

Uso de plasma rico en fibrina y leucocitos (PRF-L) para la prevención de fuga anastomótica en anastomosis colorrectal grapada, ensayo clínico aleatorizado

José Manuel Vivanco^{1,2}, Misael Ocares^{1,2}, Christian König¹,
Marcos Carvajal³, Gino Caselli^{1,2}, Claudio Benavides^{1,2}

¹Departamento de Cirugía,
Facultad de Medicina,
Universidad de Concepción,
Concepción, Chile.

²Servicio de Cirugía Hospital
Guillermo Grant Benavente,
Concepción, Chile.

³Servicio de Cirugía Hospital
de Castro, Castro, Chile.

Recibido el 2022-08-24 y
aceptado para publicación el
2022-10-11

Correspondencia a:

Dr. José Vivanco A.,
vivancoj7@gmail.com
ORCID ID 0000-0002-8641-
5754

Use of platelet-rich fibrin and leukocytes (PRF-L) for the prevention of anastomotic leak in stapled colorectal anastomosis, randomized clinical trial

Introduction: Anastomotic leak rate in colorectal surgery is estimated between 4 and 20 percent. Leukocyte and and platelet-rich fibrin plasma (L-PRF) is second generation platelet concentrate whose application in colorectal anastomosis in animals has shown promising results that suppose a lower leakage rate. **Aim:** The objective of this study was to assess the feasibility of using L-PRF in colorectal surgery and to determine the incidence of anastomotic leak after colorectal anastomosis. **Methods:** This study took place in Hospital Clínico Regional de Concepción Chile, between years 2018 and 2021. A randomized and one-blinded experimental design was used, that included 106 patients that underwent end-to-end stapled colorectal anastomosis, 53 of them received L-PRF during anastomosis (experimental group). **Results:** Surgical indication in 79% was cancer and laparoscopic procedure was performed in 46% of patients. There were no statistically significant differences in sociodemographic nor surgery related variables. Anastomotic leak occurred in 5 patients of the control group (9.4%) and 1 patient from de experimental group (1.9%), with no statistically significant differences ($p = 0.24$). **Conclusion:** Although we did not detect significant differences among both groups, we observed a tendency favoring L-PRF treatment. We were able to establish the safety of L-PRF use in colorectal anastomosis.

Keywords: colorectal surgery; platelet-rich fibrin; surgical anastomosis; anastomotic leak.

Resumen

Introducción: La tasa de dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal se estima entre un 4% a 20%. El plasma rico en fibrina y leucocitos (PRF-L) es un concentrado plaquetario de segunda generación y su aplicación en anastomosis colorrectales en animales ha evidenciado interesantes resultados que suponen una menor tasa. El objetivo de este estudio fue evaluar la viabilidad de aplicar L-PRF en cirugía colorrectal y determinar la incidencia de fuga anastomótica después de una anastomosis colorrectal. **Materiales y Métodos:** El estudio tuvo lugar en el Hospital Clínico Regional de Concepción Chile, en el periodo 2018-2021. Se realizó un ensayo clínico randomizado a 1 ciego. Se incluyeron a 106 pacientes sometidos a anastomosis colorrectal termino-terminal grapada. Se formó un grupo experimental con 53 pacientes y otro control con 53 pacientes. **Resultados:** A todos se les realizó anastomosis termino-terminal grapada. la indicación de cirugía fue cáncer en 79% y se realizó cirugía video-laparoscópica en 46%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en variables socio-demográficas, ni relacionadas con la cirugía. Hubo dehiscencia anastomótica en 5 pacientes (9,4%) del grupo control y 1 (1,9%) en el grupo experimental sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,24$). **Conclusiones:** A pesar de que no hubo diferencias con significación estadística entre los grupos, se apreció una tendencia en favor del PRF-L. Se logró establecer la seguridad de la aplicación de PRF-L en anastomosis colorrectales.

Palabras clave: cirugía colorrectal; plasma rico en fibrina; dehiscencia anastomótica colorrectal.

Introducción

La filtración anastomótica es una complicación importante y probablemente la más temida en cirugía colorrectal ya que genera altas tasas de morbilidad, hospitalización prolongada y mortalidad¹. La incidencia de filtración anastomótica colorrectal varía de 4% a 20%, y su definición es disímil dependiendo de la publicación²⁻⁶. Los resultados de la Auditoría de cirugía colorrectal de Holanda publicados en 2010 mostraron una tasa de filtración anastomótica global del 11%⁷.

Para disminuir el riesgo de esta complicación se han desarrollado múltiples estrategias y dispositivos⁸⁻¹⁴. En base a la teoría cicatrizal de los concentrados plaquetarios, se ha postulado que su uso para estimular y mejorar la cicatrización en anastomosis colorrectales disminuiría la incidencia de filtración anastomótica. Se han realizado estudios en animales a los cuales se aplicó plasma rico en plaquetas (PRP) en anastomosis colorrectales y, recientemente, plasma rico en fibrina y leucocitos (PRF-L), confirmando beneficios en la cicatrización, objetivada con muestras histológicas y medición de presión de ruptura¹⁵⁻²¹. EL PRF-L es un concentrado plaquetario de mejor calidad y de simple confección comparado con el resto de los concentrados plaquetarios. Éste se obtiene de forma autóloga en base a una técnica simple, desarrollada en Francia por Choukroun et al.¹⁵. Se puede considerar como un concentrado de plaquetas de segunda generación porque el concentrado natural se produce sin anticoagulantes o agentes gelificantes²²⁻²⁵. Los concentrados plaquetarios y en especial el PRF-L se usan en diversas áreas de la medicina y odontología, incluso en Coloproctología²⁶. Recientemente, se ha publicado una experiencia en humanos con plasma rico en fibrina (Obsidian ASG®, Rivolution GmbH, Rosenheim, Germany and Vivostat A/S, Allerød, Denmark), que es similar al PRF-L²⁷. En dicho estudio se concluye la seguridad del producto y una baja tasa de filtración anastomótica.

El objetivo de este estudio experimental es evaluar la seguridad en la aplicación de PRF-L en cirugía colorrectal y determinar la incidencia de filtración anastomótica después de una anastomosis colorrectal.

Materiales y Métodos

Diseño

Se utilizó un ensayo clínico aleatorizado, a un ciego.

Muestra

La muestra estuvo conformada por un total de 106 pacientes del Servicio de Cirugía del Hospital Guillermo Grant Benavente de la ciudad Concepción, Chile, durante el período 2018-2021, todos sometidos a anastomosis colorrectal electiva, con anastomosis mecánica sobre la reflexión peritoneal o, bajo ésta, con evaluación postoperatoria con enema contrastado para objetivar la filtración anastomótica sub-clínica. Éstos fueron asignados aleatoriamente al grupo experimental (PRF-L) como grupo control.

Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 15 años, categoría de ASA IV o superior, signos clínicos de peritonitis y otras cirugías mayores dentro de los 30 días anteriores al procedimiento, estado nutricional deficiente (definido por presentar albúmina plasmática menor a 2,8 mg/dl), tratamiento activo con corticoides e imposibilidad de realización de enema contrastado postoperatorio.

Aleatorización

La asignación de los pacientes a los grupos, 53 pacientes por cada rama, se realizó utilizando un muestreo de tipo aleatorio simple a razón de 1:1. Ésta fue llevada a cabo por el equipo de cirujanos el mismo día en que la tabla quirúrgica fue publicada, habitualmente el día previo a la cirugía.

Intervención

El PRF-L se obtiene a partir de una muestra de sangre del paciente tomada a través del sistema Vacutainer®, sistema cerrado al vacío para la recolección de muestras sanguíneas. Ésta se realiza con una aguja de doble punta estéril con una manga retráctil que permite realizar tomas múltiples. Una aguja va a la vena o arteria del paciente que es habitualmente número 21 G o 18 G. La otra aguja va hacia un tubo de plástico con vacío predeterminado de 10 cc sin aditivos, que permite obtener el volumen necesario de sangre. Se recopilan 8 tubos, con un máximo de extracción sanguínea de 80 cc. Los tubos se centrifugan por 12 minutos a una velocidad de 2.700 RPM (Protocolo de Choukroun). Luego del centrifugado, la misma enfermera que realizó la extracción sanguínea le pasa los tubos al cirujano quien realiza la confección de las membranas.

Con el proceso de centrifugado mencionado se consiguen 3 fases, la parte inferior de los tubos con glóbulos rojos, la parte media con coágulo de fibrina y la parte superior con sobrenadante exudado sin plasma. Una vez obtenido el preparado se abren los tubos y se exponen a los cirujanos, quienes bajo la técnica aséptica extraen con una pinza los coágulos de fibrina, retirando la fase de glóbulos rojos y la

ARTÍCULO ORIGINAL

fase de exudado sin plasma. Posteriormente, se deben aplastar los coágulos durante 5 minutos con una presión que no supere los 80 miligramos. El resultado final es una membrana resistente. Para estos efectos, se utiliza un dispositivo prediseñado y con el peso adecuado (PRF-kit).

Finalmente, se realiza la colocación de las membranas sobre la zona de anastomosis posterior a la exteriorización del punzón del *stapler* circular, éstas deben cubrir completamente la zona de la anastomosis. De este modo, se realiza el disparo objetivando el contacto de las membranas con la zona cruenta. Para cirugía abierta se colocan manualmente cubriendo toda el área de la anastomosis y para cirugía video-laparoscópica se introducen por un trocar de 12 mm y se colocan con pinzas de laparoscopia (Figura 1).

A los pacientes cuya anastomosis fue realizada bajo la reflexión peritoneal, se les realizó un enema contrastado para la detección de filtración anastomótica subclínica, fundamentalmente, por la utilización de la ileostomía de protección en estos pacientes.

Variables

Se consideró las siguientes variables: (a) socio-demográficas (edad, género); (b) clínicas: Índice de Masa Corporal (IMC), pronóstico del paciente en base a sus comorbilidades (Criterios de la

Asociación Americana de Anestesiología (ASA), Charlson Score, Albúmina Preoperatoria; (c) procedimentales: indicación (oncológica o no), tipo de cirugía (sigmoidectomía, resección anterior de recto, reconstrucción), drenaje (no, si), vía de abordaje (abierto, video-laparoscópico); (d) Resultados: Complicaciones (Clasificación de Clavien-Dindo), filtración anastomótica (no, si), días de hospitalización y mortalidad (no, si) .

Determinación de los principales desenlaces

La filtración anastomótica se definió como una comunicación entre los compartimentos intraluminal y extraluminal debido a un defecto en la integridad de la pared intestinal en la anastomosis. Un absceso en la proximidad de la anastomosis y salida de medio de contraste extraluminal en enema contrastado se consideró una filtración anastomótica.

El tratamiento invasivo de las complicaciones se definió como cualquier procedimiento invasivo realizado después de la operación primaria, incluido el drenaje radiológico.

También se consideraron en el estudio el análisis de complicaciones que requirieron re-intervención, desinserción de anastomosis, duración total de la estancia hospitalaria (incluidos re-ingresos por eventos adversos) y mortalidad.

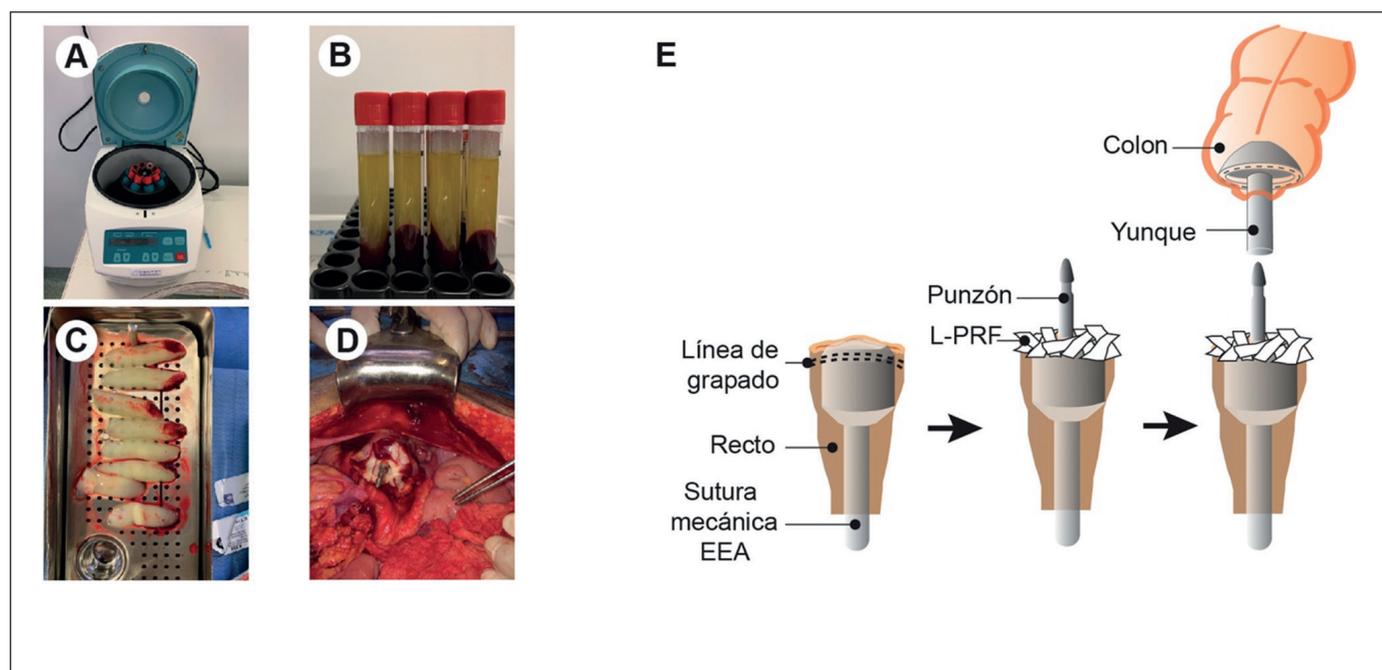


Figura 1. Preparación y aplicación de PRF-L en anastomosis Colorrectal. **A-D:** fotografías representativas del procedimiento para la preparación y posterior aplicación de PRF-L, en donde se muestra el tipo de centrifugadora utilizada (A), el plasma recolectado tras la centrifugación (B) y las membranas de aspecto blanquecino tras efectuar presión (C). En D se observan las mismas membranas colocadas en muñón rectal previa anastomosis. **E:** dibujo esquemático de la colocación de las membranas en la anastomosis colorrectal, señalando elementos propios de la intervención quirúrgica de anastomosis.

Recopilación de los datos

Los datos fueron registrados por residentes de cirugía general y coloproctología, previamente entrenados por el encargado del proyecto. Para garantizar la validez de los registros, dos residentes de modo independiente llevaron a cabo la tabulación de éstos, contrastándose su correspondencia por parte del investigador principal.

Para el registro de los datos elaboró en una tabla de Microsoft Excel en su versión 2011.

Análisis estadísticos

Para los análisis estadísticos, se realizó un análisis exploratorio de los datos, calculando promedio y desviación estándar, junto con frecuencias absolutas y relativas. Para la comparación de variables cuantitativas en dos muestras independientes se utilizó la prueba U de Mann Whitney. Por otra parte, para el estudio de la asociación entre dos variables nominales con dos categorías se utilizó el test exacto de Fisher y la prueba de independencia de Chi-cuadrado. El nivel de significancia para este estudio se estableció en un valor de $p \leq 0,05$. Para los análisis estadísticos se usó el software estadístico Stata 14.0.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Concepción (número #170740) y registrado como ensayo clínico aleatorizado en la plataforma ClinicalTrials.gov (NCT 05264467). A los distintos participantes del estudio, se les explicaron sus derechos y deberes, y se les solicitó firmar un consentimiento informado para su participación.

Por otra parte, los participantes del estudio fueron anonimizados en la base de datos una vez que fueron ingresados a la misma. Ésta fue administrada por el investigador responsable y solo tuvo acceso el analista estadístico.

Esta investigación se llevó a cabo respetando las recomendaciones de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Análisis de seguridad ad hoc

El primer evento adverso en el grupo PRF-L fue el paciente número 17 de la serie, el cual tuvo una filtración anastomótica clínica con peritonitis localizada en la pelvis, re intervenido precozmente. En la cirugía se desmanteló la anastomosis y se realizó una colostomía terminal. El paciente presentaba tabaquismo activo. No hubo problemas en la colocación de las membranas de PRF-L ni con aspectos técnicos relacionados, en consecuencia, se decidió continuar con el estudio.

Resultados

Entre marzo de 2018 y julio de 2021 se reclutaron 106, los cuales fueron aleatorizados en un grupo experimental (PRF-L) y un grupo control, ambos con 53 pacientes. La edad promedio de los participante en el estudio fue de 63 años (± 12). El grupo control (GC) estuvo constituido, mayoritariamente, por mujeres (53%) y el grupo experimental (PRF-L) por hombres (55%). Por otra parte, desde el punto de vista clínico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables IMC, ASA, Charlson Score y la Albúmina preoperatoria (Tabla 1).

Tabla 1. Variables sociodemográficas y quirúrgicas de los pacientes

	PRF (n 53)	No PRF (n 53)	P value
Edad en años	62 (27-87)	65 (37-85)	0,2
Hombre/mujer	29 (55%) /24 (45%)	25 (47%) /28 (53%)	0,234
IMC	27,2 (46,8-15,7)	27,7 (38-21,5)	0,4
ASA			
I	18 (34%)	16 (30%)	0,32
II	34 (64%)	32 (60%)	
III	1 (2%)	5 (10%)	
Charlson score			
0	4 (7%)	6 (11%)	0,089
1	3 (6%)	1 (2%)	
≥ 2	46 (87%)	46 (87%)	
Indicación quirúrgica			
Cáncer	44 (83%)	40 (75%)	0,061
Otra	9 (17%)	13 (25%)	
Radioterapia			
No	48 (91%)	48 (91%)	0,1
Curso corto	5 (9%)	5 (9%)	
Cirugía realizada			
Sigmoidectomía	33 (62%)	29 (55%)	0,574
Resección anterior de recto	14 (27%)	19 (35%)	
Reconstitución de tránsito	6 (11%)	5 (10%)	
Abordaje quirúrgico			
Laparotomía	27 (51%)	30 (57%)	0,11
Laparoscopia	26 (49%)	23 (43%)	
Conversión	1 (2%)	1 (2%)	
Tipo de anastomosis			
T-T	53 (100%)	53 (100%)	> 0,999
L-T	0	0	
Drenaje			
Sí	22 (42%)	30 (51%)	0,24
No	31 (58%)	23 (49%)	
Albúmina	3,6 \pm 0,4	3,6 \pm 0,39	0,964

ARTÍCULO ORIGINAL

La indicación quirúrgica fue por causa oncológica en 84 pacientes (79%) de la muestra total, de los cuales, 40 (38%) pertenecieron al GC y 44 (42%) al GE (Tabla 1).

Todas las anastomosis fueron sobre la reflexión peritoneal o bajo ésta con evaluación posoperatoria con enema contrastado. La vía de abordaje fue video-laparoscópica en 46%. No hubo diferencias estadísticamente significativas para ninguna de éstas.

Se realizó anastomosis, término terminal en el 100% de la muestra. Ésta se realizó con sutura mecánica circular CDH 29 en todas las cirugías. Se verificó la indemnidad de la anastomosis con prueba hidroneumática y colonoscopia intraoperatoria en todos los casos.

En la serie, hubo 10 complicaciones catalogadas como Clavien-Dindo III o superior que requirieron re-intervención quirúrgica, con 7 pacientes en el grupo control y 3 pacientes en cada rama, no encontrando diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

Dentro de las complicaciones analizadas, hubo un total de 6 fugas anastomóticas (5,7%), de las cuales, 5 se observaron en el grupo control (9,4%) y 1 en el grupo PRF-L (1,9%), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,24$). Por otra parte, en los 6 pacientes en que hubo fuga anastomótica se desinsertó la anastomosis. La tasa de mortalidad en la serie completa fue de 0,9% que corresponde a un solo paciente (Tabla 2).

Discusión

La utilización de concentrados plaquetarios en diversas áreas de la medicina y odontología sugieren

un claro beneficio en cuanto a mejorar la cicatrización. Específicamente, su aplicación en anastomosis colorrectales en modelos animales es interesante y prometedora. Existe una clara mejoría en la calidad del tejido cicatricial, velocidad de cicatrización, mayor presión de ruptura y un efecto antibacteriano que pudiera tener injerencia en la fisiopatología de la dehiscencia relacionada con la microbiota intestinal¹⁵⁻²¹.

Los resultados de nuestro estudio mostraron que no hubo diferencias estadísticamente significativas en anastomosis colorrectales entre el grupo control y el grupo PRF-L para filtración anastomótica, a pesar de que se calculó un tamaño muestral con una potencia de 0,8 y un nivel para ser significativo de 0,05, dando como resultado 40 individuos por grupo. De todas formas, se observó una menor tasa de filtración anastomótica para el grupo de intervención. De mantenerse la tendencia de proporciones, habría que aumentar el N a 243 pacientes por rama y con esto se obtendría un alto valor de potencia de 0,99. Sin embargo, cualquier cambio en dicha tendencia, eventualmente, modificaría el N necesario para estos efectos. Dado el plazo programado y la imposibilidad de completar el estudio en contexto de pandemia por las múltiples suspensiones de pabellón en nuestro hospital se decidió terminar el ensayo de manera anticipada. Sin embargo, la tendencia que se evidenció es alentadora y con esta experiencia se podría proponer un estudio multicéntrico. En cuanto a la seguridad en la utilización de PRF-L se aplicó a 53 pacientes con anastomosis colorrectales entre los que hubo sólo 1 caso con filtración anastomótica. No hubo reacciones adversas de ningún tipo en lo relacionado a las membranas de PRF-L ni con la colocación de éstas, sea por vía video-laparoscópica como abierta. En cuanto a la tasa de filtración anastomótica, se encuentra dentro de lo esperable para este tipo de cirugías. Es por esto por lo que consideramos el uso de PRF-L en anastomosis colorrectales como un procedimiento seguro y reproducible. Los insumos necesarios para la realización de las membranas son de fácil implementación y de costos razonables que permitirían su uso a nivel público y privado.

En cuanto a las limitaciones podemos indicar que el proceso de confección de membranas requirió un período piloto solo para lograr el producto, ya que nos encontramos con algunas dificultades técnicas en relación con el uso de la centrífuga y los tiempos para confección de las membranas, una vez corregido se comenzó con el estudio.

Tabla 2. Fuga anastomótica y complicaciones

Características	PRF (n 53)	No PRF (n 53)	P value
Claviendindo III-b o superior (n)	3	7	0,56
Fuga anastomótica	1	5	0,24
Anastomosis desmantelada	1	5	0,24
Estadiahospitalaria	8,5 (4-42)	8,7 (2-30)	0,962
Mortalidad	0	1	0,315

Conclusión

El uso de PRF-L en anastomosis colorrectales, tiene un sustento teórico que disminuiría la incidencia de filtración anastomótica. En nuestro estudio no se logra objetivar con diferencia estadísticamente significativa, pero se observa una tendencia en favor del PRF-L. Se logró establecer su seguridad en anastomosis colorrectales, ya que la rama en que se aplicó no tuvo mayor tasa de dehiscencia anastomótica que la reportada en la literatura internacional, ni otras complicaciones asociadas a su uso. Creemos que se trata de una técnica fácil de reproducir y de bajo costo, lo que permitiría su implementación en cualquier centro.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés y financiamiento: Este estudio fue ganador del grant de investigación Dr. George Pinedo otorgado por la sociedad Chilena de Coloproctología. Agradecemos el apoyo de esta institución a la investigación.

Bibliografía

- Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2008;10:587-92.
- Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H. Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis.* 2010;12:37-43.
- Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2007;246: 207-14.
- Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Turet E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg.* 1998;85:1114-7.
- Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg.* 2004;240:260-8.
- Wong NY, Eu KW. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 2005;48: 2076-9.
- DutchSurgicalColorectalAudit. Jaarrapportage2010. <https://www.dica.nl/jaarrapportage-2013/archief/DSCA%20Jaarrapportage%202010.pdf> [accessed 22 February 2017].
- Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, Rohner A. Left-sided colon and colorectal anastomoses: doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. *Int J Color Dis.* 1994;9:211-4.
- Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: pilot study to predict anastomotic complications. *World J Surg.* 2006;30:457-61.
- Millan M, García-Granero E, Flor B, García-Botello S, Lledo S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006;49:595-601.
- Fouda E, el Nakeeb A, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:137-44.
- Ravo B, Ger R. Temporary colostomy an outmoded procedure? A report on the intracolonic bypass. *Dis Colon Rectum* 1985;28:904-7.
- Morks AN, Havenga K, ten Cate Hoedemaker HO, Leijtens JW, Ploeg RJ. C-seal Study Group. Thirty-seven patients treated with the C-seal: protection of stapled colorectal anastomoses with a biodegradable sheath. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28:1433-8.
- Xiao L, Zhang WB, Jiang PC, Bu XF, Yan Q, Li H, et al. Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single institution prospective randomized study. *World J Surg.* 2011;35:1367.
- Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990;33:891.
- Karahasanoglu T, Alcicek S, Altunkaya E, Sahinler I, Goksel S, Sirin F, et al. Effect of fibrin glue on irradiated colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:1240-3.
- Yol S, Tekin A, Yilmaz H, Küçükartallar T, Esen H, Caglayan O, Tatkan Y. Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis. *J Surg Res.* 2008;146:190-4.
- Zhou B, Ren J, Ding C, Wu Y, Chen J, Wang G, et al. Protection of colonic anastomosis with platelet-rich plasma gel in the open abdomen. *Injury* 2014;45:864-8.
- Yamaguchi R, Terashima H, Yoneyama S, Tadano S, Ohkohchi N. Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor. *J Surg Res.* 2012;173:258-66.
- Fresno L, Fondevila D, Bambo O, Chacaltana A, García F, Andaluz A. Effects of platelet-rich plasma on intestinal wound healing in pigs. *Vet J.* 2010;185:322-7.
- Necdet Özçay, Handan Özdemir Hasan Besim. Role of platelet-rich fibrin on

ARTÍCULO ORIGINAL

- intestinal anastomosis wound healing in a rat. *Biomed. Mater.* 2018;13:045006
22. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: Le PRF. *Implantodontie.* 2001;42:55-62.
 23. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:e37-44.
 24. Raeissadat SA, Babae M, Rayegani SM, Hashemi Z, Hamidieh AA, Mojtani P, et al. An overview of platelet products (PRP, PRGF, PRF, etc.) in the Iranian studies. *Future Sci OA.* 2017;3:FSO231.
 25. Nanditha S, Chandrasekaran B, Muthusamy S, Muthu K. Apprising the diverse facets of Platelet rich fibrin in surgery through a systematic review. *Int J Surg.* 2017;46:186-94.
 26. Moreno Serrano A, García Díaz JJ, Ferrer Márquez M, Alarcón Rodríguez R, Álvarez García A, Reina Duarte A. Empleo de plasma autólogo rico en plaquetas en el tratamiento de fistulas perianales complejas. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108:123-8.
 27. Shamiyeh A, Klugsberger B, Aigner C, Schimetta W, Herbst F, Dauser B. Obsidian ASG® Autologous Platelet-Rich Fibrin Matrix and Colorectal Anastomotic Healing: A Preliminary Study. *Surg Technol Int.* 2021;39:147-54.