

**CONSULTA TÉCNICA REVISIÓ
EXTERNA DEL DOCUMENT:
*”PLASMA RICO EN FACTORES DE
CRECIMIENTO. UTILIZACIÓN EN
MEDICINA COSMÉTICA, ESTÉTICA Y
DEL ENVEJECIMIENTO FISIOLÓGICO”***

AATRM

Abril 2008



**Generalitat de Catalunya
Departament de Salut
Direcció General
de Recursos Sanitaris**

Índex

Justificació	3
1. Revisió dels aspectes formals del Document.....	4
1.1. Descripció del Document	4
1.2. Valoració de la qualitat del Document	5
2. Resum de l'evidència científica	7
2.1. Introducció	7
2.2. Metodologia	8
2.3. Resultats	8
2.4. Conclusions	12
2.5. Recomanacions	13
Referències bibliogràfiques	14
Annex. Nivells d'evidència científica	15

Justificació

Des de la Direcció General de Recursos Sanitaris es va trametre a l'AATRM el Document "*Plasma rico en factores de crecimiento. Utilización en Medicina Cosmética, Estética y del Envejecimiento Fisiológico*", aportat per la Secció Col·legial de Metges d'Estètica i la *Sociedad Española de Medicina y Cirugía Cosmética*, perquè es valorés la pertinença de modificar o ampliar les conclusions a les quals va arribar fa uns dos anys el grup de treball per a l'estudi de la utilització del plasma ric en plaquetes (PRP). En aquest grup hi va participar l'AATRM.

D'acord amb els autors del Document, es presenta nova informació sobre l'aplicació del PRP per al rejuveniment cutani i se sol·liciten canvis en les conclusions elaborades per l'esmentat grup de treball.

Aquest informe té dues parts: la primera fa referència a aspectes formals del Document i la segona presenta els resultats d'una revisió sistemàtica de la literatura científica sobre el tema. Finalment, s'exposen les conclusions i recomanacions relacionades amb la utilització del PRP en medicina cosmètica, estètica i de l'envelliment fisiològic.

1. Revisió dels aspectes formals del Document

1.1. Descripció del Document

El Document ha estat elaborat pel Dr. J. Víctor García (president de la Secció Col·legial de Metges d'Estètica del Col·legi Oficial de Metges de Barcelona i president de la *Sociedad Española de Medicina y Cirugía Cosmética*) i el Dr. J. Antonio González-Nicolás.

Es tracta d'un document que té dues parts:

- La primera part (*Tratamiento del envejecimiento cutáneo mediante bioestimulación: utilización de factores de crecimiento autólogos*), ahora subdividida en dos capítols, és una revisió narrativa¹ que introdueix el concepte, la justificació, la metodologia i les implicacions de la utilització de plasma ric en plaquetes (PRP) en el tractament de l'envelliment cutani.

Recull, també, el protocol terapèutic que segueixen els autors.

- La segona part (*Plasma rico en plaquetas. Utilidad en regeneración cutánea*) és el treball de recerca dut a terme pel Dr. González-Nicolás on es descriu un model experimental, aplicat a sis gossos, d'administració intradèrmica de PRP en absència de lesió per tal de valorar els canvis histològics a la dermis. Els resultats obtinguts reproduïen les fases del procés biològic de reparació del teixit però sense cicatrització, és a dir, el teixit dèrmic resultant és teixit nou, regeneratiu, idèntic al primari en estructura i funció, a diferència del teixit nou no funcional, de reparació, que representa una cicatriu.

¹ Una revisió narrativa és una narració elaborada per un o més experts els quals, una vegada analitzats els estudis originals sobre un problema de salut, decideixen, en funció de la seva experiència i criteri, quina és la informació d'interès i resumeixen els resultats. A diferència de la revisió sistemàtica, la revisió narrativa no utilitza una metodologia que, de manera explícita i rigorosa, detalli els criteris i mètodes emprats per identificar, valorar críticament i sintetitzar els estudis més rellevants.

1.2. Valoració de la qualitat del Document

Per fer la valoració s'han utilitzat les sis dimensions de l'instrument AGREE (*The AGREE Collaboration*), desenvolupat per avaluar la qualitat de les guies de pràctica clínica. Tot i que el Document que es revisa no té les característiques d'una guia, les dimensions analitzades ajuden a identificar limitacions o mancances que se expressen en els comentaris següents. Cal dir que aquests comentaris només fan referència a la primera part del Document:

1.2.1. Abast i objectius.

No hi ha una formulació específica d'objectius ni una descripció de l'abast del Document. La presència d'un índex hauria ajudat a comprendre millor el desenvolupament dels continguts i hauria evitat algunes repeticions o redundàncies.

1.2.2. Participació de les persones implicades.

En l'elaboració del Document hi han participat dos metges especialistes en cirurgia estètica. No hi ha contribució d'altres professionals sanitaris (que poguessin estar vinculats en els procediments que es descriuen, per exemple), però tampoc s'especifica a qui va adreçat o quins són els usuaris diana.

1.2.3. Rigor en el desenvolupament i elaboració.

No hi ha un apartat de metodologia que descrigui els criteris de cerca o de revisió de la bibliografia utilitzada. Es tracta d'una revisió narrativa en la qual ni les dades que es presenten ni les recomanacions que les acompanyen no es relacionen explícitament amb l'evidència científica que les recolza (malgrat haver-hi una relació de referències bibliogràfiques al final, no es poden vincular amb les experiències, troballes o estudis recollits). Els autors reconeixen la seva subjectivitat en fer algunes afirmacions i valoracions.

1.2.4. Claredat i presentació.

La seqüència argumental no queda massa clara, el Document no està paginat i les relacions entre els diferents apartats no són fàcils per al lector. Es descriuen diferents opcions per a la obtenció i el maneig del PRP. Es proposa un protocol terapèutic (d'elaboració pròpia, no basat en evidències contrastades sinó en l'experiència clínica i, també, experimental però no documentada dels autors), que hauria de complementar-se amb un protocol documental (incloent el consentiment informat del/la pacient) i un protocol de seguretat (on es contemplés, per exemple, la punció accidental i el tractament i eliminació dels residus sanitaris).

1.2.5. Aplicabilitat.

Les propostes i recomanacions que es deriven dels estudis comentats no es contextualitzen (experiència professional, requeriments assistencials, cost del procediment, etc.) a l'entorn del sistema sanitari català.

1.2.6. Independència editorial

Malgrat aquesta dimensió no aplica al Document, no s'especifica si els autors tenen conflicte d'interessos.

Per tal de donar resposta a la petició de la Direcció General de Recursos Sanitaris, es va considerar que la valoració global del Document, especialment per les febleses metodològiques identificades, era limitada. D'altra banda, els continguts representen només una part del cos de coneixement sobre l'ús del PRP com una tecnologia mèdica per al rejuveniment. Per aquests motius, es va procedir a fer una revisió sistemàtica de l'evidència científica disponible.

2. Resum de l'evidència científica

2.1. Introducció

El plasma ric en plaquetes (PRP) o en factors de creixement (PRGF, en les sigles angleses), pot definir-se com un concentrat autòleg de plaquetes en un volum de plasma reduït. Aquest concentrat conté factors tròfics que són alliberats quan les plaquetes s'activen per l'acció del clorur càlcic, la trombina o el fibrinògen (Marx RE, 2004).

La hipòtesi subjacent en l'ús de PRP per a la regeneració de teixits rau en el fet que la presència d'aquests elements en el lloc de la lesió accelera l'aparició de teixit nou local mitjançant un mecanisme que reproduïx les etapes fisiològiques inicials de la reparació tissular. A més, contribueix a un ràpid segellat de les superfícies cruentes.

La tècnica terapèutica consisteix en extreure sang del propi pacient i aïllar-ne els hemoderivats. Llavors s'ha d'obtenir plasma on hi hagi en suspensió concentrat de plaquetes i de proteïnes plasmàtiques. Aquest plasma enriquit és el que s'injecta en la zona lesionada amb l'objectiu de reduir el temps de reparació i millorar-ne els resultats. És molt important tenir cura dels detalls que envolten el procés d'obtenció de PRP, especialment per tal d'evitar-ne la contaminació. Amb el propòsit d'assegurar la qualitat del producte, es disposa de sistemes automatitzats per processar la sang i obtenir plasma per centrifugació (homologats i aprovats per instàncies com ara la FDA o la CE), que han de ser utilitzats per professionals qualificats.

L'esmentada tècnica, que s'ha estat aplicant en cirurgia odontològica i maxil·lofacial i en traumatologia i ortopèdia, està basada en evidències científiques de baixa qualitat per la qual cosa hi ha incertesa sobre la seva eficàcia i seguretat. Atès que, actualment, també s'utilitza en medicina cosmètica i estètica per al rejuveniment cutani, es planteja revisar l'existència d'estudis la qualitat dels quals permeti recolzar-ne o no aquest ús.

2.2. Metodologia

Durant el darrer trimestre de 2007 es va dur a terme una cerca bibliogràfica a *Pubmed/Medline* sense restricció temporal. Els termes utilitzats per a la cerca en els diferents camps (títol, resum, paraules claus o descriptors) han estat els següents: *plasma rich growth factor, platelet rich plasma, platelet poor plasma, platelet rich fibrin, autologous, autogenous, platelet gel, fibrin glue, plastic surgery, cosmetic surgery, facial plastic surgery, esthetic plastic surgery, reconstructive surgery, tissue regeneration, rejuvenation, mesotherapy, intradermal injection*.

Els termes anteriors van ser creuats amb “filtres metodològics” i altres termes per identificar potencials revisions sistemàtiques, metanàlisis i assaigs comparatius i aleatoritzats (*review, systematic, randomized controlled trial, trial, risk...*).

A partir dels documents identificats mitjançant la cerca descrita, es va fer una cerca manual.

La utilització del buscador (*search Engine*) *Google* va permetre, també, recuperar certa informació relacionada especialment amb aparells i instrumental utilitzat per a l'aplicació del plasma ric en plaquetes (PRP). D'altra banda, el Dr. J. Víctor García va facilitar documentació addicional sobre equipaments mèdics comercials, certificats i homologats, per a la preparació del PRP i resultats dels estudis duts a terme pels laboratoris fabricants.

Del conjunt de documents obtinguts amb les cerques electrònica i manual s'han exclòs els que feien referència sobretot a estudis amb experimentació animal, a tècniques per a l'obtenció, quantificació i processament de PRP, a traumatologia, a cirurgia maxil·lofacial i dental, a materials de farciment facials, i a ferides o lesions cròniques. Cal esmentar aquí que tampoc s'han inclòs els treballs del Dr. Eduardo Anitua, un professional del País Basc que ha publicat els seus coneixements i experiències (fonamentalment en traumatologia, implants i regeneració òssia) amb aquesta tècnica.

Amb les dades i la informació procedent dels documents restants s'ha elaborat aquest informe que revisa, especialment, les aplicacions del PRP en medicina i cirurgia plàstica i estètica facial. Per a la valoració de la qualitat de l'evidència científica s'ha utilitzat l'escala de *l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2004), que es reproduïx en l'Annex.

2.3. Resultats

No s'ha identificat cap document que porti informació i dades sobre l'ús de PRP injectat intradèrmicament per al rejuveniment de la pell. Hi ha un treball de revisió (du Toit DF et al, 2007) que alerta d'alguns dels problemes d'aquesta teràpia.

Pel que fa a tècniques quirúrgiques més invasives, la localització d'un article de revisió recent (Eppley BL et al, 2006) permet dir en termes generals que, malgrat haver-hi un nombre respectable de treballs que proporcionen evidències positives i que semblarien recolzar la utilització del PRP en la pràctica clínica, la majoria són anècdotes o sèries de casos i molt pocs inclouen controls. D'altra banda, la metodologia emprada per obtenir PRP no és homogènia ni estandarditzada, atès que la quantitat de PRP emprat i els mètodes d'aplicació varien en funció de la indicació. És, per tant, força difícil determinar el paper terapèutic del PRP en aquestes circumstàncies.

A continuació es descriuen breument les evidències científiques identificades sobre l'experiència amb aquest tractament, en termes d'eficàcia/efectivitat i seguretat:

- Pel que fa a la cirurgia plàstica i estètica s'esmenten treballs d'actualització i recull de la utilització clínica del PRP i del plasma pobre en plaquetes (PPP) (Bhanot S i Alex JC, 2002), (Man D et al, 2001), (Welsh WJ, 2000). El treball de Man et al inclou una mostra de conveniència de 20 pacients, 18 dones i 2 homes, als que se'ls va aplicar PRP/PPP a penjolls de pells en el decurs de cirurgia per al tractament de l'envelliment de cara i coll i, també, d'augment o reducció dels pits. En tots els casos es va produir sagnat del llit capil·lar que va cessar amb l'aplicació de PRP/PPP. Malgrat els autors descriuen els beneficis obtinguts en termes d'escurçament del temps quirúrgic, hemostàsia (aconseguida en 3 minuts), absència de drenatges, disminució del dolor i l'inflor postoperatoris i millora de la cicatrització, l'estudi no inclou pacients als que no se'ls aplicués la tècnica d'interès i servissin de grup control o de comparació.

- Hi ha una sèrie més llarga, i més antiga, de 100 pacients consecutius (Marchac D i Sandor G, 1994) amb liftings facials tractats bilateralment amb PRP, en la que només es va observar la presentació d'un hematoma postquirúrgic. Aquests resultats van ser qualificats pels autors del treball com "una reducció significativa en la incidència de complicacions postoperatòries".

- Una sèrie clínica de 8 pacients (Powell DM et al, 2001) sotmesos a cirurgia facial per correcció d'arrugues (lifting) van ser tractats amb PRP, injectat en la ferida quirúrgica només en un costat de la cara, per determinar el seu efecte en la recuperació postoperatòria comparada amb la de l'altre costat.

L'avaluació dels resultats es va fer, de manera cega, valorant l'edema i les equimosis mitjançant un conjunt de fotografies preses en diferents moments del període postoperatori. Les dades no

van mostrar diferències estadísticament significatives, tot i que semblava que el tractament amb PRP era millor per prevenir o millorar els hematomes que no pas l'edema, especialment en les fases primerenques de la recuperació.

- Un assaig clínic (Oliver DW et al, 2001) prospectiu, comparatiu i doble cec va analitzar l'eficàcia del PRP aplicat aleatòriament a un dels costats de la cara de 20 pacients consecutives sotmeses a liftings bilaterals realitzats pel mateix cirurgià. La utilització de PRP va resultar en una diferència significativa en la quantitat de drenatge (de mediana 30 ml en el costat control i 10 ml en el costat on va aplicar-se el PRP), la qual cosa suggeria que aquesta tècnica potser podria estalviar la necessitat dels drenatges i, alhora, reduir el dolor i els hematomes augmentant la satisfacció de les pacients.
- Un treball posterior (Fezza JP et al, 2002) va emprar el PRP sense drenatges durant cirurgia estètica facial en una sèrie de 24 pacients consecutius. En comparar els resultats amb els d'altres 24 pacients similars però no tractats amb PRP, es va observar menys inflor, absència d'hematomes i menor temps quirúrgic.
- Els resultats preliminars de la utilització de PRP en cirurgia plàstica, per pèrdua de pell o teixits tous com a conseqüència de traumatismes recents o patologia crònica en 14 pacients (Valbonesi M et al, 2002), van ser favorables en 11 d'ells en termes de reducció d'infeccions i de l'estada hospitalària.
- Una revisió de l'experiència de 8 anys amb 910 pacients (Jones BM i Grover R, 2004) no va trobar diferències estadísticament significatives en la taxa d'hematomes quan s'utilitzava PRP comparat amb altres mesures preventives com ara els embenats i els drenatges.
- Gairebé al mateix temps que es va publicar el treball anterior, un estudi prospectiu amb 30 pacients (Marchac D i Greensmith AL, 2005) donava a conèixer els resultats de l'aplicació, de manera aleatòria, de PRP comercialitzat a la banda esquerra o dreta de la cara i el coll. Es van utilitzar drenatges a nivell cervical, però no facials. A les 24h de la cirurgia la quantitat drenada era menor a la banda tractada amb PRP; tanmateix, aquesta diferència era mínima com també van ser-ho els canvis en inflor o incidència d'hematomes. No es va apreciar un efecte significatiu del tractament en la simetria valorada els dies 1 i 8. A la vista d'aquests resultats, els autors van concloure que el benefici teòric del PRP en els liftings facials no era tant gran com s'havia esperat i van deixar d'utilitzar-lo de manera rutinària.

- Un grup de pacients sotmesos a blefaroplàstia bilateral van ser inclosos en assaig clínic prospectiu i comparatiu (Vick VL et al, 2006) de manera que van rebre PRP en la incisió d'una parpella de manera aleatòria. La parpella contralateral no en va rebre i va servir com a control. Els pacients van ser examinats i van completar un qüestionari els dies 1, 3, 7 i 30 del postoperatori; també se'ls va fer fotografies per avaluar l'edema i les equimosis mitjançant observadors ensinistrats que desconeixien el tractament emprat (cecs). Malgrat els observadors van detectar una disminució significativa de l'edema al dia 1 i els pacients van fer-ho al dia 30, no hi va haver una tendència estadísticament significativa cap a la reducció de l'edema i les equimosis en els ulls tractats. Les dades del qüestionari no van mostrar diferències quant a dolor entre el costat tractat i el no tractat. Tampoc es van apreciar diferències entre els detalls de les fotografies.

- Una revisió recent (du Toit DF et al, 2007) assenyala que, pel que fa a PRP i rejuveniment facial, els resultats inicials són de curta durada i inconsistents i necessiten tractaments de manteniment, especialment per a la millora de les arrugues i de l'envelliment de la pell per l'acció solar. Com que la dermis és fina, la infiltració directa de PRP mitjançant injecció a la dermis de les regions malar i nasollavial no s'aconsegueix sempre i el PRP es dispersa per la hipodermis adjacent resultant en una manca de resposta al tractament. D'altra banda, no està clar si, després d'una teràpia de rejuveniment amb PRP, es produeix neocolagènesis. Els inconvenients de la utilització de PRP activat en l'àrea facial inclouen la possibilitat de microtrombosis en la regió de la vena facial anterior, la síndrome del compartiment tancat i la producció d'activadors proteolítics proinflamatoris des dels leucòcits.

En resum, i seguint l'escala o jerarquia de l'evidència científica (SIGN, 2004), s'han identificat dos assaigs clínics comparatius i aleatoritzats -- nivell més alt d'evidència -- els resultats dels quals no són concloents. Mentre el treball d'Oliver et al va objectivar una reducció de la quantitat de líquid drenat en els pacients amb liftings facials tractats amb PRP, l'estudi de Vick et al no va trobar diferències clíniques entre les blefaroplàsties tractades i les no tractades.

La resta de treballs, a excepció d'un, són set sèries clíniques (quatre d'elles amb grup de comparació) que ocupen el penúltim esglaó en l'escala de l'evidència científica. També aquí els resultats difereixen: així, són favorables en les tres sèries sense grup control mentre que en les que disposen de grup de comparació (i, per tant, amb millor qualitat en el disseny) no es reporten diferències significatives entre els pacients tractats amb PRP i els no tractats en tres d'elles.

Cal dir que en tots els estudis descrits el temps de seguiment és molt breu, entre 1 i 30 dies postintervenció.

Finalment, i com ja s'ha comentat anteriorment, hi ha una revisió feta per experts (du Toit DF et al, 2007) que adverteix sobre un seguit d'inconvenients del tractament de l'envelliment cutani facial amb PRP injectat amb tècniques de mesoteràpia.

2.4. Conclusions

- No es disposa de dades sobre l'eficàcia i la seguretat de la utilització del PRP amb tècniques mínimament invasives (mesoteràpia) per al tractament de l'envelliment de la pell facial. Cal generar evidències que permetin avaluar aquesta tecnologia mèdica.

- Quant a la utilització del PRP en cirurgia plàstica i estètica les dades disponibles suggereixen que podria comportar bons resultats cosmètics i satisfacció en els pacients. Amb tot, aquestes dades no són concloents i l'evidència científica que les recolza procedeix majoritàriament de sèries de casos de grandària variable i seguiment prospectiu de diferent durada. Tot i haver-hi un parell d'estudis amb aleatorització i alguns estudis amb grup de comparació, s'ha de considerar que la qualitat d'aquestes evidències és mitjana o baixa. L'eficàcia i la seguretat de la utilització de PRP en cirurgia plàstica i estètica no queda demostrada des del punt de vista de l'evidència científica de qualitat.

Calen, doncs, més estudis sobre aquesta tècnica.

- La producció i utilització de PRP no és constant al llarg dels treballs revisats. Cal estandarditzar la tècnica (o definir estàndards) per tal de poder integrar correctament les troballes d'aquests estudis. No existeix cap assaig clínic comparatiu i aleatoritzat que determini, per exemple, quina és la pauta òptima (quantitat i freqüència) per injectar aquest producte i la durada dels seus beneficis.

- Tot i que, teòricament, la utilització de PRP per al tractament de l'envelliment cutani sembla eficaç i no perjudicial, és probable que la mesura dels seus beneficis sigui difícil atès que el procés es produeix en pacients sense patologia, és a dir, sense lesió.

- La utilització del PRP per al rejuveniment cutani s'ha de considerar, encara, com un procés i una tècnica experimentals. Cal que la seva aplicació quedi subjecta als principis metodològics de la recerca científica i als principis ètics de la recerca en humans (fonamentalment, obtenció

de consentiment informat i revisió del protocol d'actuació per part d'un comitè d'ètica i investigació clínica adient).

2.5 . Recomanacions

2.5.1 Per als pacients i els metges

Definir criteris de selecció dels pacients (criteris d'inclusió i exclusió): edat, tipus de tractament correctiu, expectatives, etc.

2.5.2 Per als centres sanitaris

Disposar dels serveis i els espais que permetin dur a terme tot el procés de tractament de l'envelliment cutani, des de la valoració inicial a la intervenció i l'avaluació dels resultats.

Establir un protocol d'actuació on es recullin tant els aspectes tècnics lligats a l'obtenció del PRP (certificació, homologació) com al tractament.

Garantir l'experiència dels professionals i dels cirurgians que han d'aplicar les tècniques de rejuveniment cutani.

Considerar el tractament de l'envelliment cutani amb PRP dins l'àmbit de la recerca clínica amb tots els condicionaments ètics i científics que això comporta.

Portar a terme l'esmentat tractament exclusivament en centres especialitzats (un nombre reduït) i sota un protocol de recerca únic i comú.

Registrar l'activitat i les variables associades al tractament amb PRP, atès que la seva eficàcia/efectivitat i seguretat no estan clarament establertes. Un registre de dades d'aquestes característiques permetria monitorar els resultats procedents de la pràctica clínica habitual, comparar-los amb els procedents de la recerca (o ser font d'informació per a projectes de recerca en aquesta línia) i establir les mesures correctores adients, si calgués.

Referències bibliogràfiques

- Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg.* 2002; 18:26-33.
- du Toit DF, Kleintjes WG, Otto MJ, Mazyala EJ, Page BJ. Soft and hard-tissue augmentation with platelet-rich plasma: Tissue culture dynamics, regeneration and molecular biology perspective. *Int J Shoulder Surg.* 2007; 1:64-73.
- Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: A review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118:147e-159e.
- Fezza JP, Cartwright M, Mack W, Flaharty P. The use of aerosolized fibrin glue in face-lift surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110:658.
- Jones BM, Grover R. Avoiding hematoma in cervicofacial rhytidectomy: A personal 8-year quest. Reviewing 910 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113:381.
- Man D, Plosker H, Windland-Brown JE. The use of autologous platelet-rich plasma (platelet gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 107:229-237.
- Marchac D, Sandor G. Facelifts and sprayed fibrin glue: an outcome analysis of 200 patients. *Br J Plast Surg.* 1994; 47:306.
- Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:489-496.
- Oliver DW, Hamilton SA, Fogle AA, Wood SH, Lamberty BG. A prospective, randomized, double-blind trial of the use of fibrin sealant for facelifts. *Plast Reconstr Surg.* 2001; 108:2101-2105.
- Powell DM, Chang E, Farrior EH. Recovery from deep-plane rhytidectomy following unilateral wound treatment with autologous platelet gel. *Arch Facial Plast Surg.* 2001; 3:245.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: A guideline developers' handbook. Section 6: Forming guideline recommendations. SIGN, 2001 (updated May 2004).
- The AGREE Collaboration. AGREE (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation) Instrument Spanish version. [Consultat 1 Feb 2008]. Disponible a: <http://www.agreecollaboration.org>
- Valbonesi M, Giannini G, Migliori F, Dalla Costa R, Galli A. The role of autologous fibrin platelet glue in plastic surgery: a preliminary report. *Int J Artif Organs.* 2002; 25:334-338.
- Vick VL, Holds JB, Hartstein ME, Rich RM, Davidson BR. Use of autologous platelet concentrate in blepharoplasty surgery. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2006; 22:102-104.
- Welsh WJ. Autologous platelet gel: Clinical function and usage in plastic surgery. *Cosmetic Derm.* 2000; 11:13.

Annex.

Nivells d'evidència científica.

Sistema de graduació de l'*Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN, 2004)

Nivell d'evidència

- 1++ Metaanàlisis de qualitat alta, revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats (ACA) o ACA amb una probabilitat de biaix molt baixa
 - 1+ Metaanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA ben dissenyats amb una probabilitat de biaix baixa
 - 1 - Metaanàlisis, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat de biaix molt alta
-
- 2++ Revisions sistemàtiques de qualitat alta d'estudis de casos i controls o de cohorts

Estudis de casos i controls o de cohorts de qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una probabilitat alta que l'associació sigui causal
 - 2+ Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
 - 2 - Estudis de casos i controls o de cohorts amb risc alt de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
-
- 3 Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
-
- 4 Opinió d'experts

ACA: assaig clínic aleatoritzat