

Estabilidad del plasma rico en plaquetas obtenido en sistema abierto

Stability of platelet-rich plasma obtained in an open system

Lidyce Quesada Leyva^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4250-0164>

Ever Quintana Verdecia¹ <https://orcid.org/0000-0003-1305-1643>

Elisabeth Nicolau Pestana¹ <https://orcid.org/0000-0003-1975-3419>

Gerardo Brunet Bernal¹ <https://orcid.org/0000-0002-9302-3054>

Zaily Fuentes Díaz¹ <https://orcid.org/0000-0002-7694-3246>

Mayelin Hernández Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-6410-869X>

¹Universidad de Ciencias Médicas Camagüey. Centro de Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lidyce.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Para proteger la actividad biológica y evitar la degradación de un producto se deben mantener estrictas condiciones de obtención y almacenamiento. La información que avala el tiempo y las condiciones de almacenamiento debe partir de estudios de estabilidad realizados a largo plazo, en tiempo y condiciones de almacenamiento reales.

Objetivo: Evaluar la estabilidad en vida de estante y condiciones de estrés del plasma rico en plaquetas obtenido en sistema abierto.

Métodos: Se diseñó un estudio de estabilidad siguiendo las normas descritas por el Centro para el Control Estatal de los Medicamentos. Se evaluaron las principales propiedades fisicoquímicas y biológicas del plasma rico en plaquetas. Las pruebas para demostrar estabilidad del producto se realizaron con una duración de tres días y una frecuencia de ensayo en las horas 0, 4, 8, 12, 24, 48 y 72.

Resultados: Los ensayos de pH mostraron que se mantiene estable con independencia del tiempo y la temperatura con un 95 % de confiabilidad. El 100 % de las muestras estudiadas no presentó variación en relación con las características organolépticas y el volumen. La esterilidad tampoco mostró variaciones. Las concentraciones del plasma rico en plaquetas

según tiempo y temperaturas arrojaron una significación mayor de 0,05 con variación en función del tiempo y las temperaturas con una confiabilidad del 95 %.

Conclusiones: Se demostró que el proceso de elaboración del plasma rico en plaquetas se lleva a cabo de forma controlada y segura. El plasma rico en plaquetas obtenido mantiene sus propiedades físicas, químicas y biológicas tras someterlo a diferentes tiempos y temperaturas de almacenamiento.

Palabras clave: estabilidad; plasma rico en plaquetas; estabilidad acelerada.

ABSTRACT

Introduction: To maintain biological activity and avoid degradation of a product, strict conditions of collection and storage must be maintained, the information that supports the time and storage conditions must be based on long-term stability studies carried out in real time and storage conditions.

Objective: To evaluate the shelf life stability and stress conditions of the platelet rich plasma obtained in an open system.

Methods: A stability study was designed following the standards described by the Center for State Control of Medicines, where the main physicochemical and biological properties of platelet rich plasma were evaluated, the tests to demonstrate product stability were carried out with a duration of three days. and a test frequency at 0, 4, 8, 12, 24, 48 and 72 hours.

Results: The pH tests showed that it remains stable regardless of time and temperature with 95% reliability, 100% reliability. The samples studied did not present variation in relation to the organoleptic characteristics and volume, sterility in general did not show variations either, platelet rich plasma concentrations according to time and temperatures showed a significance greater than 0.05 with variation depending on time and temperatures with a reliability of 95%.

Conclusions: The present work shows that the platelet rich plasma elaboration process is carried out in a controlled and safe way, the platelet rich plasma obtained maintains its physical, chemical and biological properties after subjecting it to different storage times and temperatures.

Keywords: stability; platelet-rich plasma; accelerated stability.

Recibido: 22/09/2022

Aceptado: 04/02/2023

Introducción

Los estudios de estabilidad permiten conocer la capacidad que tiene un medicamento para conservar a lo largo del tiempo la integridad de sus propiedades físicas, químicas y biológicas necesarias para ejercer en el organismo el efecto para el cual ha sido diseñado.^(1,2)

Para proteger la actividad biológica y evitar la degradación se deben mantener estrictas condiciones de almacenamiento. Por ejemplo, el plasma rico en plaquetas (PRP) es la fracción del plasma derivado de la sangre periférica que en general se utiliza de forma autóloga (preparado a partir de la sangre del propio paciente) y se caracteriza por contener concentración de plaquetas (10^9 plaquetas y en dependencia de cómo se formule, puede o no contener leucocitos.⁽³⁾

Aunque la presencia agregada de todos los elementos presentes en el PRP favorece su acción, los elementos fundamentales son las proteínas de señalización celular que incluyen factores de crecimiento, interleuquinas y otras citoquinas implicadas en procesos biológicos claves para la cicatrización como son la migración y proliferación celular, así como la síntesis de matriz extracelular.^(4,5,6)

Las concentraciones de plaquetas y por tanto de factores de crecimiento, varían según el protocolo utilizado en la preparación. Como resultado de esta variabilidad, la nomenclatura de productos PRP deberá hacer referencia a las diferentes formulaciones que pueden obtener según el método de preparación utilizado.⁽⁷⁾

En los productos biológicos los métodos de ensayo influyen en los resultados.^(8,9,10) En el caso de los productos de origen biológico, como es el plasma es sensible a los cambios de temperatura.

Para dichos productos, la información que avala el tiempo y las condiciones de almacenamiento debe partir de estudios de estabilidad realizados a largo plazo en tiempo y condiciones de almacenamiento reales, (estudios de estabilidad de vida de estante). También se deben considerar necesarios los estudios acelerados y de estrés pues permiten tener un mejor conocimiento de las condiciones anormales de medicamento sometido a almacenamiento. Estos estudios que aportan valiosa información sobre múltiples elementos^(10,11,12) deberán tener, en algunos casos, seguimiento en los estudios a largo plazo.

Los estudios de estrés pueden aportar información sobre parámetros de ensayos específicos que constituyen indicadores de la estabilidad, sobre patrones de degradación, así como del comportamiento del producto ante períodos cortos fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas, lo que ayuda en la predicción de sus afectaciones ante fallos durante el embarque o el almacenamiento.^(1,11,13)

El objetivo del trabajo fue evaluar la estabilidad en vida de estante y condiciones de estrés del plasma rico en plaquetas obtenido en sistema abierto.

Métodos

Obtención del plasma rico en plaquetas

Para la obtención del PRP se le realizó al paciente la toma de muestra de sangre periférica.⁽¹⁴⁾ Se empleó como material de trabajo torundas de algodón estéril (paquetes de tres torundas), alcohol al 76 % (según política de bioseguridad), jeringuilla estéril (20 mL, 10 mL y 5 mL), ligadura, guantes de examen, lápiz cristalográfico (para identificación de las muestras), tubos de centrífuga graduados con tapa, con el contenido de 1 mL de citrato de sodio a la 1,29 mol/L, dilución (1:10 para utilizarlo a la 0,129 mol/L).

El procesamiento de la muestra se realizó mediante la técnica abierta. Se garantizó que el producto no se contaminara microbiológicamente durante su manipulación ya que queda expuesto al ambiente de la zona de trabajo y entra en contacto con diferentes materiales que es necesario utilizar para su obtención como pipetas o tubos de recogida del producto. Para evitar una contaminación cruzada en el procesado de las muestras se siguió la premisa de una única muestra en el mismo espacio y al mismo tiempo.

Después que se depositó la sangre por las paredes del tubo de centrífuga graduada hasta la marca de 10 mL (para evitar hemólisis o formación de espuma) se procedió a la centrifugación.

La centrifugación se realizó en la centrifuga marca KUBOTA 2420. Se centrifugó a 1800 g por 10 min. Al cumplirse el tiempo se retiraron los tubos de la centrífuga con mucho cuidado para no mezclar el paquete de glóbulos con el plasma.

Se separó el plasma pobre en plaquetas (PPP) y plasma rico en plaquetas (PRP) teniendo siempre en consideración la concentración de plaquetas de cada fracción y se empleó el material necesario para el proceder.

Estudio de estabilidad

Se diseñó un estudio de estabilidad que evaluó las principales propiedades físicas, químicas y biológicas del PRP mediante un estudio de vida de estante y en condiciones de estrés térmico, con el objetivo de obtener información sobre el comportamiento de su estabilidad en el período de tiempo recomendado para su conservación, según los requerimientos del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED)^(9,11) para los estudios de estabilidad.

Se diseñó tres lotes en tres días y cuatro determinaciones por lote, para un número total de muestra $n = 84$.

Las pruebas para demostrar estabilidad del producto se realizaron teniendo en cuenta el estudio a largo plazo o a tiempo real, con una duración de tres días y una frecuencia de ensayo en las h 0, 4, 8, 12, 24, 48 y 72.

Diseño de los estudios de estabilidad

Para el estudio de estabilidad se tuvo en cuenta los siguientes parámetros:

- Condiciones normales de almacenamiento (vida de estante): las muestras de cada lote se almacenaron a temperatura controlada entre 37 y 4 °C. Los ensayos considerados como tiempo cero fueron realizados como control de calidad para la liberación del lote durante un período de tres días.
- Condiciones de estrés térmico: diferentes muestras de cada uno de los lotes en estudio conservadas a temperaturas de 37 y 4°C fueron seleccionadas se incubaron a -20° C y 45 °C por tres días.
- Ensayos físicos y químicos pH: se utilizó un medidor de pH (pH meter modelo PHS 25, Shanghái) y soluciones de referencia de pH 4.0 y 7.0 El ensayo se consideró satisfactorio sí la muestra tuvo un pH de 6,4 a 7,4
- Características organolépticas: se realizó la evaluación sensorial de apariencia (suspensión), color (blanco opalescente) y olor (característico al plasma). Dicha evaluación se realizó a cuatro tubos durante la ejecución de la determinación de pH.
- Volumen: se realizó la evaluación de la cantidad del producto en mL, dicha evaluación se realizó en tubos durante la ejecución de pH, variable cuantitativa continua, cantidad de volumen del producto desde el inicio hasta el final del estudio.
- Concentración del PRP: concentraciones de tres veces el valor basal (150-450 x 10⁹/L) variable cuantitativa continua.

- Esterilidad: se realizó siembra en medio líquido para cultivo microbiano en tioglicolato de sodio. Variable cuantitativa continua, dada en los siguientes intervalos de UFC (unidades formadoras de colonias)

Análisis estadístico

Se hizo un análisis de datos de las muestras en estudio. Se realizó el análisis de varianza (ANOVA) en bloques al azar para comparar los parámetros cuantitativos entre los lotes en estudio. Para el análisis se utilizaron los factores lote y tiempo. Los análisis se realizaron en SPSS v 21.0 (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

Resultados

El comportamiento de los parámetros físicos y químicos correspondientes a cada uno de los lotes a lo largo del estudio de estabilidad de vida de estante, en condiciones de estrés se mantuvo dentro de los límites de aceptación en correspondencia con el pH. Se mostró la variación del pH según el tiempo y las diferentes temperaturas en el estudio acelerado. No existió diferencias en la media del pH para las diferentes temperaturas y horarios y este osciló en el mayor número de las observaciones entre 7,3 y 7,4 correspondiéndose con el rango establecido como normal, solo a 37 °C después de las 24 h se constató un ligero incremento del pH a 7,5 (tabla 1).

Tabla 1 - Variación del pH según tiempo y temperaturas

horas	pH en tiempo real o acelerado					
	pH 37 °C		pH 4 °C		pH 20 °C	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	7,3	0,06	7,2	0,21	7,3	0,08
4	7,4	0,06	7,3	0,13	7,3	0,07
8	7,4	0,04	7,4	0,03	7,3	0,16
12	7,4	0,05	7,1	0,2	7,4	0,0
24	7,5	0,09	7,4	0,045	7,3	0,029
48	7,5	0,08	7,3	0,103	7,3	0,103
72	7,5	0,09	7,3	0,057	7,3	0,103

p = 0,732

La totalidad de las muestras estudiadas no presentó variación en relación con las características organolépticas y el volumen. La esterilidad de forma general tampoco mostró variaciones importantes. Solo se encontró contaminación a 37 °C de temperatura a partir de

las 8 h en una muestra y al aislar el germen encontrado se señaló el resultado de bacilos ambientales producto de una mala manipulación. Se recomienda trabajar con temperatura igual o inferior a 4 °C.

La prueba estadística no se realizó por considerar un uso irreflexivo dado el resultado del análisis. Se demostró la estabilidad en relación con estos parámetros.

Se observó en las variaciones de las concentraciones de PRP según el tiempo y las temperaturas que a medida que aumenta el tiempo disminuye la concentración y aumenta la dispersión de los datos. Esto ocurre similar en las tres temperaturas analizadas, aunque a -20 °C se apreció menos variación de la media de concentración con menor dispersión de los datos (tabla 2).

Tabla 2 - Variaciones de las concentraciones del plasma rico en plaquetas según tiempo y temperaturas

horas	Concentración de plasma rico en plaquetas en tiempo real o acelerado					
	37 °C		4 °C		20 °C	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE
0	809,0	50,8	775,0	44,0	735,0	52,2
4	767,0	53,0	755,0	31,3	798,0	60,1
8	653,0	25,0	796,0	46,9	761,0	54,6
12	305,2	33,6	725,5	23,6	761,8	59,9
24	309,1	80,2	710,3	44,7	762,7	48,8
48	329,9	81,2	660,8	56,2	713,7	42,7
72	255,4	101,1	665,2	62,1	708,8	73,8

$p = 0,065$

No obstante, la prueba estadística arrojó una significación mayor de 0,05 lo que se traduce en que no hay suficientes evidencias para plantear que la concentración de PRP varía en función del tiempo y las temperaturas con una confiabilidad del 95 %.

Discusión

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (AEMPS) en el año 2013 estableció una resolución por la que instauró la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales, por lo que se regula por primera vez la utilización de PRP como medicamento de uso humano.^(15,16)

Los resultados de la validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF-Endoret®) muestra que el proceso de obtención del PRP es aséptico, tanto si se realiza en campana de flujo laminar como fuera de esta.⁽¹⁶⁾ El pH del colirio de PRGF-Endoret® almacenado a -20 °C durante tres meses y seis meses se mantuvo dentro de este rango durante el período de estudio.

Los sistemas abiertos y cerrados en el procesamiento del PRP son importantes porque dependen de la exposición de la sangre al ambiente durante todo el procedimiento en cada caso, este aspecto es crítico para definir criterios de esterilidad, especialmente si se considera el almacenamiento.

En el caso de la técnica abierta la calidad del método empleado debe ser evaluado por las autoridades competentes que tendrán que aprobar las instalaciones en las que se desarrolle la actividad,⁽¹⁷⁾ el procedimiento utilizado para la producción del PRP y los controles de calidad establecidos.

En la técnica cerrada se emplean kits comerciales desechables, que incorporan todo el material requerido para la producción del PRP. En este caso, la muestra en ningún momento tiene contacto con el exterior, por lo que no es necesario que las autoridades competentes emitan un certificado de las instalaciones y de los procedimientos efectuados,⁽¹⁷⁾ siempre y cuando se sigan las instrucciones del sistema comercial empleado.

Los resultados del ensayo de estabilidad del PRP coincide con la validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento, siendo del 100 % en los lotes ensayados. La prueba estadística muestra una probabilidad asociada al estadígrafo mayor de 0,05 lo que permite plantear, con un 95 % de confiabilidad, que no existen suficientes evidencias que demuestren variación en estos parámetros o sea el pH se mantiene estable independientemente del tiempo y la temperatura.

Con respecto a las garantías de calidad, al igual que ocurre con cualquier otro medicamento⁽¹⁶⁾ es necesario establecer unas garantías mínimas durante el proceso de elaboración.

En cuanto a la estabilidad, el informe de la AEMPS y la Guía Española de Buenas Prácticas para la Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria establecen que se debe conocer la estabilidad de un fármaco para que se puedan cumplir las garantías de calidad.⁽¹⁸⁾ También se debe tener en cuenta la estabilidad microbiológica.

Los resultados del estudio de *Hauschild G* y otros,⁽¹⁹⁾ en la investigación de estabilidad de almacenamiento a corto plazo a temperatura ambiente de dos preparaciones diferentes de plasma rico en plaquetas de donantes equinos y posible impacto en las concentraciones de

factor de crecimiento, son aplicables durante un período de al menos seis horas a temperatura ambiente sin pérdida de concentración del PRP, lo que coincide con el estudio en el que la esterilidad y concentración del PRP de forma general no varía a 37 °C de temperatura antes las 8 h de almacenamiento.

En la investigación del colirio de PRGF - Endoret® mostró estabilidad biológica durante al menos seis meses congelado a -20 °C y mantenido, posteriormente, durante 72 h refrigerado o a temperatura ambiente^(15,18,20) coincidiendo con el estudio en que no se observa diferencias significativas en el PRP en función del tiempo y las temperaturas con una confiabilidad del 95 %.

Se concluye que el presente trabajo demostró que el proceso de elaboración del PRR se lleva a cabo de forma controlada y segura. El PRP obtenido mantiene sus propiedades físicas, químicas y biológicas tras someterlo a diferentes tiempos y temperaturas de almacenamiento. Por lo que se considera que estos resultados aportan la información requerida sobre la estabilidad de PRP.

Referencias bibliográficas

1. Instituto de Normalización. ISO, NC. 23640: 2018. Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico in vitro (ISO 23640: 2011, IDT). La Habana: Instituto de Normalización; 2018 [acceso 27/01/2023]. Disponible en: <https://documents.pub/document/dispositivos-mdicos-para-diagnostico-in-vitro.html?page=1>
2. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. Regen. Med. 2013;8(5):645–58.
3. Sánchez-Linares V, Niedo-Rosales L, Hernández-González T, Pérez-Mayea M, Rodríguez-Matos G, Gámez-Pérez A. Plasma rico en plaquetas en el tratamiento de la alopecia androgenética: estudio de serie de casos. Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter. 2022 [acceso 27/01/2023];38(4):Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1717>
4. Castro-Piedra Silvia E, Arias-Varela Karla A. Actualización en plasma rico en plaquetas. Acta méd costarric. 2019 [acceso 27/01/2023];61(4):142-51. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022019000400142&lng=en

5. Troya Estavillo M. Avances en el uso del plasma rico en factores de crecimiento en la regeneración periodontal. [Tesis Doctoral]. [Vitoria]: Universidad del País Vasco; 2018. acceso 27/01/2023].142 p.[Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/33184/TESIS_TROYA_ESTAVILLO_MARIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
6. Contreras Muñoz P. Nuevas aproximaciones terapéuticas para la regeneración muscular basadas en el ejercicio físico, plasma rico en plaquetas (PRP) y glicosaminoglicanos en modelo de rata. [Tesis Doctoral] [Barcelona].Universidad de Barcelona; 2017. acceso 27/01/2023].243 p. [Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/404884?locale-attribute=es>
7. Gulhima A, Sandeep A. Platelet-rich plasma-Where do we stand today? A critical narrative review and analysis. Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14343. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.14343>
8. El-Husseiny RM, Saleh HM, Moustafa AA, Salem SA. Comparison between single- versus double-spin prepared platelet-rich plasma injection in treatment of female pattern hair loss: clinical effect and relation to vascular endothelial growth factor. Arch Dermatol Res. 2021;313(7):557-66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02134-6>
9. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Regulación M 83-15. Requisitos para el registro sanitario de productos biológicos de uso humano.La Habana: CECMED; 2015 [acceso 27/01/2023]. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_requisitos_registro_sanitario_biologicosmod.pdf
10. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Buenas prácticas para la fabricación de productos biológicos. La Habana: CECMED; 2020 [acceso 27/01/2023]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/ResRegBPFpb.pdf>
11. Paho organization. Anexo 5. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes. [acceso 27/01/2023]. Paho Organization, 2008. Disponible en: https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5_Anexo_5_del_informe_34.pdf
12. Instituto de Normalización. NC ISO 23640:2018. Dispositivos médicos para diagnóstico in vitro. Evaluación de la estabilidad de los reactivos para diagnóstico In Vitro. Instituto de Normalización. 2018. [acceso 27/01/2023]. Disponible en:

<https://documents.pub/document/dispositivos-medicos-para-diagnostico-in-vitro.html?page=4>

13. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-sixth report. WHO Technical Report Series, No. 999, Annex 2. WHO good manufacturing practices for biological products, Geneva, 2016. [acceso 27/01/2023]. Disponible en:

https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/biologicals/gmp/annex2whogoodmanufacturingpracticesforbiologicalproducts.pdf?sfvrsn=995d5518_2&download=true

14. Guevara-Arismendy NM, Tangarife-Castaño VJ. Fase preanalítica: punto crítico en las pruebas de diagnóstico hematológico. Med. Lab. 1 de septiembre de 2016 [acceso 15/01/2022];22(9-10):411-46. Disponible en:

<https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/91>

15. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Regulación No. 25-2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos. La Habana, CECMED, 2004. (Documento regulatorio). [acceso 27/01/2023]; Disponible en:

https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf

16. Anitua E, Muruzábal F, Riestra A, de la Fuente M, Merayo-Lloves J. Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento. Farm Hosp. 2019 [acceso 24/04/2022];43(2):45-9. Disponible en:

http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113063432019000200045&lng=es

17. AEMPS. Garantías mínimas de calidad en la producción de Plasma Rico en Plaquetas (PRP) Documento elaborado por grupo de trabajo de Plasma Rico en plaquetas (PRP) y aprobado por Comité Técnico de Inspección (CTI) de la AEMPS. Código CTI/PRP/160/00/14. 2014 [acceso 27/01/2023]. Disponible en:

https://proposit.es/nuevadocs/4_Garantias%20minimas%20de%20calidad%20PRP.pdf

18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Informe/VI/23052013. Resolución por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. España, 2013 [acceso 14/04/2023]. Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>

19. Hauschild G, Geburek F, Gosheger G, Eveslage M, Serrano D, Streitbürger A, *et al.* Short term storage stability at room temperature of two different platelet-rich plasma preparations from equine donors and potential impact on growth factor concentrations. BMC Veterinary Res. 2017;13:7. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-016-0920-4>
20. Anitua E, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llodes J, Muruzabal F, Orive G. Preservation of Biological Activity of Plasma and Platelet-Derived Eye Drops After Their Different Time and Temperature Conditions of Storage. Cornea. 2015;34(9):1144-8.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Lidyce Quesada Leyva.

Curación de datos: Ever Quintana Verdecia, Gerardo Brunet Bernal; Mayelin Hernández Rodríguez.

Análisis formal: Lidyce Quesada Leyva, Ever Quintana Verdecia; Elisabeth Nicolau Pestana, Gerardo Brunet Bernal; Mayelin Hernández Rodríguez.

Investigación: Lidyce Quesada Leyva.

Metodología: Lidyce Quesada Leyva; Elisabeth Nicolau Pestana.

Visualización: Mayelin Hernández Rodríguez

Redacción – borrador original: Lidyce Quesada Leyva, Ever Quintana Verdecia, Lidyce Quesada Leyva.

Redacción – revisión y edición: Lidyce Quesada Leyva, Zaily Fuentes Díaz.