

Cristian Daniel Piñón-Hernández^{1a}, Miguel Ángel Rico-Maldonado^{1b}, Martha Alicia Hernández-González^{2c}, Francisco Godínez-García^{3d}

Resumen

Introducción: la miringoplastia es el método más eficaz y confiable para el cierre de perforaciones de membranas timpánicas (MT) crónicas, el injerto de grasa como soporte para la epitelización tiene baja tasa de éxito para perforaciones > 30%, el uso de plasma rico en plaquetas (PRP) promete un papel adyuvante en la regeneración de la MT en perforaciones >25% y <50%.

Objetivo: demostrar la tasa de éxito de la miringoplastia con injerto de grasa (MIG) con PRP en perforaciones de MT menores del 50% comparado con injerto de grasa solo.

Material y métodos: estudio clínico, aleatorizado, controlado. Incluidos 60 pacientes con perforación menor del 50%, ambos sexos, sin infección activa, sospecha de patología oscilar ni antecedente de mastoidectomía. Divididos en dos grupos: Grupo A, 30 pacientes sometidos a MIG y grupo B, 30 pacientes con la misma técnica y PRP. Se subdividieron los grupos por tamaño de perforación: Subgrupo 1 (0-25%) y subgrupo 2 (26-50%).

Resultados: al mes de seguimiento postquirúrgico, la tasa de éxito de cierre de perforación de MT fue significativamente mayor en el grupo B con respecto al grupo A, $p = 0.047$. Subgrupo 1: cierre de 56% y 66.6% para el grupo A y B, subgrupo 2: con 0 y 13%.

Conclusiones: la miringoplastia con injerto de grasa enriquecido con plasma rico en plaquetas se recomienda como una opción de tratamiento para perforaciones de membrana timpánica de mediano tamaño realizada en consultorio.

Abstract

Background: Myringoplasty is the most effective method for the closure of chronic tympanic perforations, fat graft as support for epithelialization has a low success rate for perforations > 30%, the use of platelet-rich plasma promises an adjuvant role in the regeneration of the tympanic membrane in perforations > 25% and <50%.

Objective: To demonstrate the rate of successful of myringoplasty with fat graft with platelet-rich plasma in tympanic membrane perforations less than 50% compared to fat graft alone.

Material and methods: Clinical, randomized, controlled study. 60 patients were included with perforation of less than 50%, both sexes, without active infection, suspicion of ossicular pathology or history of mastoidectomy. Divided into two groups: Group A, 30 patients who underwent myringoplasty with fat graft and Group B, 30 patients with the same technique and platelet-rich plasma. Groups were subdivided by perforation size: Subgroup 1 (0-25%) and Subgroup 2 (26-50%).

Results: At one month of postsurgical follow up, the tympanic membrane perforation closure success rate was significantly higher in group B compared to group A, $p = 0.047$. Subgroup 1: closure of 56% and 66.6% for group A and B, subgroup 2: with 0 and 13%.

Conclusions: Myringoplasty with fat graft with platelet-rich plasma enriched is recommended as a treatment option for first line of medium-sized tympanic perforations.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, División de Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Terapia Intensiva. León, Guanajuato, México

ORCID: 0009-0009-2121-4730^a, 0009-0000-0013-9115^b, 0000-0002-6903-2233^c, 0000-0003-0139-0322^d

Palabras clave
Miringoplastia
Plasma Rico en Plaquetas
Membrana Timpánica

Keywords
Myringoplasty
Platelet-Rich Plasma
Tympanic Membrane

Fecha de recibido: 04/09/2023

Fecha de aceptado: 07/12/2023

Comunicación con:

Francisco Godínez García

 dr.godinezfco@gmail.com

 477 717 4800

Cómo citar este artículo: Piñón-Hernández CD, Rico-Maldonado MA, Hernández-González MA *et al.* Miringoplastia con grasa y plasma rico en plaquetas frente a solo grasa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(2):5636. doi: 10.5281/zenodo.10711977

Introducción

La perforación de la membrana timpánica (MT) es un problema frecuente en otorrinolaringología. Según su gravedad y duración, se clasifican en agudas y crónicas. En las agudas, el proceso de curación ocurre espontáneamente en una semana o un mes. En las crónicas, la lesión o daño persiste con un fallo del crecimiento epitelial sobre la perforación.¹ Algunas de las complicaciones que se pueden presentar son: tinnitus, vértigo, hipoacusia conductiva, otorrea crónica y parálisis facial.²

En la actualidad se considera la timpanoplastia con fascia temporal y pericondrio como la técnica quirúrgica estándar, con una tasa de cierre superior al 90%.^{3,4} Estos injertos requieren una incisión posauricular o endaural, preparación de un colgajo timpanomeatal y pueden causar lesiones en los huesecillos del oído medio, el anillo timpánico o la cuerda del tímpano.⁵ Pueden no ser una opción fácil para los pacientes por los riesgos operativos, anestesia general, así como por el riesgo inaceptable en pacientes mayores, reacciones alérgicas a los anestésicos y alto costo.

Ringenberg⁶ describió por primera vez la utilización de tejido adiposo de lóbulo de la oreja como injerto para perforaciones timpánicas, prefiriéndose su uso en aquellas con un tamaño entre el 5 y el 30%.^{7,8} Chen *et al.*⁹ consideraron que se pueden esperar fracasos quirúrgicos con injerto de grasa para las grandes perforaciones asociadas con dificultades en la vascularización y epitelización de la membrana, especialmente para las perforaciones que exceden el 50% del tímpano.

Se cree que el plasma rico en plaquetas (PRP) tiene un papel en la promoción de la curación y la prevención de la deshidratación de los márgenes de perforación, ya que estimula la migración centrípeta de la capa epitelial sobre el soporte temporal de grasa en la miringoplastia. Esto ocurre durante la fase de angiogénesis y antes del tiempo de adipogénesis.^{10,11} Después de que la propia sangre venosa de los pacientes se separa en tres capas mediante centrifugación, el PRP se extrae de la capa intermedia que contiene plaquetas y glóbulos blancos.¹² Como molécula bioactiva autóloga, contiene fibrina, fibronectina y factores de crecimiento autólogos que promueven la proliferación celular, la migración y la angiogénesis.^{13,14,15,16}

Este estudio prospectivo evaluó la eficacia de la miringoplastia con injerto de grasa (MIG) con PRP como adyuvante para la cicatrización, en comparación con injerto de grasa solo para la reparación de perforaciones de MT menores al 50%.

Material y métodos

Estudio clínico, aleatorizado, controlado, que incluyó a 60 pacientes con perforación de MT causada por otitis media crónica, en un periodo de 17 meses (febrero de 2022 a mayo de 2023) en el servicio de Otorrinolaringología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de León, Guanajuato.

Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios de inclusión: edad mayor a 18 años, de ambos sexos, con perforación de MT de más del 50% de superficie, con más de tres meses de evolución (según el historial u observación directa), toda la circunferencia de la perforación visible por microscopio, pacientes con intento fallido previo de reparación, mucosa del oído medio seca por al menos un mes previo a la cirugía, aparentemente sana, sin bolsas de retracción.

Criterios de exclusión: pacientes de más de 80 años, con infección activa de oído, perforación superior al 50%, localización marginal o en el ático, sospecha de patología osicular (brecha aérea-ósea de más de 40 dB), sospecha de cualquier patología del oído medio, disfunción de la trompa de Eustaquio, patologías nasosinusales y antecedentes de mastoidectomía. Se dividieron en dos grupos de manera aleatoria conforme acudieron a la consulta de nuestro hospital y cumplieron con los criterios de inclusión.

Previo firma de consentimiento informado de cada paciente se obtuvieron registros con datos pre y posquirúrgicos como: edad, género, comorbilidades, oído afectado, sitio y tamaño de la perforación de MT, así como porcentaje de cierre cada semana durante el primer mes y segundo, tercero y sexto mes posquirúrgicos, mejoras en la audición medidas por audiometría tonal y eventualidades presentadas.

Procedimientos del estudio

Los dos grupos de estudio se sometieron a MIG por abordaje transcanal bajo anestesia local con y sin aplicación de PRP en el injerto de grasa y cara externa del remanente de la MT, realizado bajo otoscopia microscópica en un sillón de exploración de consultorio. Los oídos de los pacientes se examinaron antes del procedimiento con microscopio y endoscopia con lente de 0 grados para registro de imágenes, así como su nivel de audición por audiometría. El tamaño de la perforación se midió con base en la extensión por cuadrantes y se catalogaron en porcentaje. Saliba¹⁷ describió el tamaño de la perforación con base en los 4 cuadrantes de la membrana timpánica. Se subdividieron los grupos por tamaño de la perforación: grupo 1 (0-25%) y

grupo 2 (26-50%). El éxito se consideró al cierre completo al mes del procedimiento y la evaluación de la audición con audiometría tonal a los tres meses de seguimiento.

Técnica quirúrgica

Todos los pacientes fueron operados por un solo cirujano (autor principal).

Técnica de timpanoplastia tipo 1. Se lleva a cabo bajo anestesia local en lóbulo auricular y región de estría vascular con lidocaína 1%/epinefrina 1:100,000. Con microscopía con lente de 300 mm se explora la MT y caja timpánica. Se realiza incisión transversal en piel posterior del lóbulo auricular para tomar injerto de grasa en una sola pieza, con un tamaño del doble del estimado de la perforación (figura 1). Se sutura la herida con Nylon 4-0. Se desepitelizan los bordes de la perforación y se inserta tejido graso en forma de reloj de arena.

Grupo A. Posterior a la colocación del injerto se cubre con trozos de esponja de gelatina hemostática impregnada en dexametasona y solución salina.

Figura 1 Técnica de timpanoplastia tipo 1 con injerto de grasa



Grupo B. Previo a colocar el injerto en la perforación se impregna en PRP por 3 minutos en una flanera, luego se inserta en el sitio de perforación con pinzas caimán y se corrobora su adecuada localización con pica angulada de 45 grados, se cubre el injerto y el remanente del MT con gel de PRP abarcando toda la circunferencia del conducto auditivo externo, para así promover un ambiente de humedad propicio para la epitelización, sin necesidad de uso de esponja de gelatina hemostática.

Ambos grupos se dieron de alta a domicilio al finalizar el procedimiento, recibiendo instrucción de cuidados de oído seco, evitar realizar esfuerzos, sonarse la nariz, exposición a ruido intenso y cambios bruscos de presión. Se indicaron antibióticos, analgésicos y antivertiginosos. El seguimiento fue cada semana durante el primer mes, al segundo, tercer y sexto mes, para valorar éxito o fracaso de cierre de perforación (figura 2).

Preparación y aplicación de PRP

En este estudio se siguió la técnica de extracción y preparación de PRP según Reyes *et al.*¹⁸ La extracción del PRP se realiza del mismo paciente posterior a que se reavivan los bordes de la perforación y se corrobora el tamaño del injerto. Previa asepsia y antisepsia de la región antecubital se obtienen tres tubos con citrato de sodio de sangre venosa periférica, inmediatamente se centrifuga durante tres minutos a 1800 rpm, con técnica estéril se extrae con pipeta el tercio superior y medio de las muestras, y se coloca el plasma en un tubo de plástico estéril sin anticoagulante. Se aplica gluconato de calcio en una proporción de 50 ul por cada mililitro de PRP, se mantiene en movimiento por 10 minutos hasta el momento de aplicación (figura 3).

El análisis estadístico de los datos se realizó con la prueba Chi cuadrada y prueba *t* de Student para variables independientes. Se utilizó el programa de IBM SPSS Statistics.

Figura 2 Imagen prequirúrgica, resultados a las 3 semanas con injerto de grasa y PRP y a los tres meses de seguimiento

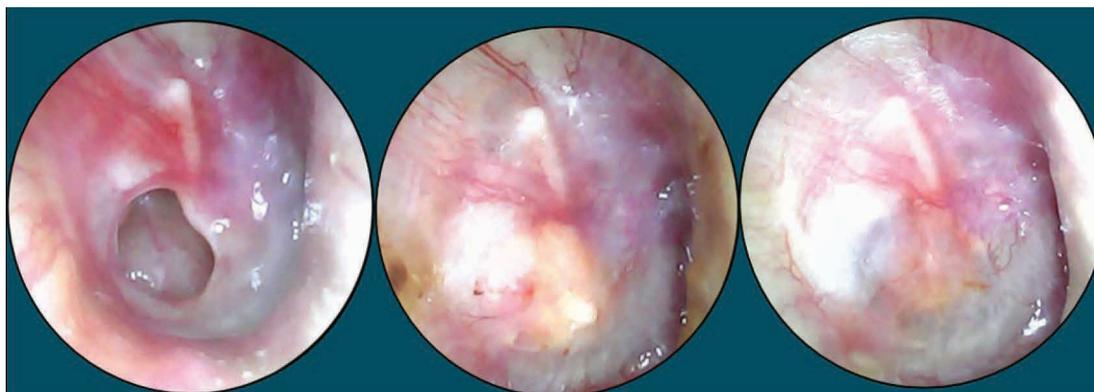


Figura 3 Plasma rico en plaquetas extraído y activado



Este estudio cumple con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como el código de Nuremberg y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Fue aprobado por el Comité Local de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social con número de registro R-2021-1001-107. La carta de consentimiento informado fue firmada por cada uno de los participantes antes del procedimiento.

Resultados

De los 60 pacientes del estudio, 6 hombres y 24 mujeres estaban en el grupo A, y 3 hombres y 27 mujeres en el grupo B. Las edades promedio + DS para los grupos A y B fueron de 47.83 (\pm 17.09) y 47.8 (\pm 17.7) años, respectivamente. Un total de 15 y 11 pacientes presentaron alguna comorbilidad, como: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, tabaquismo y asma. Siendo más frecuente la hipertensión arterial en ambos grupos, en 9 y 8 pacientes, respectivamente. 14 pacientes del grupo A y 19 del grupo B fueron sometidos a timpanoplastia convencional con injerto de cartílago o fascia previo al estudio con perforación residual. Ninguna variable demográfica fue diferente estadísticamente (cuadro I).

Al mes del seguimiento posquirúrgico, la tasa de éxito de cierre de perforación de MT fue significativamente mayor en el grupo B con respecto al grupo A. La tasa de cierre por subgrupo de tamaño de perforación, en el subgrupo 1 (0-25%) fue: 17 de 27 cerraron sin PRP y 20 de 24 con PRP, subgrupo 2 (26-50%): 3 pacientes fracasaron sin PRP y 4 de 6 si cerraron con PRP, con diferencia estadística solo para el subgrupo 2. El promedio en días de cierre completo de MT se calculó con base en el cierre exitoso valorado semanalmente durante el primer mes de seguimiento, siendo menor para el grupo B que para el grupo A.

El grupo B tuvo mayor ganancia auditiva posquirúrgica que el grupo A, con 14 y 7 pacientes, respectivamente, asociada al cierre completo de la MT en relación con decibeles en el caso de las hipoacusias de predominio conductivo (no se observó empeoramiento de la audición posterior a la intervención en ambos grupos).

En el grupo A se presentaron las siguientes eventualidades: uno de los pacientes desarrolló vómito en el periodo postquirúrgico inmediato, que condicionó un desplazamiento del injerto y, en consecuencia, un fracaso del cierre. Al cumplir una semana de seguimiento dos pacientes presentaron infección asociada al procedimiento, que se resolvió con antibiótico tópico pero con pérdida del injerto (cuadro II).

Durante el seguimiento no se desplazó el injerto hacia el oído medio, no hubo nuevas perforaciones, ni se observaron bolsas de retracción. En ambos grupos se observó remanente de tejido adiposo adelgazado por debajo del epitelio a los 3 meses posquirúrgicos.

Discusión

Los resultados son significativos, pues reportan una tasa de cierre del 80% con la adición de PRP, en comparación con el 56% del grupo control sin PRP. Respecto a las tasas de éxito para los injertos de grasa y PRP de entre el 76 y 92% reportados por algunos autores,^{5,12,19} Fouad *et al.*⁷ demostraron una tasa de 85.7% con esta técnica en perforaciones timpánicas de tamaño mediano en comparación con una tasa del 87% en el grupo de ácido hialurónico, lo que indica que el uso de PRP parece exhibir una efectividad similar a la aplicación de HA durante la cirugía. Además, se subdividieron los grupos por tamaño de perforación: para las perforaciones del 0-25% no se encontró diferencia estadística con y sin el uso de PRP. En el grupo de perforaciones del 26-50% hubo una significancia del 0.038; sin embargo, por el tamaño de muestra no es posible concluir si el PRP influyó en el cierre de perforaciones de este grupo. (cuadro II).

No hubo significancia estadística entre las características de las poblaciones del estudio, tales como edad, género, comorbilidades, causas de perforación timpánica, número de pacientes por subgrupos de tamaño de perforación y antecedente de timpanoplastias previas.

Tolga *et al.*⁵ describen el primer estudio en el que comparan miringoplastia con injertos de grasa con PRP y solo grasa para perforaciones timpánicas de hasta el 50%, con resultados del 100 y 83.8% respectivamente. Lo que exhibe una tasa de cierre mayor que la de nuestro estudio. En un

Cuadro I Comparación de las características demográficas de ambos grupos

Características generales de los pacientes	Grupo A (Sin PRP)	Grupo B (Con PRP)	p
Edad, promedio (DE), años	47.83 ± 17.09	47.8 ± 17.7	0.994 ^φ
Sexo			
Masculino	6	3	0.472 ^δ
Femenino	24	27	0.472 ^δ
Comorbilidades, número de pacientes	15	11	0.435 ^δ
Etiología			
Otitis media crónica	22	26	0.197 ^δ
Trauma	6	3	0.278 ^δ
Colocación de tubos de ventilación	2	1	0.554 ^δ
Número de pacientes por grupo de tamaño			
Grupo 1 (0-25%)	27	24	0.278 ^δ
Grupo 2 (26-50%)	3	6	0.278 ^δ
Número de pacientes con cirugía previa	14	19	0.299 ^δ

PRP: plasma rico en plaquetas

^φPrueba Chi cuadrada^φt de Student**Cuadro II** Comparación de la respuesta terapéutica entre ambos grupos

Variable	Grupo A (Sin PRP)	Grupo B (Con PRP)	p
Porcentaje global de cierre completo de perforación timpánica	56%	80%	0.047 ^{δ*}
Porcentaje de cierre por grupo de tamaño de perforación timpánica			
Grupo 1 (0-25%)	56%	66.6%	0.426 ^δ
Grupo 2 (26-50%)	0%	13%	0.038 ^{δ*}
Tiempo promedio de cierre por grupo de tamaño, días			
Grupo 1 (0-25%)	26	20	
Grupo 2 (26-50%)	-	27	
Número de pacientes con ganancia auditiva	7	14	0.05 ^δ
Número de pacientes con eventualidades	3	0	0.076 ^δ

PRP: plasma rico en plaquetas

^φPrueba Chi cuadrada*Hubo diferencia significativa entre los grupos con un valor de $p < 0.05$

metaanálisis por Huang *et al.*²⁰ se menciona un éxito del 93.4% de tasa de cierre con PRP, en comparación con el 78% con cirugía convencional.

Obtuvimos una mejoría auditiva medida por audiometría tonal del 46% en el grupo con PRP, a comparación del 23% sin PRP, que se relaciona con la tasa de éxito de cierre completo. Sin embargo, no hubo diferencia estadística entre ambos grupos. La mayoría de los estudios no indican diferencias significativas en los resultados auditivos entre los grupos PRP y control.¹⁹ La aplicación de PRP parece proporcionar una eficacia similar en términos de mejoras auditivas a los enfoques convencionales.

Además, la aplicación de PRP también se asoció con una baja incidencia de complicaciones después de la cirugía, ya que en el grupo control dos pacientes presentaron infección. Haciendo referencia a los cuatro casos de infección posoperatoria en el grupo control sin PRP indicados por El-Anwar *et al.*²¹ el PRP puede tener una acción bactericida debido a la presencia de glóbulos blancos.²²

En pacientes que tuvieron una cicatrización completa de la MT no se lateralizaron ni desplazaron injertos hacia el oído medio, y durante el período de seguimiento tampoco se produjeron bolsas de retracción ni complicaciones posoperatorias, como: pérdida auditiva neurosensorial, timpanoesclerosis o áreas atróficas delgadas.

El tejido adiposo puede producir numerosas proteínas proinflamatorias y proangiogénicas, lo que mejora la revascularización debido a su mayor actividad secretora.^{23,24} La baja tasa de éxito de la miringoplastia con injerto de grasa en perforaciones mayores al 30% motiva a agregar un material que mejore la curación en perforaciones de la MT superiores al 25% y menores al 50% del área de superficie. Para lo cual, el mecanismo del PRP en la regeneración de la TM ha sido estudiado y reportado en modelos animales y ensayos en humanos.²⁵

La MIG y el PRP no implican la manipulación de las estructuras del oído medio y, en comparación con la miringoplastia tradicional, conlleva un riesgo bajo de traumatismo otológico iatrogénico. No necesita elevación de un colgajo timpanomeatal ni el apoyo del lado del oído medio para evitar el colapso como ocurre con los injertos subyacentes, especialmente cerca del anillo anterior, donde el injerto puede perder el contacto con la membrana timpánica. El PRP es fácil, rápido y económico de producir y puede manipularse fácilmente durante los procedimientos quirúrgicos.

Hasta la última revisión de la literatura que realizamos no se ha reportado el uso de esta técnica en América agregando los beneficios del PRP bajo anestesia local en consultorio, lo que evitan someter al paciente a un estrés y requiere de menor tiempo quirúrgico, así también contribuye a no elevar los costos hospitalarios, ofertando un tratamiento definitivo que asegure mejor calidad de vida.

Se requieren de más estudios con una muestra poblacional mayor para mejor evidencia de la efectividad del PRP. Así como de un seguimiento de los resultados a largo plazo en cuanto a la calidad de la membrana neoformada y nivel de audición. En nuestro estudio, a pesar de que no hubo diferencia en las características poblacionales, se debieron incluir más pacientes en el subgrupo de perforaciones mayores al 25%. La mayoría de los pacientes tuvieron perforaciones pequeñas y contaban con antecedentes de cirugía convencional fallida, con probables factores de alto fallo de cierre asociados a un menor éxito que el reportado en la literatura actual.

Conclusiones

El plasma rico en plaquetas aumenta la tasa de éxito en la miringoplastia con injerto de grasa en comparación con el injerto de grasa solo, con mayor efectividad en aquellas perforaciones de mediano tamaño, disminuyendo el tiempo promedio en días de cierre completo, con efecto bactericida adicional. Esta técnica en consultorio se recomienda como una opción de tratamiento de primera línea para perforaciones menores al 50%.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Maharajan N, Won G, Ho Ch. Application of mesenchymal stem cell for tympanic membrane regeneration T by tissue engineering approach. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;133:1-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109969
2. Baba B, Barake C, Moukarbel R. Stem Cells in the Management of Tympanic Membrane Perforation: an Update. 2017; 181-194. doi: 10.1007/978-3-319-33720-3_11
3. Niklasson A, Tano K. The Gelfoam® plug: an alternative treatment for small eardrum perforations. *Laryngoscope*. 2011;121: 782. doi: 10.1002/lary.21451
4. Durán-Padilla CL, Martínez-Chávez J, Amador-Licona N, et al. Cartílago en isla frente a fascia temporal en la perforación de membrana timpánica de alto riesgo. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2017;55 Supl 1:S58-S63.
5. Tolga E, Gultekin E. A Comparison of the Autologous Platelet-Rich Plasma Gel Fat Graft Myringoplasty and the Fat Graft Myringoplasty for the Closure of Different Sizes of Tympanic Membrane Perforations. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2020;1-6. doi: 10.1177/0145561319900388
6. Ringenberg JC. Fat graft tympanoplasty. *The Laryngoscope*. 1962;72(2):188-92. doi: 10.1288/00005537-196202000-00005
7. Fouad Y, Abdelhady M, El-anwar M, et al. Topical platelet rich plasma versus hyaluronic acid during fat graft myringoplasty. *American Journal of Otolaryngology*. 2018;39(6):741-5. doi: 10.1016/j.amjoto.2018.08.004
8. Deddens AE, Muntz, HR, Lusk RP. Adipose myringoplasty in children. *The Laryngoscope*. 1993;103(2):216-219. doi: 10.1002/lary.5541030217
9. Chen S, Yang S. Factors affecting the treatment outcomes of myringoplasty in patients with small tympanic membrane perforations. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 2019;1-5. doi: 10.1007/s00405-019-05583-6
10. Shiomi Y, Shiomi Y. Surgical outcomes of myringoplasty using platelet-rich plasma and evaluation of the outcome-associated factors. *Auris Nasus Larynx*. 2019;1-7. doi: 10.1016/j.anl.2019.06.005
11. Seyhan N, Alhan D, Ugur A, et al. The effect of combined use of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells on fat graft survival. *Annals of Plastic Surgery*. 2016;74:615-20. doi: 10.1097/SAP.0000000000000480
12. Aksoy M, Acikalin M, Kezban M, et al. Efficacy of Platelet-Rich Plasma on Fat Grafts in the Repair of Tympanic Membrane Perforations: An Experimental Study. *Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2018;1-4. doi: 10.5152/iao.2017.3845
13. Marx R. Platelet-rich plasma: evidence to support the use. *Journal Oral Maxillofacial Surgery*. 2004;62:489-96. doi: 10.1016/j.joms.2004.05.205
14. Nishimoto S, Fujita K, Sotsuka Y, et al. Growth factor mea-

- surement and histological analysis in platelet rich fibrin: a pilot study. *Journal Maxillofacial Oral Surgery*. 2016;14:907-13. doi: 10.1007/s12663-015-0768-3
15. Masuki H, Okudera T, Watanebe T, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *International Journal Implant Dentistry*. 2016;2:19. doi: 10.1186/s40729-016-0052-4
 16. Saeedi M, Ajalloueian M, Zare E, et al. The effect of PRP-enriched gelfoam on chronic tympanic membrane perforation: a double-blind randomized clinical trial. *Journal International Tinnitus*. 2017;21:108-1. doi: 10.5935/0946-5448.20170021
 17. Saliba, I. Hyaluronic acid fat graft myringoplasty: how we do it. *Clinical Otolaryngology*. 2008;33:607-628. doi: 10.1111/j.1749-4486.2008.01823.x
 18. Reyes-Mercado EE, Rico-Maldonado MA, Mojica-Arce SA, et al. Eficacia y seguridad de la aplicación de plasma rico en plaquetas como coadyuvante en timpanoplastia con cartílago vs timpanoplastia solo con cartílago. *An Orl Mex*. 2021;66(2):110-118. doi: 10.24245/aorl
 19. Mandour M, Elsheikh M, Fathy M. Platelet-Rich Plasma Fat Graft versus Cartilage Perichondrium for Repair of Medium-Size Tympanic Membrane Perforations. *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2018;1-6. doi: 10.1177/0194599818789146
 20. Huang J, Shi Y, Wu L, et al. Comparative efficacy of platelet-rich plasma applied in myringoplasty: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2021;16(1):1-14. doi: 10.1371/journal.pone.0245968
 21. El-Anwar MW, El-Ahl MA, Zidan A, et al. Topical use of autologous platelet rich plasma in myringoplasty. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(5):365-8. doi: 10.1016/j.anl.2015.02.016
 22. Bielecki TM, Gazdzik TS, Arendt J, et al. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances: an in vitro study. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:417-20. doi: 10.1302/0301-620X.89B3.18491
 23. Konstantinidis I, Malliari H. Fat myringoplasty as an-office based procedure. *Otorhinolaryngology Head Neck Surgery*. 2010;42:25-8. doi: 10.1055/S-2009-1224413
 24. Hausman GJ, Richardson R. Adipose tissue angiogenesis. *Journal Animal Science*. 2004;82:925-34. doi: 10.2527/2004.823925x
 25. Mestre S, Serra JM, Martínez L, et al. Platelet-rich plasma mixed-fat grafting: a reasonable pro-survival strategy for fat grafts?. *Aesthetic Plastic Surgery*. 2014;38:1041-9. doi: 10.1007/s00266-014-0374-7