da para reparar los tejidos dañados. Cuando un individuo presenta una lesión o se le realiza de forma experimental una herida, como este caso, se desencadena una serie de eventos fisiológicos que culminarán con la reparación del tejido, llegando incluso a sobreponerse temporalmente entre sí [3, 8, 15].

La cicatrización, comienza inmediatamente después de una lesión o incisión y consiste en una perfecta y coordinada cascada de eventos celulares y moleculares que interactúan para que ocurra la reconstitución del tejido [17]. El proceso se divide en fases: inflamatoria, proliferativa y de remodelación. La etapa inflamatoria se caracteriza por el reclutamiento de leucocitos (neutrófilos y macrófagos) hacia el lugar de la lesión. En la fase proliferativa, que presenta un tiempo estimado de 5 a 20 d, ocurre la migración de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, resultando en la nueva epitelización, con formación de tejido de granulación y neovascularización. Por último, en la maduración, el exceso de colágeno es degradado y varias enzimas proteolíticas conducen a la reparación del tejido [21]. Estos procesos, etapas o fases se pueden apreciar en la FIG. 2.

En la TABLA I se muestran los hallazgos detectados a los 7 d post cirugía, de acuerdo al tratamiento aplicado sobre la herida del paciente. En el mismo se puede apreciar las cinco etapas o fases de cicatrización estudiadas, por tratamiento y el grado de resolución.

En la misma, se observan las respuestas totales por tratamiento, que al plasmar los valores a través de la FIG. 3, se aprecia de forma visual que los tratamientos T1 y T3 son bastantes similares, mientras que el



**FIGURA 2. Características histológicas de la reparación de la piel en conejos tratados con PRP. Secciones histológicas representativas de la piel teñidas con H&E. | a. Fibrosis y fibroblastos, zonas de hemorragia e inflamación heterofilica. | b. Inflamación linfoplasmocítica asociada a fragmentos de pelo (furunculosis). | c. Inflamación y fibrosis rodeando a fragmento de sutura. Aumento de 40X. | d. Tejido epitelial con escaso tejido de granulación y Epitelización completa**

T2 es ligeramente diferente, al presentar mayor número de incidencias de cicatrización moderada y menor cantidad de cicatrizaciones leve. Sin embargo, al comparar los tratamientos de esta manera global, siguiendo el procedimiento de Kruskal-Wallis [24], este resultó no significativo ( $P = 0,286$ ), por lo tanto, después de transcurridos 7 d, a nivel general, no se puede establecer diferencias entre tratamientos.

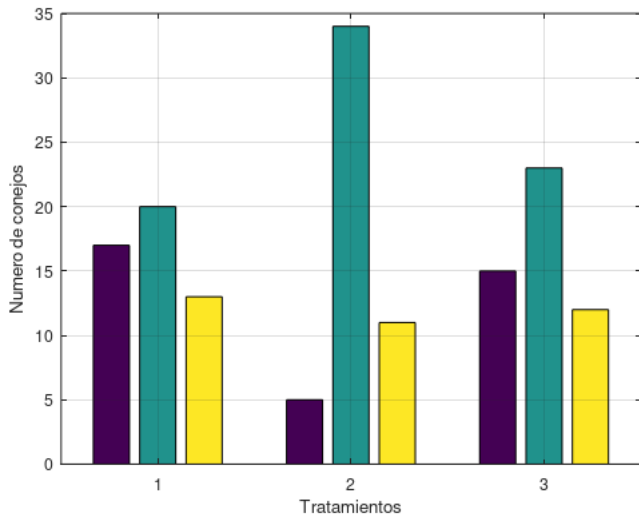
En la TABLA II se muestran los resultados de la prueba de manera particular para cada uno de los factores que señalan indicios de cicatrización al d 15 post incisión experimental. En la misma se evidencia que no se presentaron diferencias estadísticas ( $P > 0,05$ ).

De manera similar a lo ocurrido a los 7 d, se plasman los valores totales de respuesta a los 15 d en la FIG. 4. En ese momento, los tratamientos T1 y T2 se comportan bastante similares y T3 un poco diferente en cuanto al número de cicatrizaciones moderadas y completas. La prueba de Kruskal-Wallis para contrastar estos resultados generales resulta ser no significativa ( $P = 0,845$ ). Aunque en T3 se podría indicar la presencia de mayores casos resueltos de manera completa, la prueba no coincide con la apreciación visual; en general, en el lapso de 15 d después de

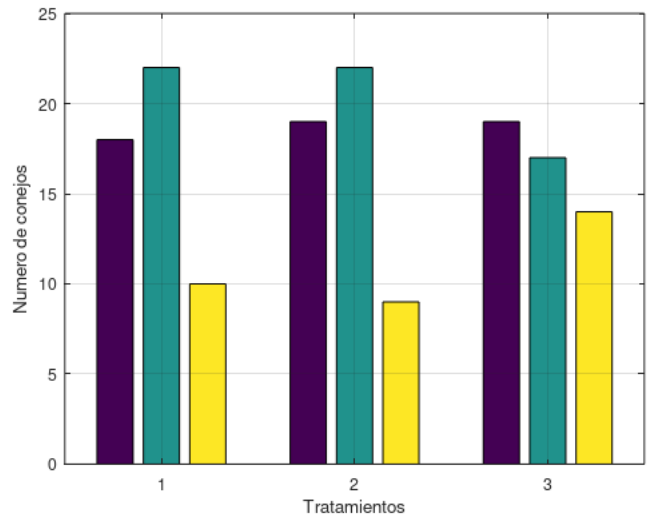
**TABLA I**  
**Grado de respuesta a la cicatrización, de acuerdo al tratamiento a los 7 días**

Variable	T1 Solo Plasma (%)			T2 Plasma + CaCl <sub>2</sub>			T3 plasma + Trombina		
	Leve	Moderado	Completo	Leve	Moderado	Completo	Leve	Moderado	Completo
Presencia de Inflamación	60	20	20	20	80	0	70	20	10
Tejido Conectivo Fibroso	20	60	20	0	70	30	10	60	30
Presencia de Fibroblastos	40	40	20	10	60	30	20	60	20
Presencia de Neovascularización	50	50	0	20	70	10	40	60	0
Presencia de Epitelización	0	30	70	0	60	40	10	30	60





**FIGURA 3. Totales de respuesta por tratamiento a los 7 días posterior a las incisiones**



**FIGURA 4. Totales de respuesta por tratamiento a los 15 días posterior a las incisiones**

**TABLA II**  
**Grado de respuesta a la cicatrización, de acuerdo al tratamiento a los 15 días**

Variable	T1 Solo Plasma (%)			T2 Plasma + CaCl <sub>2</sub>			T3 plasma + Trombina		
	Leve	Moderado	Completo	Leve	Moderado	Completo	Leve	Moderado	Completo
Presencia de Inflamación	60	20	20	20	80	0	70	20	10
Tejido Conectivo Fibroso	20	60	20	0	70	30	10	60	30
Presencia de Fibroblastos	40	40	20	10	60	30	20	60	20
Presencia de Neovascularización	50	50	0	20	70	10	40	60	0
Presencia de Epitelización	0	30	70	0	60	40	10	30	60

la incisión, no hay suficientes evidencias que indiquen la diferencia entre tratamientos.

A la luz de los hallazgos en este estudio, indica que, el uso del PRP, solo o combinado, mostró siempre un comportamiento similar. Destacando eso sí, que el proceso de cicatrización se inició pronto, debido al uso de la base activa PRP, el cual se fundamenta en la modulación y aceleración de los procesos cicatrizales a partir de los factores de crecimientos presentes en las plaquetas, los cuales son iniciadores de los procesos de regeneración [2].

Trabajos previos en animales plantean el uso del PRP como una alternativa terapéutica en la reparación de tejidos (cicatrización), ya que al igual que en este ensayo, se aceleran los procesos de vascularización y la abundancia y proliferación de los fibroblastos desde el d 7, lo cual acorta el tiempo de sanación de las heridas [2]. Similares resultados se obtuvieron en experimentos comparando PRP autólogo, heterólogo y homólogo en procesos experimentales de cicatrización [12, 19].

**CONCLUSIONES**

El uso de PRP, solo o combinados con otros activadores celulares, como el caso de CaCl<sub>2</sub> o Trombina, mejoran significativamente el proceso de cicatrización, dado el alto porcentaje obtenido, los procesos de vascularización y la abundancia y proliferación de los fibroblastos

desde el d 7 en adelante. Esto indica que la sola base del PRP demuestra un potencial uso terapéutico de esta metodología en los procesos de regeneración de la piel. El uso del PRP, solo o combinado, no mostró diferencia en la cicatrización de la piel en conejos en ensayo experimental.

**Conflicto de interés**

Los autores confirman que no existen conflictos de interés en el presente estudio.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

[1] AVILA, A.; PARDO, F.; VÉLEZ, M.; PALACIOS, C. Plasma rico en plaquetas. Consideraciones para su uso den dermatología. **Med. Cutan. Iber. Lat. Ame.** 46(2): 87-92. 2018.

[2] BONILLA, A.; RONDÓN, I.; BARBON, I.; ARITIZÁBAL, O. Evaluation of the effectiveness of platelet rich plasma in surgical epidermal wounds in rabbits. **Rev. U.D.C.A. Actualid. Divulg. Cientif.** 21(1): 147-153. 2018.

[3] CASTELLANOS-RAMÍREZ, D.; GONZALES-VILLORDO, D.; GRACIA-BRAVO, L. Wound management. **Cir. Gen.** 36(2): 1405-1499. 2014.

[4] CHILDS, D.; MURTHY, A. Overview of wound healing and managment. **Surg. Clin.** 97: 189-207. 2017.

- [5] CRUZ-AMAYA, J.M. Principios basicos del manejo de las heridas. **Vet. Zoot.** 2(1): 70-81. 2008.
- [6] CUERVO-SERRATO, B.; RUBIO-ZARAGOZA, M.; CHICHARRO-ALCÁNTARA, D.; DAMIÁ-GIMÉNEZ, E.; SANTANA, A.; CARRILLO-POVEDA, J.M.; ROMERO-MARTÍNEZ, A.; SOPENA-JUNCOSA, J. Objective comparison between platelet rich plasma alone and in combination with physical therapy in dogs with osteoarthritis caused by hip dysplasia. **Anim.** 10(2):175. 2020. <https://doi.org/h9wv>.
- [7] CUÑA, K. Terapia regenerativa aplicando plasma rico en plaquetas y parches de fibrina en casos clinicos de heridas cutaneas caninos. Universidad de la Republica, Uruguay. Tesis Doctoral. 65 pp. 2017.
- [8] EMING, S.; MARTIN, P.; TOMIC-CANIC, M. Wound repair and regeneration: Mechanisms, signaling, and translation. **Sci. Transl. Med.** 6(265): 265-266. 2014.
- [9] ETULILAN, J. PRP: Fundamento de su mecanismo de acción. **Hematol.** 20(12): 91-103. 2016.
- [10] EVERTS, P.; ONISHI, K.; JAYARAM, P.; LANA, J.; MAUTNER, Y.K. Platelet-rich plasma: new performance understanding and therapeutic consideration in 2020. **Intern. J. Mol. Sci.** 1(21): 1-36. 2020.
- [11] GONZALEZ, D.; GUTIÉRREZ, F.; MOSCUZZA, Y.C. Uso de plasma rico en plaquetas (PRP) como terapia regenerativa en lesiones articulares degenerativas (osteoartritis) en caballos deportivos. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tesis de Grado. 39 pp. 2019.
- [12] GUTIERREZ, B.; ARAGON, U.; ARISTIZABAL, P. Protocolo para la obtencion de un concentrado autologo de plaquetas en conejos: estudio piloto. **Rev. Med. Vet. Zoot.** 64(1): 24-31. 2017. <https://doi.org/h9wt>.
- [13] KAMEL, N. Platelet-rich plasma: three decades and ongoing, do we have a conclusión?. **Suez Canal Univers. Med. J.** 22(1): 1-8. 2019. <https://doi.org/h9ws>.
- [14] KUNG, P.; DIAZ, R.; BORG, J. Platelet-rich plasma. **Phy. Med. Rehabil. Clin.** 1(27): 825-853. 2016.
- [15] LEBERT, D.C.; HUTTENLOCHER, A. Inflammation and wound repair. **Semin. Immunol.** 26(4): 315-320. 2014.
- [16] LUX, C. Wound healing in animal: a review of physiology and clinical evolution. **Vet. Dermatol.** 1(27): 33-91. 2021.
- [17] MANDELBAUM, S.H.; DI-SANTIS, É.P.; MANDELBAUM, M.H.S.A. Cicatrization: current concepts and auxiliary resources Part. II. **An. Bras. Dermatol.** 78(5): 525-542. 2003.
- [18] MICKLESON, M.; MANS, C.; COLOPY, S. Principles of wound management and wound healing in the exotic pets. **Vet. Clin. North. Am. Exot. Anim. Pract.** 19(1): 33 - 53. 2016.
- [19] MORENO - MORENO, R.; GASPAS, M.; JIMÉNEZ, J.; ALONSO, J.; VILLIMAR, A.; LÓPEZ, P. Técnicas de obtención del plasma rico en plaquetas y su empleo en terapéutica osteoinductora. **Farmac. Hospital.** 39(3): 130 - 136. 2015.
- [20] NASR, A. Evaluating skin quality of some rabbit under Egyptian conditions. **World Rabbit Sci.** 1(25): 193 - 200. 2017.
- [21] OZGURSOY, S.; TUNCKASIK, F.; TUNCKASIK, M.; AKINCIOLU, E.; DOGAN, H.; BERIAT, G. Histopathologic evaluation of hialuronic acid and plasma rich platelet injection into rabbit vocal cords: an experimental study. **Turk. Archiv. Otorhinolaryngol.** 56(1): 30 - 35. 2018.
- [22] RAMOS, D. Comparación del efecto de cicatrización en caninos (*Canis lupus familiaris*) sometidos a orquiectomía utilizando citrato de plata, propéleo y savia de huampo (*Croton lechleri*). Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador. Tesis de Grado. 84 pp. 2020.
- [23] REINOS, S. Identificación de dermatopatías fungicas en perros Universidad Politécnica Salesiana, Ecuador. Tesis de Grado. 101 pp. 2017.
- [24] STATISTICAL ANALYSIS SYSTEM INSTITUTE. SAS/STAT. User's guide. Rel. 9.1.3. 2014.
- [25] SALEM, Z.; PEREZ, P.; HENING, L.; HUEREK, P.; SCHULTZ, O.; BUTTE, B.; GONZALES, F. Heridas Conceptos generales. **Cuad. Cir.** 14(1): 90-99. 2000.
- [26] SIEBERT, H. Platelet-rich plasma in clinical practice. **South African Family Pract.** 50(1):35-38. 2016.
- [27] VILCAHUAMÁN, G. Monitoreo anestésico en conejos (*Oryctolagus cuniculus*) con el protocolo de acepromazina, propofol y tramadol. Universidad Ricardo Palma, Lima. Peru. Tesis de Grado. 132 pp. 2018.
- [28] YAGGI, L.; FARÍAS, P.; NEJAMKIN, P. Manejo inicial del animal politraumatizado. Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tesis de Grado. 22 pp. 2016.
- [29] ZEDAN, Z.K.; AL-AMERI, S.H. *In vivo* study of impact transplantation hematopoietic progenitor cells on induced cutaneous wound healing in rabbits model. **Iraqi J. Vet. Sci.** 36(3): 579-586. 2022.