



## ÉTICA EN LA MEDICINA REGENERATIVA Y TRATAMIENTO CON PLASMA RICO EN PLAQUETAS

**Autores:** Lidyce Quesada Leyva<sup>1</sup>, Cira Cecilia León Ramentol<sup>2</sup>, Ever Quintana Verdecia<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dra. Medicina Veterinaria y Zootecnia. MSc. en Diagnóstico Veterinario. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba. e-mail: [lidyce.cmw@infomed.sld.cu](mailto:lidyce.cmw@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de primer grado en Medicina General Integral y de segundo grado en Laboratorio Clínico. Profesor Auxiliar. Investigador Auxiliar. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup> Lic. en Laboratorio Clínico. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey

### Resumen

**Introducción:** la medicina regenerativa es una especialidad que se ha desarrollado en los últimos años, se basa en la sustitución o regeneración de células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal, la terapia basada en el tratamiento con células madre, el uso de proteínas bioactivas, y la ingeniería de tejidos in vivo, son los procedimientos más utilizados en esta especialidad. **Objetivo:** analizar desde un enfoque ético la medicina regenerativa y el tratamiento con plasma rico en plaquetas. **Desarrollo:** en el tratamiento con plasma rico en plaquetas se manifiestan las relaciones entre la ciencia, la tecnología, y la sociedad expresadas en las condiciones existentes que propician la tecnología para la investigación y su impacto económico, político, ético y social. **Conclusiones:** el enfoque ético relacionado con la aplicación del plasma rico en plaquetas en la medicina regenerativa contribuyó al análisis de los resultados científicos tecnológicos y permitió garantizar una atención médica integral oportuna y sistemática sustentada en recursos humanos calificados con un costo sostenible.



## INTRODUCCIÓN

La medicina regenerativa (MR) es una especialidad que se ha desarrollado en los últimos años, se basa en la sustitución o regeneración de células humanas, tejidos u órganos con la finalidad de restaurar o establecer una función normal. Es por esto que los avances que han ocurrido en esta rama se deben en gran parte a la investigación con células madres.<sup>1</sup>

La MR versa sobre la capacidad de las células madre (CM) de diferenciarse en células de varios tejidos; así el organismo puede reemplazar células dañadas por otras sanas, lo que permite diseñar partes de reemplazo del cuerpo humano como hueso, cartílago, válvula cardíaca, vejiga, etc. Las células madre se clasifican según su estado evolutivo (embrionarias o adultas) y se han señalado con propiedades terapéuticas las embrionarias, las fetales, las amnióticas, las de la sangre del cordón umbilical, las adultas y más recientemente, las llamadas células madre pluripotentes inducidas (células adultas reprogramadas). La capacidad de las células madres para diferenciarse y transformarse en prácticamente cualquier tipo de células humana ha generado gran expectativa respecto a su utilización clínica.<sup>2</sup>

Se afirma que las células madres se podrían utilizar para curar o disminuir los impactos de enfermedades regenerativas como el Alzheimer, Parkinson, esclerosis múltiple y diabetes mellitus entre otras. Unas de las células madres que más impacto ha tenido en estos tratamientos es la hematopoyética; donde en hematología se han utilizado células provenientes de la médula ósea, sangre periférica o cordón umbilical para trasplante en ciertas enfermedades como linfoma y leucemias.<sup>2</sup>

Los trasplantes de órganos, la muerte encefálica, la reproducción asistida y las investigaciones con células madre embrionarias y otras esferas de la investigación han ocasionado innumerables debates éticos y por esta causa se han formulado modificaciones en la legislación de diferentes países. Las anteriores circunstancias han motivado la institucionalización de la ética, que representa una nueva fase de la ciencia, en la cual esta se relaciona con las leyes en forma de moralización de la política. Es conocido que la medicina necesita asistencia ética ahora más que nunca, pues los conflictos de valores y la



incertidumbre que han creado ciertas investigaciones biomédicas han conducido a cuestiones de regulación tratadas como problemas éticos.<sup>2</sup>

En los últimos años la denominada medicina regenerativa se ha basado en la introducción de tratamientos basados en el empleo de plaquetas a nivel internacional, al mostrar favorables resultados en disímiles dolencias, y tener la ventaja adicional de ser más sencillo, seguro, efectivo y de bajo costo entre los disponibles en tan prometedor campo, elementos que avalan su creciente uso.<sup>3,4</sup> Consideradas verdaderas bolsas biológicas que contienen múltiples moléculas bioactivas con propiedades antiinflamatoria, microbicida y antimicótica, y dotadas de una gran capacidad regenerativa. Dentro de las especialidades que exhiben los beneficios más significativos están ortopedia y traumatología, dermatología, urología, estomatología y cirugía maxilofacial, oftalmología, proctología, medicina deportiva y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema pulmonar, donde se ha logrado resultados satisfactorios en pacientes con pseudoartrosis y artrosis de rodilla y hombro, epicondilitis, ruptura de meniscos, tendinitis y lesiones de músculos y ligamentos.<sup>5</sup>

**El objetivo** de este trabajo es analizar desde un enfoque ético la medicina regenerativa y el tratamiento con plasma rico en plaquetas.

## **MÉTODOS**

Se realizó una revisión que consideró artículos originales y de corte experimental publicados en la década 2009-2019, en algunas bases de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS) de la página [www.infomed.sld.cu/](http://www.infomed.sld.cu/)

Se emplearon los descriptores del MeSH (Medical Subject Headings) y DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud). La estrategia de búsqueda combinó diferentes palabras claves y los operadores lógicos:

1. ética
2. terapia celular
3. medicina regenerativa
4. plasma rico en plaquetas



Combinaciones de términos: 1 AND 3; 2 OR 3; 1 AND 2 1 AND4.

Se revisaron un total de 73 artículos, de ellos 15 en EBSCOhost, 5 artículos de revisión y 10 artículos originales; 14 artículos originales en PubMed; 24 artículos originales en Clinical Key y 20 bibliografías en SciELO, de ellas dos libros, dos artículos de revisión y tres artículos originales.

Para su selección se consideró la relación directa con el tema a desarrollar, con mayor énfasis en los artículos originales y algunos libros que avalaran criterios éticos, clínicos y diagnósticos expuestos en la revisión.

## **DESARROLLO**

La ética, un campo tradicional de la filosofía, la ciencia y la tecnología; en años recientes las controversias sociales acerca del desarrollo de la ciencia y la tecnología en ramas de la investigación de las ciencias biológicas conllevan aspectos éticos que conviene evaluar detenidamente. La MR tiene cada día un campo de acción más amplio e importantes componentes éticos, no solo relacionados con el uso de células madre embrionarias, células que como se sabe requieren la destrucción de embriones humanos para obtenerlas, sino también porque estas prácticas, en muchos casos, sobrellevan aspectos éticos que se deben evaluar ininterrumpidamente.<sup>6</sup>

Dada la vertiente ética que tiene el uso de la MR resulta de interés revisar cómo se encuentra actualmente su utilización clínica, pues ambas facetas de estos tratamientos andan de la mano y han tenido su punto culminante con las células madre fundamentalmente las embrionarias por la protección de la dignidad humana y la posibilidad de hallar la cura para enfermedades.<sup>6</sup>

El aspecto ético más discutido es el relacionado con la obtención de las células embrionarias humanas, pues esto significaría acabar con la vida de los embriones de los que se obtengan las células.<sup>7</sup> Estos embriones pueden tener distintas procedencias; con mayor frecuencia son embriones sobrantes de fertilizaciones *in vitro* como procedimiento para la reproducción asistida, pero también pudieran ser embriones obtenidos *in vitro* con la única finalidad de experimentar con ellos o bien creados por clonación, proceso que corresponde a lo que se ha denominado "clonación terapéutica", en oposición a la llamada "clonación



reproductiva", cuyo objetivo es crear un embrión para la obtención de un ser humano.<sup>8</sup>

El interés que se ha centrado en lo que algunos consideran la "revolución de la medicina regenerativa", tiene su base fundamentalmente en los nuevos conocimientos acerca de la biología y potencialidades de las células madre para convertirse en células de diferentes tejidos.<sup>9</sup>

La aplicación de las células madre adultas se ha ido incrementando, estas células pueden extraerse directamente de la médula ósea, de la sangre periférica a la que se han movilizado previamente mediante el uso de factores estimuladores del crecimiento, como es el factor estimulador de colonias granulocíticas, y también pueden ser colectadas de la sangre del cordón umbilical del recién nacido. Recientemente se han conseguido resultados también prometedores con las células madre provenientes del tejido adiposo extraído mediante liposucción.<sup>9</sup>

En estos casos, las restricciones éticas son las que habitualmente se emplean en los ensayos clínicos, y que incluyen el consentimiento informado del paciente donante/receptor de las células, que por ser autólogas, no presentan las desventajas de las alogénicas. En los menores de edad, el consentimiento informado debe ser firmado por los padres o tutores y también ese consentimiento debe ser emitido cuando se extraiga sangre del cordón umbilical y firmado por la madre del recién nacido o por ambos padres, según se regule. En todas estas situaciones, se explica a los signatarios del documento los posibles beneficios y riesgos del proceder, lo que debe quedar bien detallado en el texto que se debe firmar.<sup>10,11</sup>

Para la aplicación clínica el protocolo, debe estar previamente aprobado por el Comité de Ética de la institución donde se ejecutará, de forma tal que el procedimiento esté completamente avalado por criterios éticos y científicos y se garantice el cumplimiento de los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos.<sup>10, 11</sup>

El deber ético reforzado de la información en este tipo de tratamientos, tiene su reflejo como norma general en el documento de información destinado al paciente, que debe formar parte de las hojas de consentimiento informado que cada institución hospitalaria tenga homologadas por sus respectivos Comités de



Ética Asistencial para cada uno de los procedimientos en los que se administre un medicamento de esta naturaleza.<sup>11</sup>

Esmerarse y cuidar los aspectos relativos a la información, y más aún cuando ello pueda suponer un esfuerzo notable por la complejidad de la terapia, es respetar al paciente, su dignidad personal y también salvaguardar valores éticos importantes en nuestra sociedad.<sup>11</sup>

Dentro de la medicina regenerativa, el uso de las plaquetas y sus componentes, nos brindan la llamada terapia con plasma rico en plaqueta con alta potencialidad de capacidad regenerativa.

Las plaquetas

Las plaquetas o trombocitos son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3  $\mu\text{m}$  de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los [megacariocitos](#); la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días. Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la [hemostasia](#) y son una fuente natural de factores de crecimiento. Estas circulan en la [sangre](#) de todos los mamíferos y están involucradas en la [hemostasia](#), iniciando la formación de coágulos o trombos.  
12,13

### **Descubrimiento**

La primera descripción de las plaquetas (trombo-citose) puede atribuirse a varios: William Hewson (1739-1774) las llamó "corpúsculos pálidos"; Franz Simon, "cuerpos muy pequeños";<sup>14</sup> Alfred Donné (1801-1878), en 1844, "globulinos";<sup>15</sup> William Addison (1802-1881),<sup>16</sup> Max Schultze (1825-1874), en 1865, "montones de granu-laciones"<sup>17</sup> o "esférulas";<sup>18,19</sup> Georges Hayem (1841-1933), en 1878, "hematoblastos"<sup>f;15,17</sup>y Giulio Bizzozero (1846-1901), en 1882, las llamó "plaquetas".<sup>15,20,21</sup>

[Bizzozero](#) G (1846-1901),<sup>22</sup> aportó sobre los hallazgos de Schultze, usando "circulación en vivo" para estudiar las células sanguíneas de anfibios microscópicamente. Él notó especialmente que las plaquetas se agrupaban en el sitio de lesión vascular, un proceso que precedía a la formación de un coágulo. Esta observación confirmó el papel de las plaquetas en la [coagulación](#).<sup>22</sup>

Plasma rico en plaquetas



El plasma rico en plaquetas (PRP) se define como un volumen de plasma autólogo que contiene una concentración de plaquetas superior al nivel plasmático basal ( $150 - 350 \times 10^9/L$ ). En el 2007, el PRP fue introducido como término en el [acrónimo](#) de Medical Subject Headings (MeSH); el concepto asume que las plaquetas son la principal fuente de factores cicatrizantes en el coágulo de sangre, por tanto se pueden conseguir concentraciones supra-fisiológicas de factores cicatrizantes concentrando las plaquetas en un volumen determinado de plasma y aplicándolo en el lugar de la lesión.<sup>23</sup>

La utilización terapéutica del PRP se basa en la utilización de las plaquetas del propio paciente como vehículo portador de factores de crecimiento y de otras proteínas que desempeñan un papel importante en la biología celular, como son la fibronectina y otras proteínas adhesivas.

Las plaquetas son fragmentos citoplásmicos pequeños y sin núcleo derivados de sus precursores, los megacariocitos. Aunque tradicionalmente han sido consideradas como los agentes responsables de la hemostasia, las plaquetas juegan también un papel muy importante en la reparación y regeneración de diferentes tejidos (hueso, cartílago, tendones, ligamentos, etcétera). La activación plaquetaria tras un daño tisular o vascular produce: 1) un tapón plaquetario y un coágulo que permite la homeostasis y 2) la secreción de una gran variedad de moléculas (factores de crecimiento y otras citoquinas). Las plaquetas sanguíneas contienen diferentes tipos de gránulos, denominados alfa y densos, con diferentes funciones. Estos gránulos constituyen el lugar de almacenamiento de proteínas biológicamente activas.<sup>23</sup>

Los factores de crecimiento (FC) son polipéptidos que regulan la mitogénesis, la quimiotaxis, la diferenciación celular, el metabolismo y el fenotipo de numerosos tipos de células.

Una vez activadas las plaquetas, su contenido es liberado por un proceso de exocitosis mediante la formación de vesículas que en contacto con la matriz extracelular se liberan, al permitir la liberación de las proteínas contenidas en los gránulos  $\alpha$  entre las que se encuentran, entre otras muchas, las siguientes:

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

TGF $\beta$ : factor de crecimiento transformado tipo beta



EGF: factor de crecimiento epidérmico

IGF-I: factores de crecimiento insulínico tipo I.

Las acciones e interacciones de estos factores de crecimiento varían dependiendo del tipo de célula sobre la que actúa (osteoblasto, fibroblasto) y de su grado de madurez.

### **El empleo de la medicina regenerativa en Cuba**

En Cuba, la terapia basada en el tratamiento con células madre, el uso de proteínas bioactivas y la ingeniería de tejidos *in vivo*, son los procedimientos de la medicina regenerativa en los cuales la Isla ha trabajado desde inicios del siglo XXI.<sup>5</sup>

Son promisorias las oportunidades que ofrecen a los pacientes aquejados de diversas enfermedades crónicas que no responden a la terapia convencional para su dolencia.

Según los especialistas del Grupo de Medicina Regenerativa y Terapia Celular del Ministerio de Salud Pública de Cuba, un paso importante que contribuyó a la aplicación de la terapia con células madre en Cuba fue la preparación en el Instituto de Hematología e Inmunología de un método muy simple y práctico de obtención de las llamadas células mononucleares (CMN) procedentes de la médula ósea, mediante un factor estimulador que producen en el Centro de Inmunología Molecular y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba.<sup>5</sup>

Al finalizar el 2016 el número de pacientes tratados con células madre en el país ascendió a 10 473, desde su introducción práctica en Cuba por primera vez el 24 de febrero del 2004. De ese total 5 173 (49 %) son de la especialidad de ortopedia y traumatología, 4 090 (39 %) de la especialidad de angiología, y los 1 020 restantes (12 %) pertenecen a otras especialidades médicas.<sup>5</sup>

Las investigaciones y ensayos clínicos hasta hoy en Cuba muestran evidencias favorables muy esperanzadoras, esencialmente en las especialidades anteriores.

En angiología resaltan los resultados del tratamiento con células madre de pacientes con insuficiencia arterial grave de los miembros inferiores, evitándose la amputación mayor en un rango del 58 al 80 % de los que tenían esa indicación.<sup>5</sup>





Asimismo, con el tratamiento con células madre se reportan recuperaciones notables en alrededor del 85 % de las personas con insuficiencia arterial crónica de miembros inferiores menos avanzada.<sup>5</sup>

Otras aplicaciones promisorias de la terapia celular se han alcanzado en pacientes con periodontitis, paraplejia por traumatismos de la columna vertebral con lesión de la médula espinal, y distrofia muscular de Duchenne en niños.<sup>5</sup>

Dentro de la medicina regenerativa, Cuba incursiona, además, en el uso de las plaquetas y sus componentes. Dr.C. Porfirio Hernández Ramírez refiere que en nuestro país viene incursionando de forma escalonada en el manejo de ese proceder desde hace casi tres lustros, y al cierre de 2018 ya sumaban 21 305 los compuestos plaquetarios aplicados con fines regenerativos, de los cuales 8 880 corresponden al pasado año.<sup>5</sup>

Visto de modo particular, resaltó el también Académico de Mérito de la Academia de Ciencias de Cuba, se han logrado resultados satisfactorios en pacientes con dolor crónico osteomioarticular. En el caso específico de la oftalmología se están empleando en el tratamiento del ojo seco como sustituto de las lágrimas artificiales, y en afecciones conjuntivales, acotó.<sup>5</sup>

Otra línea de trabajo mencionada por el doctor Porfirio Hernández es la administración de plasma rico en plaquetas por vía subcutánea en pacientes con alopecia androgénica en el área afectada, para buscar la regeneración del cabello; en tanto una cifra cercana a los 300 recibieron esos ingredientes para atender trastornos dermatológicos en el cutis. La inyección de plaquetas en las encías propició igualmente una evolución favorable en más de 70 pacientes afectados de periodontitis.<sup>5</sup>

En varias enfermedades los resultados conseguidos en Cuba son los primeros o figuran dentro de ese grupo de avanzada que se han comunicado en el mundo. Al terminar 2018 la cifra de pacientes atendidos con células madre ascendía a 12 159, de ahí que tengamos hoy una tasa de terapia celular regenerativa ligeramente superior a los cien implantes por diez millones de habitantes, lo cual nos equipara con las naciones desarrolladas que marchan a la vanguardia de esa pujante especialidad en el mundo.<sup>5</sup>



### **Importancia de la aplicación con plasma rico en plaquetas**

La introducción del tratamiento basado en el empleo de plaquetas revolucionó la denominada medicina regenerativa a nivel internacional en los últimos años, al mostrar favorables resultados en disímiles dolencias, y tener la ventaja adicional de ser más sencillo, seguro, efectivo y de bajo costo entre los disponibles en tan prometedor campo, elementos que avalan su creciente uso.

El PRP para pacientes con dolor crónico osteomioarticular no oncológico permitieron evaluar la efectividad del tratamiento, esta modalidad de tratamiento se fundamenta en el abordaje activo para una mejora funcional y rehabilitadora de estos pacientes.

Las enfermedades ostemioarticulares se caracterizan por degeneración, pérdida del cartílago y alteración del hueso subcondral, asociada a cambios en los tejidos blandos.<sup>24</sup> Es una causa importante de discapacidad y dependencia que genera un alto costo y es dentro de las enfermedades músculo-esqueléticas, la más frecuente, por lo que constituye un importante problema de salud en el mundo.<sup>25</sup> Las investigaciones actuales se dirigen al estudio de nuevos métodos de estimulación de la reparación de cartílago dañado como la utilización de terapia celular. Los conocimientos más recientes sobre la biología del tejido articular destacan la regulación compleja de factores de crecimiento (FC) para la estructura de tejido normal y la reacción al daño tisular.<sup>26</sup>

Los procedimientos que involucran diferentes niveles de concentración de plaquetas, constituyen un método simple, de bajo costo y mínimamente invasivo que permite obtener un concentrado natural a partir de sangre autóloga.<sup>27,228</sup>

### **Consideraciones éticas en el uso del PRP**

El aspecto ético sobre el uso racional del PRP autólogo más que un plasma homólogo ó materiales alogénicos, es explicado por Lacci k et al,<sup>29</sup> que refieren que al ser el PRP una preparación autóloga, es más segura que una preparación alogénica u homóloga ya que ésta se encuentra libre en lo que se refiere a enfermedades trasmisibles a través de la sangre como VIH, hepatitis, etc.

El PRP no requiere consideraciones especiales en cuanto a la formación de anticuerpos ya que proviene de sangre propia del paciente y efectivamente previene el riesgo de enfermedad injerto contra huésped y por último promueve una mejor aceptación por los pacientes.<sup>30</sup>



En las investigaciones acerca de la medicina regenerativa, específicamente en el tratamiento con PRP se manifiestan las relaciones entre la ciencia, la tecnología, y la sociedad expresadas en las condiciones existentes que propician la tecnología para la investigación y su impacto económico, político, ético y social. La ciencia y la tecnología son hoy indispensables para el desarrollo sustentable que tanto se necesita.

### **CONCLUSIONES**

El uso del plasma rico en plaquetas dirigido a la reparación de tejidos en diversas áreas de la medicina, se ha incrementado, debido a los numerosos resultados positivos derivados de estudios con base clínica y científica. El enfoque ético relacionado con la aplicación del plasma rico en plaquetas en la medicina regenerativa contribuyó al análisis de los resultados científicos tecnológicos y permitió garantizar una atención médica integral oportuna y sistemática sustentada en recursos humanos calificados con un costo sostenible.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Quesada Leyva L, León Ramentol CC, Fernández Torres S, Nicolau Pestana E. Células madre: una revolución en la medicina regenerativa. *MediSan*. 2017;21(5):574-81. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192017000500009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192017000500009)
2. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa y aplicaciones de las células madre: una nueva revolución en medicina. *Rev Cubana Med*. 2011 [citado 12 septiembre 2019];50(4). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol50\\_4\\_11/med01411.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol50_4_11/med01411.htm)
3. Tusell Machado O, Jiménez Bodib J. Concentrado de plaquetas para el tratamiento de la artrosis de rodilla. *Acta Médica del Centro*. 2018;12(1):93-103. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77337>
4. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative



- cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2011 [citado 12 septiembre 2019];19(4):528-35. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00167-010-1238-6/fulltext.html>
5. Hernández Ramírez P. Tratamiento con plaquetas: otra cara de la medicina regenerativa. 2019. Granma: 2019 mayo 9; sección ciencia: (col 1) <http://www.granma.cu/ciencia/2019-03-01/tratamiento-con-plaquetas-otra-cara-de-la-medicina-regenerativa-01-03-2019-20-03-53>
  6. Ede V, Obeagu E. Ethical Issues in Human Embryonic Stem Cell Research: A Christian Perspective. 2019;1:08-14. [https://www.researchgate.net/publication/330203040\\_Ethical\\_Issues\\_in\\_Human\\_Embryonic\\_Stem\\_Cell\\_Research\\_A\\_Christian\\_Perspective](https://www.researchgate.net/publication/330203040_Ethical_Issues_in_Human_Embryonic_Stem_Cell_Research_A_Christian_Perspective)
  7. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N et al. Ethical and safety issues of stem cell-based therapy. *International journal of medical sciences*, 2018;15(1):36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5765738/>
  8. Zheng YL. Some ethical concerns about human induced pluripotent stem cells. *Science and engineering ethics*. 2016;22(5):1277-84.. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11948-015-9693-6>
  9. Hernández Ramírez P. Medicina regenerativa II: Aplicaciones, realidad y perspectivas de la terapia celular. *Rev Cubana Hematol Inmunol Med Transf*. 2006; 22: [citado 13 septiembre 2019]. Disponible en: [www://http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-2892006000100002&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-2892006000100002&lng=es&nrm=iso). ISSN 0864-0289
  10. Hernández Ramírez P. Aspectos éticos en el empleo de las células madre. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2007;23(2):0-.
  11. Caballos Pardo A, Alonso Echarte L. La formalización del consentimiento informado en investigación y la pérdida sentimental del paciente. *Persona y bioética*. 2015;19(2):198-226. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5749833>
  12. Campbell NA, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV. *Biology: a global approach*: Pearson Higher Ed; 2017.
  13. Alcaraz-Rubio J, Oliver-Iguacel A, Sánchez-López JA. Plasma rico en factores de crecimiento plaquetario. Una nueva puerta a la Medicina regenerativa. *Rev*



- Hematol Mex. 2015, 16(2): 128. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=59346>
14. Izaguirre-Ávila R. El descubrimiento de las plaquetas. Rev Biomed 1997;8(3):196-208.
  15. Fernández Martínez F. Tratado Iberoamericano de Medicina Interna. Madrid, Ed. Plus Ultra; 1922.
  16. Góngora-Biachi, RA La sangre en la historia de la humanidad. Rev Biomed 2005 oct.-dic.;16(4):281-288
  17. Laubry C, Giroux A. Los hematoblastos, en: Laubry C. Enfermedades de la sangre..., op. cit., pág. 61.
  18. Schultze M. Ein heizbarer Objecttisch und seine Verwend-ung bei Untersuchungen des Blutes. Arch Mikrosk Anat 1865;1:1-42.
  19. Brewer DB. Max Schultze (1864), G. Bizzozero (1882) and the discovery of the platelet. Br J Haematol 2006 may;133(3):251-258.
  20. Gómez-Leal A. Evolución del concepto de la sangre a través de la historia. Rev Biomed. 1994;5(3):161-169.
  21. Murillo-Godínez Guillermo. Breve historia del descubrimiento de la circulación sanguínea y de las células circulantes. Revista de Hematología. 2019; 20 (2): 146-149. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87726>
  22. Bizzozero J. Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung. Arch Pathol Anat Phys Klin Med 1882;90:261-332.
  23. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. Front Biosci. 2008; 13:3532-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508453>
  24. Mas Garriga X. Definición, etiopatogenia, clasificación y formas de presentación. Aten Primaria [Internet]. 2014 Jan [citado 15 Jun 2017];46(Supl 1):3-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021265671470037X>
  25. Litwic A, Edwards H, Dennison E, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull [Internet]. 2013 Ene 20 [citado 2015 feb 10]; 105(1):185-99. Disponible en:



<http://bmb.oxfordjournals.org/content/early/2013/01/18/bmb.lids038.full.pdf+html>

26. Orth P, Rey-Rico A, Venkatesan JK, Madry H, Cucchiarini M. Current perspectives in stem cell research for knee cartilage repair. *Stem Cells Cloning* [Internet]. 2014 Jan 16 [citado 14 septiembre 2019];7:1-17. Disponible en: <http://www.cirurgiadejoelho.med.br/wp-content/uploads/2015/04/current-perspectives-in-stem-cell-research-for-knee-cartilage-repair.pdf>
27. Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llodes J. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(10):475-90. DOI: 10.1016/j.of tal.2016.03.001
28. Filardo G, Kon E, Buda R, Timoncini A, Di Martino A, Cenacchi A, et al. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections for the treatment of degenerative cartilage lesions and osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. 2011 [citado 15 septiembre 2019];19(4):528-35. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00167-010-1238-6/fulltext.html>
29. Lacci K, Dardik A. Platelet-rich Plasma: Support for its use in wound healing. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2010; 83:1-9.
30. Páez Verdezoto MF, Salazar Martínez XG. Aplicación del Plasma Rico en Fibrina en Regeneración Ósea a Nivel Periodontal: Universidad Nacional de Chimborazo, 2019; 2019. <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/5416/1/UNACH-EC-FCS-ODT-2019-0005.pdf>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.