



## Defectos óseos en artroplastia de revisión de rodilla tratados con aloinjerto óseo y plasma rico en plaquetas

### RESUMEN

**Antecedentes:** uno de los aspectos más desafiantes de la artroplastia de revisión de rodilla es el manejo de la pérdida ósea.

**Objetivo:** demostrar la capacidad de incrementar la densidad mineral ósea en áreas con pérdida ósea, mediante el uso de plasma rico en plaquetas.

**Material y métodos:** estudio prospectivo, aleatorizado, cegado; efectuado con pacientes a quienes se realizó artroplastia de revisión de rodilla con pérdida ósea metafisiaria de tibia. Los pacientes se asignaron al azar a dos grupos para rellenar los defectos con aloinjerto óseo liofilizado con plasma rico en plaquetas (grupo experimental, n= 9), y otro grupo que sólo recibió el injerto óseo liofilizado (grupo control, n= 7). En ambos grupos la evaluación de la densidad mineral ósea se hizo con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) antes de la operación, al mes, seis meses, y un año después de la cirugía.

**Resultados:** se estudiaron 16 pacientes sin diferencias significativas entre ambos grupos en la densidad mineral ósea durante el periodo de seguimiento.

**Conclusiones:** el plasma rico en plaquetas no demostró incrementar la densidad mineral ósea en pacientes con defectos óseos por artroplastia de revisión de rodilla.

**Palabras clave:** defectos óseos, artroplastia de revisión, plasma rico en plaquetas, aloinjerto óseo.

Francisco Macule-Beneyto<sup>1</sup>  
Josep Segur-Vilalta<sup>1</sup>  
Felix Vilchez-Cavazos<sup>2</sup>  
Pedro Esteban-Navarro<sup>3</sup>  
Sergi Vidal-Sicart<sup>4</sup>  
Carlos Acosta-Olivo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica, Unidad de Rodilla, Hospital Clinic, Barcelona, España.

<sup>2</sup> Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México.

<sup>3</sup> Servicio de Cirugía Ortopédica, Hospital Sabadell, Sabadell, España.

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Clinic, Barcelona, España.

## Bone defects in revision knee arthroplasty: filling with bone allograft plus platelet-derived growth factors. A prospective, randomized study

### ABSTRACT

**Background:** One of the most challenging aspects of a revision knee arthroplasty is the management of bone loss. The objective of the study is to show the capability to augment bone mineral density in areas with bone loss with platelet-derived growth factors.

Recibido: 30 octubre, 2014

Aceptado: 28 febrero, 2014

### Correspondencia:

Dr. Med. Carlos Acosta Olivo  
Ortopedia y Traumatología.  
Hospital Universitario Dr. José E. González  
Av. Madero y Gonzalitos, 4º piso.  
64460, Monterrey, NL México.  
Tel.: (81)8347-6698  
dr.carlosacosta@gmail.com

**Methods:** Randomized, prospective, blinded study in patients who underwent a total knee replacement revision with tibial-damaged metaphyseal bone were randomly allocated to have a revision total knee arthroplasty and to fill the bone defects with lyophilized bone allograft mixed with platelet growth factors (experimental group,  $n=9$ ) or with lyophilized bone allograft alone (control group,  $n=7$ ). To evaluate bone mineral density between groups, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) was performed preoperatively, at 1 month, 6 months and 1 year after surgery.

**Results:** The study was comprised of a total of 16 patients. We found no significant differences observed during the follow-up between groups in mineral bone density.

**Conclusions:** Use of platelet-derived growth factors does not improve bone mineral density in patients with revision knee arthroplasty.

**Key words:** Bone defects, total knee replacement, platelet-derived growth factors, bone allograft.

## ANTECEDENTES

Uno de los aspectos más desafiantes de la artroplastia de revisión de rodilla es el control de la pérdida ósea que afecta la fijación y estabilidad del implante.<sup>1</sup> Existen varias opciones de tratamiento, dependiendo del tipo de defecto: aumentos metálicos, autoinjerto o aloinjerto óseo, matriz ósea desmineralizada, materiales basados en calcio, cemento, entre otros.<sup>2-7</sup> Los defectos cavitarios, dependiendo del tamaño y de la preferencia del cirujano, suelen rellenarse con injerto óseo con buenos resultados.<sup>8,9</sup>

Hay varias presentaciones de aloinjerto óseo: matriz ósea desmineralizada, morselizado o chips de esponjosa, injertos corticales o corticoesponjoso y segmentos óseos completos; algunas presentaciones tienen propiedades osteoinductivas y osteoconductoras.<sup>10</sup> El aloinjerto óseo esponjoso es una matriz osteoconductoras que soporta el crecimiento de hueso nuevo; sin embargo, su potencial osteogénico es bajo.

El plasma rico en plaquetas ha demostrado capacidad osteoinductiva, emitir señales moleculares en una variedad de factores de crecimiento, y quizá como matriz de soporte celular en la forma de una matriz de fibrina.<sup>11-13</sup> Recientemente se estudió una combinación de materiales osteoconductoras con osteoinductivas y sus resultados son esperanzadores. Algunos estudios han demostrado que la incorporación de factores de crecimiento derivados de las plaquetas aumenta las propiedades biológicas y biomecánicas de los injertos óseos.<sup>12-17</sup> Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se ha efectuado en el área de cirugía animal experimental o en cirugías orales o espinales.<sup>13,18,19</sup>

El objetivo de nuestro estudio fue comparar la capacidad de aumentar la densidad mineral ósea en áreas con pérdida ósea, entre aloinjerto óseo liofilizado, nuestro procedimiento estándar, y aloinjerto óseo liofilizado más plasma rico en plaquetas, en pacientes sometidos a cirugía de artroplastia de revisión de rodilla con defectos óseos cavitarios.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio prospectivo, aleatorizado, cegado y controlado, aprobado por el Comité de Ética de nuestra institución aprobó este estudio, y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para su participación. Se incluyeron los pacientes con aflojamiento aséptico de la artroplastia de rodilla primaria que necesitaran cirugía de revisión de rodilla, con defecto óseo de tibia proximal, tipo IIA o IIB. Los defectos óseos se clasificaron según los lineamientos de la clasificación de defectos óseos del *Anderson Orthopaedics Research Institute* (AORI).<sup>20</sup> Los pacientes se asignaron al azar a dos grupos. Los defectos del *grupo experimental* se rellenaron con aloinjerto óseo liofilizado y plasma rico en plaquetas y el *grupo control* sólo se trató con aloinjerto óseo liofilizado. Los pacientes fueron reclutados en un periodo de cinco años, todas las cirugías fueron realizadas en el Hospital Clinic de Barcelona.

### Evaluación preoperatoria

**Radiografías.** Se les tomaron radiografías simples de rodilla en dos proyecciones: antero-posterior y lateral. Los defectos óseos se agruparon según la clasificación de la AORI y una zona de pérdida ósea en la tibia fuera de su centro se utilizó como referencia durante el estudio para evitar el vástago tibial.

**Absorciometría de energía dual (DXA).** En la zona previamente elegida en las radiografías se realizó una densitometría de energía dual.<sup>21,22</sup> La densidad mineral ósea de esa zona se expresó en g/cm<sup>2</sup>. Durante el estudio los resultados se tomaron como valor de referencia para cada paciente.

### Preparación del plasma rico en plaquetas

A cada paciente se le extrajeron 120 mL de sangre periférica que enseguida se envió al departamento de Hematología para su preparación. Para la preparación del plasma rico en

plaquetas se utilizaron 100 mL y los restantes 20 se destinaron para estudios serológicos y evaluación *in vitro* de las plaquetas. Para la preparación del plasma rico en plaquetas se siguieron las indicaciones de Anitua.<sup>13</sup> Durante el procedimiento quirúrgico el gel formado por el plasma rico en plaquetas se combinó con el aloinjerto óseo liofilizado e impactado en el defecto óseo tibial.<sup>16</sup>

### Técnica quirúrgica

La cirugía la efectuó el mismo equipo quirúrgico (FMB, JSV). La prótesis colocada fue el modelo de revisión Profix (Smith&Nephew®, Memphis, USA) tipo modular proximal y distal, cementada, sin reemplazo patelar. Después de extraer la prótesis primaria se evaluaron todos los defectos según la clasificación AORI. Los defectos óseos se rellenaron como ya se explicó.

### Seguimiento

Para visualizar la integración del injerto, las líneas de radiolucencia y la alineación de la prótesis a todos los pacientes se les tomaron radiografías simples de rodilla, en dos proyecciones antero-posterior y lateral. Las imágenes las evaluaron dos observadores cegados. Además, para evaluar la densidad mineral ósea en el área tibial previamente seleccionada durante el estudio preoperatorio se realizaron estudios de densitometría de energía dual al mes, a los seis meses, y al año posterior a la cirugía. Al año de evolución también se realizó una gammagrafía con un scan de dos fases. Después de la inyección de 740 mBq de 99mTc metileno difosfonato (99mTc-MCP) se obtuvieron imágenes inmediatamente después de la inyección (fase vascular) y dos horas después de la administración del isótopo (fase ósea) en proyecciones anterior, posterior y lateral.<sup>23</sup> Los resultados los evaluó un solo radiólogo que buscó zonas de hipercaptación y trató de localizar áreas de pérdida ósea.

**Análisis estadístico**

El análisis estadístico se efectuó con t de Student para variables continuas y con el programa de cómputo SPSS (versión 22, SPSS, Chicago, Illinois). El nivel de significación estadística fue de  $p < 0.05$

**RESULTADOS**

En un periodo de dos años se incluyeron al estudio 16 pacientes, la mayoría mujeres con etiología primaria degenerativa (Cuadro 1). Todos los pacientes completaron el tiempo de seguimiento.

En relación con los resultados durante las exploraciones de seguimiento en las radiografías simples no se apreciaron diferencias objetivas en la integración del injerto óseo. Los estudios de imagen reportaron cambios postquirúrgicos, sin señalar si hubo incremento o reducción de la captación ósea. Durante el año de evolución de los pacientes la densitometría mostró cambios en la densidad mineral ósea. En el primer mes postoperatorio hubo un incremento discreto de la densidad mineral ósea, en comparación con los resultados preoperatorios. El incremento fue más pronunciado a los seis meses de evolución (Cuadro 2). Al año de seguimiento se observó una reducción de los niveles. El mismo comportamiento se observó en ambos grupos, pero

**Cuadro 2.** Resultados de la absorciometría de energía dual (DXA). Grupo A: experimental; Grupo B: control ( $p < 0.05$ )

	Grupo	Media (g/cm <sup>2</sup> )	p
Previo	A	1.32	0.499
	B	1.27	
Primer mes	A	1.39	0.986
	B	1.38	
Sexto mes	A	1.50	0.744
	B	1.45	
Un año	A	1.22	0.533
	B	1.35	

cuando se comparó con la densitometría no se apreciaron diferencias significativas en los seguimientos, ni para incremento o disminución de masa ósea, con respecto a la situación previa.

**DISCUSIÓN**

El número de cirugías de revisión de rodilla es cada día mayor, en parte debido a que los reemplazos primarios se están realizando en pacientes más jóvenes y activos.<sup>24,25</sup> La cirugía de revisión es un procedimiento complejo, que requiere una cuidadosa planeación preoperatoria: decidir el abordaje adecuado, cómo remover los componentes y cemento, evitar aumentar la pérdida ósea, cómo reconstruir los defectos óseos, cómo

**Cuadro 1.** Datos demográficos de ambos grupos de pacientes.

	Aloinjerto óseo liofilizado más plasma rico en plaquetas (Grupo A)	Aloinjerto óseo liofilizado (Grupo B)
Total de pacientes	9	7
Promedio de edad (años)	71	63
Femenina-masculino	8/1	5/2
Etiología del reemplazo primario (artritis-traumática)	9/-	6/1

Grupo A= experimental; Grupo B= control.



fijar los nuevos componentes y qué grado de constricción articular se requiere.<sup>26,27</sup> Uno de los aspectos más importantes es la reconstrucción de los defectos óseos.<sup>1,28</sup> En la actualidad uno de los tratamientos para los grandes defectos cavitarios es el aloinjerto óseo, que ha demostrado resultados aceptables.<sup>8,9</sup>

El aloinjerto óseo tiene propiedades osteoinductivas y osteoconductoras variables; sin embargo, carece de propiedades osteogénicas porque no hay células vivas.<sup>29</sup> La mayor ventaja del aloinjerto óseo de cadáver es la gran disponibilidad de formas y tamaños; además, no tiene problemas con la morbilidad del sitio donador, la transmisión de agentes infecciosos es virtualmente eliminada con el procesamiento y esterilización del tejido y son estables mecánicamente hablando. Los injertos óseos congelados tienen menor respuesta inmunológica, propiedades mecánicas y osteoinductivas. Tienen mayor índice de retardo en incorporación o incorporación incompleta, en comparación con los autoinjertos.<sup>30</sup>

Las radiografías simples no permiten apreciar si la densidad ósea se incrementa o no, porque la información que aportan es subjetiva; además, la evaluación de la calidad ósea alrededor de la prótesis no es fácil. En el estudio preoperatorio la gammagrafía es útil para diagnosticar el aflojamiento protésico, pero no lo es para el seguimiento porque suele reportarse como cambios postquirúrgicos, sin identificar si se ha incrementado o no la regeneración ósea. Algunos autores sí han podido cuantificar los resultados mediante gammagrafía, pero solo ha sido útil durante el primer año postoperatorio.<sup>23</sup>

La densitometría ósea es un método cuantificable, útil para evaluar la calidad ósea alrededor de los vástagos protésicos, superior a las radiografías convencionales.<sup>31-33</sup> En nuestros resultados no observamos diferencias significativas entre ambos grupos, ni en aumento, ni en disminución ósea. En nuestros pacientes el plasma rico

en plaquetas, junto con hueso liofilizado, no incrementó la masa ósea durante el periodo de estudio.

En estudios animales experimentales se ha utilizado plasma rico en plaquetas con resultados positivos que aumentan el potencial osteogénico de los injertos óseos y ayudan a su integración. La incorporación de plasma rico en plaquetas enriquece las propiedades biológicas y biomecánicas de los auto y aloinjertos.<sup>13-17,33</sup> En esos estudios se reportó incremento de los índices de consolidación, mayor integración del aloinjerto, comportamiento como autoinjerto, menor resorción ósea; sin embargo, el tiempo postoperatorio transcurrido es corto.<sup>34-40</sup> En la evaluación en humanos existen reportes contradictorios; Bielecki y colaboradores<sup>41</sup> en un relleno de lesiones quísticas no reportaron buenos resultados con el plasma rico en plaquetas. Otros autores, como Wei y su grupo,<sup>42</sup> cuando lo aplicaron en fracturas de calcáneo obtuvieron resultados semejantes con el autoinjerto, que se considera la terapia de elección en el tratamiento de pacientes con estas fracturas.

Algunos estudios están en desacuerdo con estas ventajas y otros más demandan prudencia, apoyados en la falta de evidencia científica.<sup>18</sup> Nuestros resultados apoyan esta sentencia debido a que en nuestros pacientes no conseguimos demostrar alguna ventaja con el uso de plasma rico en plaquetas, además de que el procedimiento extraordinario incrementa los gastos y la posibilidad de riesgos: infección o reacción anafiláctica.

Los primeros reportes de la colocación de aloinjerto óseo con plasma rico en plaquetas a pacientes a quienes se realiza una artroplastia de revisión de rodilla, no mostraron ventajas en la reparación de defectos óseos; sin embargo, hacen falta más estudios con mayor tiempo de seguimiento, cuantificación del uso de plaquetas utilizadas para asegurar las correctas concentra-

ciones debido a que la cantidad y concentración adecuada de plaquetas suelen ser los elementos decisivos de esta terapia.<sup>14,34</sup>

## CONCLUSIONES

El plasma rico en plaquetas aplicado a pacientes a quienes se realizó artroplastia de revisión por aflojamiento aseptico, no demostró incrementar la densidad mineral ósea.

## REFERENCIAS

- Huff TW, Sculco TP. Management of Bone Loss in Revision Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(7 Suppl):32-36.
- Bush JL, Wilson JB, Vail TP. Management of Bone Loss in Revision Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;452:186-192.
- Backstein D, Safir O, Gross A. Management of Bone Loss: Structural Grafts in Revision Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;446:104-112.
- Engh GA, Ammeen DJ. Use of Structural Allograft in Revision Total Knee Arthroplasty in Knees with Severe Tibial Bone Loss. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(12):2640-2647.
- Cuckler JM. Bone loss in Total Knee Arthroplasty: Graft augment and options. *J Arthroplasty* 2004;19(4 Suppl 1):56-58.
- Mabry TM, Hanssen AD. The Role of Stem and Augments for Bone Loss in Revision Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2007;22(4 suppl 1):56-60.
- Radnay CS, Scuderi GR. Management of Bone Loss: Augments, Cones, Offset Stems. *Clin Orthop Relat Res* 2006;446:83-92.
- Lotke PA, Carolan GF, Puri N. Impaction Grafting for Bone Defects in Revision Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;446:99-103.
- Toms AD, Barker RL, Jones RS, Kuiper JH. Impaction Bone-Grafting in Revision Joint Replacement Surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86(9):2050-2060.
- Zimmermann G, Moghaddam A. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes. *Injury* 2011;42(Suppl 2):S16-21.
- Malhotra A, Pelletier MH, Yu Y, Walsh WR. Can platelet-rich plasma (PRP) improve bone healing? A comparison between the theory and experimental outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133(2):153-165.
- Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar Ridge and Sinus Augmentation Utilizing Platelet-Rich Plasma in Combination with Freeze-Dried Bone Allograft: Case Series. *J Periodontol* 2000;71(10):1654-1661.
- Anitua E. The Use of Plasma-rich Growth Factors (PRGF) in Oral Surgery. *Pract Proced Aesthet Dent* 2001;13(6):487-493.
- Dallari D, Savarino L, Stagni C, Cenni E, Cenacchi A, Fornasari PM, et al. Enhanced Tibial Osteotomy Healing with Use of Bone Grafts Supplemented with Platelet Gel or Platelet Gel and Bone Marrow Stromal Cells. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(11):2413-2420.
- Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN, Lynch S, Friedlaender GE. Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor: Biology and Clinical Applications. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90(Suppl 1):48-54.
- Peidro L, Segur JM, Poggio D, de Retana PF. Use of freeze-dried bone allograft with platelet-derived growth factor for revision of a glenoid component. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88(9):1228-1231.
- Savarino L, Cenni E, Tarabusi C, Dallari D, Stagni C, Cenacchi A, et al. Evaluation of bone healing enhancement by lyophilized bone grafts supplemented with platelet gel: A standardized methodology in patients with tibial osteotomy for genu varus. *J Biomed Mater Res B Appl, Biomater* 2006;76B(2):364-372.
- Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Søballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J Orthop Res* 2004;22(3):653-658.
- Lowery GL, Kulkarni S, Pennisi AE. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. *Bone* 1999;25(2 [Suppl 1]):47S-50S.
- Engh GA, Ammeen DJ. Classification and Preoperative Radiographic Evaluation: Knee. *Orthop Clin North Am* 1998;29(2):205-217.
- Robertson DD, Mintzer CM, Weissman BN, Ewald FC, LeBoff M, Spector M. Distal loss of femoral bone following total knee arthroplasty. Measurement with visual and computer-processing of roentgenograms and dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(1):66-76.
- Soininvaara T, Kröger H, Jurvelin JS, Miettinen H, Suomalainen O, Alhava E. Measurement of Bone Density Around Total Knee Arthroplasty Using Fan-Beam Dual Energy X-ray Absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000;67(3):267-272.
- Sacchetti GM, Ghisellini F, Brambilla M, De Consoli A, Fornara P, Rizzo E, et al. Quantitative Scintigraphic Evaluation of Total Knee Arthroplasties: A Feasibility Study. *Clin Orthop Relat Res* 1996;325:181-189.
- Whiteside LA, Viganò R. Young and Heavy Patients with a Cementless TKA Do As Older and Lightweight Patients. *Clin Orthop Relat Res* 2007;464:93-98.
- Gioe TJ, Novak C, Sinner P, Ma W, Mehle S. Knee Arthroplasty in the Young Patient: Survival in a Community Registry. *Clin Orthop Relat Res* 2007;464:83-87.
- Baré J, MacDonald SJ, Bourne RB. Preoperative Evaluations in Revision Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2006;446:40-44.



27. Engh GA, Ammeen DJ. Bone loss with revision total knee arthroplasty: defect classification and alternatives for reconstruction. *Instr Course Lect* 1999;48:167-175.
28. Anitua E. Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Use in the Preparation of Future Sites for Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):529-535.
29. Habibovic P, de Groot K. Osteoinductive biomaterials –properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng Regen Med* 2007;1(1):25-32.
30. Wilkins RM. Unicameral Bone Cyst. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8(4):217-224.
31. Robertson DD, Mintzer CM, Weissman BN, Ewald FC, Le-Boff M, Spector M. Distal loss of femoral bone following total knee arthroplasty. Measurement with visual and computer-processing of roentgenograms and dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(1):66-76.
32. Trevisan C, Bigoni M, Denti M, Marinoni EC, Ortolani S. Bone Assessment after Total Knee Arthroplasty by Dual-Energy X-ray Absorptiometry: Analysis Protocol and Reproducibility. *Clacif Tissue Int* 1998;62(4):359-361.
33. Venesmaa PK, Kröger HPJ, Miettinen HJA, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM. Monitoring of Periprosthetic BMD After Uncemented Total Hip Arthroplasty with Dual-Energy X-ray Absorptiometry –A 3 Years Follow-Up Study. *J Bone Miner Res* 2001;16(6):1056-1061.
34. Peerbooms JC, Colaris JW, Hakkert AA, Van Appeldorn M, Brujin DJ, Den Oudsten BL, et al. No positive bone healing after using platelet rich plasma in a skeletal defect. An observational prospective cohort study. *Int Orthop* 2012;36(10):2113-2119.
35. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Nicoli Aldini N, Giavaresi G, et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination. *J Orthop Res* 2006;24(5):877-888.
36. Hakimi M, Jungbluth P, Sager M, Betsch M, Hertel M, Becker J, et al. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs. *Injury* 2010;41(7):717-723.
37. Mooren RE, Merckx MA, Bronkhorst EM, Jansen JA, Stoeltinga PJ. The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing: an experimental study in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36(7):626-631.
38. Mooren R, Dankers A, Merckx M, Bronkhorst W, Jansen J, Stoeltinga P. The effect of platelet-rich plasma on early and late bone healing using a mixture of particulate autogenous cancellous bone and Bio-Oss®: an experimental study in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(4):371-378.
39. Kanthan SR, Kavitha G, Addi S, Choon D, Kamarul T. Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: A preliminary study involving rabbit models. *Injury* 2011;42(8):782-789.
40. Nather A, Wong K, David V, Pereira BP. Allografts with autogenous platelet-rich plasma for tibial defect reconstruction: a rabbit study. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2012;20(3):375-380.
41. Bielecki T, Cieslik-Bielecka A, Zelawski M, Mikusek W. A side-effect induced by the combination of a demineralized freeze-dried bone allograft and leucocyte and platelet-rich plasma during treatment for large bone cysts: A 4-year follow-up clinical study. *Transfus Apher Sci* 2012;47(2):133-138.
42. Wei Lc, Lei Gh, Sheng P, Gao SG, Xu M, Jiang W, et al. Efficacy of platelet-rich plasma combined with allograft bone in the management of displaced intra-articular calcaneal fractures: A prospective cohort study. *J Orthop Res* 2012;30(10):1570-1576.