

La aplicación del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF-Endoret) en clínica

Eduardo Anitua^{a,b}, Mohammad H. Alkhrasat^{a,b}, Mikel Sánchez^c, Ramón Cugat^d, Pedro Jaén Olasolo^{e,f},
M^{ra} Rogelia Navarro Belmonte^g, Jesús Merayo-Llodes^h, Sabino Padilla^{a,b}

^aBTI-Biotechnology Institute ImasD, Vitoria

^bUniversity Institute for Regenerative Medicine & Oral Implantology - UIRMI (Fundación Eduardo Anitua), Vitoria

^cUnidad de terapia biológica avanzada. Unidad de Cirugía Artroscópica, Hospital Vithas San José, Vitoria

^dInstituto Cugat. Fundación García Cugat, Barcelona, España

^eHospital Ramón y Cajal, Madrid

^fGrupo de Dermatología Pedro Jaén, Madrid

^gCentro Dermatológico Estético, Alicante

^hInstituto Oftalmológico Fernández-Vega.

Fundación de Investigación Oftalmológica. Universidad de Oviedo, España

1. INTRODUCCIÓN

Después de asentar las bases moleculares del efecto terapéutico del PRGF-Endoret en sus aplicaciones clínicas, presentamos en este artículo la evidencia clínica, basándonos en ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, sobre la aplicación del PRGF-Endoret en las diferentes áreas médicas de cirugía oral y maxilofacial, traumatología y medicina del deporte, dermatología y oftalmología.

El PRGF-Endoret es un ejemplo claro de la investigación traslacional que busca soluciones para problemas clínicos. Hoy en día existen más de 41 ensayos clínicos controlados y revisiones sistemáticas que justifican el uso de PRGF-Endoret en sus diferentes aplicaciones clínicas.

2. ¿ES EL PRGF-ENDORET CLÍNICAMENTE EFICAZ? EVIDENCIA CIENTÍFICA DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS

En cirugía oral y maxilofacial, 11 ensayos clínicos controlados y/o randomizados y dos revisiones sistemáticas muestran la eficacia del PRGF-Endoret en la regeneración del alveolo posextracción. Los resultados de un ensayo clínico controlado y randomizado que analiza el perfil de expresión de las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , IL-6) y anti-inflamatorias (IL-10 y TGF- β) muestran que a la semana de la aplicación del PRGF-Endoret, el nivel de estas citoquinas había incrementado, consiguiendo una intensidad adecuada de inflamación que promueve la fase proliferativa y la reparación del tejido. Clínicamente, esto se tradujo en que los pacientes tratados con el PRGF-Endoret mostraron significativamente menos dolor y menos tumefacción. El

PRGF-Endoret también produjo una aceleración en la epitelización del alveolo y un aumento en la formación de nuevo tejido óseo. Esto hace además recomendable el uso del PRGF-Endoret en pacientes con enfermedades sistémicas que afectan el cierre de heridas, como por ejemplo en los pacientes diabéticos o en presencia de factores locales que alteran la regeneración de los tejidos como la radioterapia. También es de destacar la eficacia del PRGF-Endoret en la prevención de complicaciones del alveolo posextracción, como la osteonecrosis del maxilar asociada a la toma de medicamentos (MRONJ) como los bifosfonatos, la alveolitis seca y el sangrado. También, el PRGF-Endoret ha sido eficaz en el tratamiento de estas complicaciones como la alveolitis seca con resultados significativamente mejores que los grupos control, consiguiendo un cierre rápido de la exposición ósea y reducción del dolor y la tumefacción. Es también de destacar el efecto hemostático del PRGF-Endoret en pacientes con coagulopatías.

En otra aplicación, un ensayo clínico controlado y randomizado en cirugía peri-apical ha mostrado que el PRGF-Endoret fue eficaz en reducir el dolor, la tumefacción, el consumo de analgésicos y en mejorar la recuperación de la función y la calidad de vida del paciente. Las diferencias con el grupo control (cirugía sin PRGF) fueron estadísticamente significativas. Estos resultados fueron también reproducidos en otro ensayo clínico controlado y randomizado del uso del PRGF en la regeneración ósea con la técnica de elevación de seno maxilar. En esta aplicación, el uso del PRGF-Endoret ha incrementado la formación de nuevo hueso alrededor de injerto óseo. En otro ensayo



clínico controlado y randomizado se ha comparado el uso de PRGF *versus* una preparación rica en leucocitos, junto con un biomaterial durante la elevación de seno maxilar. Los resultados indicaron que el uso de PRGF-Endoret mejoró significativamente la densidad de las células osteoprogenitoras y equilibró significativamente la densidad de las células inflamatorias. También otro ensayo clínico controlado y randomizado comprobó la eficacia del PRGF-Endoret en prevenir la exposición de membranas no reabsorbibles y mejorar el aumento óseo del reborde alveolar con la regeneración ósea guiada.

En otra aplicación, el PRGF-Endoret ha sido empleado en el tratamiento de recesiones gingivales (descubrimiento de parte de la superficie de la raíz del diente). En un ensayo clínico controlado y randomizado a boca partida, el uso del PRGF-Endoret ha mejorado la cobertura radicular del diente en $61 \pm 24\%$ comparando con el $43 \pm 35\%$ en el grupo control (cirugía sin PRGF-Endoret). También el uso del PRGF-Endoret en la zona donante de injerto de tejido conectivo redujo de manera significativa el dolor y también aceleró significativamente la regeneración de la zona donante. Otro ensayo clínico controlado y randomizado ha comparado el uso del PRGF-Endoret en el tratamiento de defectos óseos periodontales. Los resultados indicaron que el PRGF-Endoret fue tan eficaz en la regeneración de defectos intraóseos como la regeneración tisular guiada. El PRGF mejoró significativamente la reducción de la profundidad de sondaje y mejoró la ganancia de inserción clínica.

En otro uso, el PRGF-Endoret fue eficaz en acelerar la cicatrización, minimizar las complicaciones y mejorar la calidad de vida después de un tratamiento quirúrgico de la hiperplasia fibrosa por prótesis dental.

El uso del PRGF-Endoret en el tratamiento de la artrosis de la articulación temporomandibular (ATM) ha sido testado en varios ensayos clínicos controlados y randomizados. Los resultados indicaron que el PRGF-Endoret, en comparación con el ácido hialurónico, redujo significativamente el dolor y aceleró el tiempo necesario para obtener un dolor por debajo de 2 en la escala analógica visual (12 meses antes que el ácido hialurónico) y una apertura de boca mayor o igual a 35 mm (6 meses antes que el ácido hialurónico).

En ortopedia y medicina del deporte, el PRGF-Endoret ha sido propuesto como tratamiento sin cirugía para las lesiones osteocondrales del astrágalo. En este sentido, un ensayo clínico randomizado y controlado ha mostrado que la infiltración intrarticular del PRGF-Endoret ha sido segura y eficaz en reducir el dolor y la rigidez, y en mejorar la función. El uso de PRGF-Endoret en esta aplicación ha sido significativamente superior al uso del ácido hialurónico. El PRGF-Endoret en cuatro ensayos clínicos controlados y randomizados, y una revisión sistemática, ha sido muy eficaz en el tratamiento de la artrosis de la rodilla y superior al uso del ácido hialurónico a los 3, 6 y 12 meses. Los resultados muestran una mejora significativa en términos de dolor y la función de la articulación. En este aspecto, es importante mencionar la importancia del diseño del PRGF-Endoret al no >>>

>>> incluirle los leucocitos. En un ensayo clínico controlado y randomizado que comparó el PRGF-Endoret con un PRP con leucocitos, hubo más dolor y más tumefacción en la rodilla tratada con el PRP con leucocitos. También el PRGF-Endoret ha sido aplicado como adyuvante en la reconstrucción del ligamento cruzado anterior con el tendón rotuliano. En un ensayo clínico controlado y randomizado, el uso de PRGF fue asociado a menos tumefacción e inflamación en comparación con un PRP con leucocitos. En este sentido, otro ensayo clínico controlado y randomizado doble ciego recomendó el uso del PRGF-Endoret para estimular la regeneración de la zona donante del injerto de tendón rotuliano. Los resultados indicaron una aceleración de la regeneración de la zona donante dos meses antes que el grupo control (no uso del PRGF-Endoret). Otro ensayo clínico controlado y randomizado también indicó que el uso de PRGF-Endoret redujo significativamente el dolor en la zona donante del injerto de tendón rotuliano, siendo significativamente superior al grupo control (sin PRGF-Endoret).

Por otro lado, el esguince del ligamento de la sin-desmosis es una lesión poco frecuente, pero requiere una recuperación prolongada. Un ensayo clínico controlado y randomizado investigó el uso de PRGF-Endoret en el tratamiento de este tipo de lesiones en atletas de elite. El uso de PRGF-Endoret acortó el tiempo necesario para volver a jugar en 40.8 ± 8.9 días comparando con los 59.6 ± 12.0 días del grupo control (sin PRGF-Endoret), siendo estas diferencias estadísticamente significativas. La presencia de dolor residual al volver a la actividad fue significativamente menor en el grupo del PRGF-Endoret (12,5% Vs 62,5%). Solo un paciente pertenecía al grupo control, seguía con dolor continuado y fue tratado con la reconstrucción de ligamento de la sin-desmosis.

En Dermatología, el uso de PRGF en el tratamiento de úlceras crónicas ha mostrado ser seguro y eficaz en acelerar el cierre de la úlcera. Por ejemplo, se recoge en un ensayo clínico controlado y randomizado que, a las 8 semanas, el 73 \pm 22% de la úlcera fue cerrada en el grupo del PRGF-Endoret. Mientras, en el grupo control solo se había cerrado el 22% \pm 34% ($p < 0.05$). Otros dos ensayos clínicos han indicado el uso de PRGF-Endoret en el tratamiento de úlceras de presión y úlceras vasculares. En otra aplicación, un ensayo clínico controlado y randomizado ha indicado la eficacia del PRGF-Endoret en el rejuvenecimiento facial. Los resultados obtenidos muestran porcentajes de incremento de la hidratación basal en aquellos pacientes tratados con PRGF significativamente superiores a los alcanzados con el ácido hialurónico, llamando la atención la persistencia de dicho incremento en la segunda visita de seguimiento en el grupo experimental. Otro elemento a tener en cuenta es el descenso continuo

y significativo de los valores de pH registrados en el grupo del plasma, lo que puede contribuir a reforzar la protección ácida propia de la piel frente a agresiones bacterianas y fúngicas.

3. EJEMPLOS PRÁCTICOS DEL USO CLÍNICO DEL PRGF-ENDORET

A. el PRGF-Endoret en cirugía oral y maxilofacial

Preservación del reborde alveolar y aumento óseo:

La preservación del reborde alveolar se refiere a los procedimientos que se aplican durante y/o después de la extracción de una pieza dental con el objetivo de minimizar la pérdida de volumen óseo. El cierre del alveolo posextracción tiene como consecuencia una pérdida de volumen (anchura y altura) del proceso alveolar debido a la reabsorción del hueso alveolar propiamente dicho.

Las principales mejoras que se experimentan al usar el PRGF-Endoret son las siguientes:

1. Minimiza las complicaciones posoperatorias como el sangrado y la alveolitis seca.
2. Minimiza la inflamación, el dolor y el consumo de analgésicos.
3. Acelera el cierre de tejido blando y por tanto evitar la exposición ósea. Este efecto es importante, especialmente en aquellos pacientes que recibieron radioterapia en la zona de cabeza cuello, en toma de medicación anti-resortiva y antiangiogénica y pacientes diabéticos.
4. Engrosamiento del tejido blando (aproximadamente al doble si no se usa el PRGF-Endoret).
5. Acelera el cierre del alveolo posextracción e incrementa al doble la cantidad de hueso nuevamente formado.
6. Equilibra el efecto negativo del tabaco en la regeneración ósea.
7. El PRGF-Endoret también es una opción válida para el tratamiento de complicaciones como la alveolitis seca, la osteonecrosis del maxilar asociada a la toma de medicamentos, la osteoradionecrosis, entre otras.

La *Figura 1* muestra un caso de osteonecrosis del maxilar asociada a la toma de bifosfonatos y su tratamiento mediante la resección quirúrgica de la lesión y la aplicación del PRGF-Endoret como bioestimulador de la regeneración tisular. Podemos observar el cierre de la úlcera en solo dos semanas después de la aplicación del PRGF-Endoret y la regeneración completa del defecto óseo.

En otras aplicaciones de regeneración ósea, el PRGF-Endoret se aplica solo o en combinación con otros injertos óseos. Los resultados de 12 ensayos clínicos controlados muestran una mejora significativa en la manipulación y la aplicación del injerto óseo y la reducción significativa de las complicaciones quirúrgicas como el sangrado, el dolor, la tumefacción y el

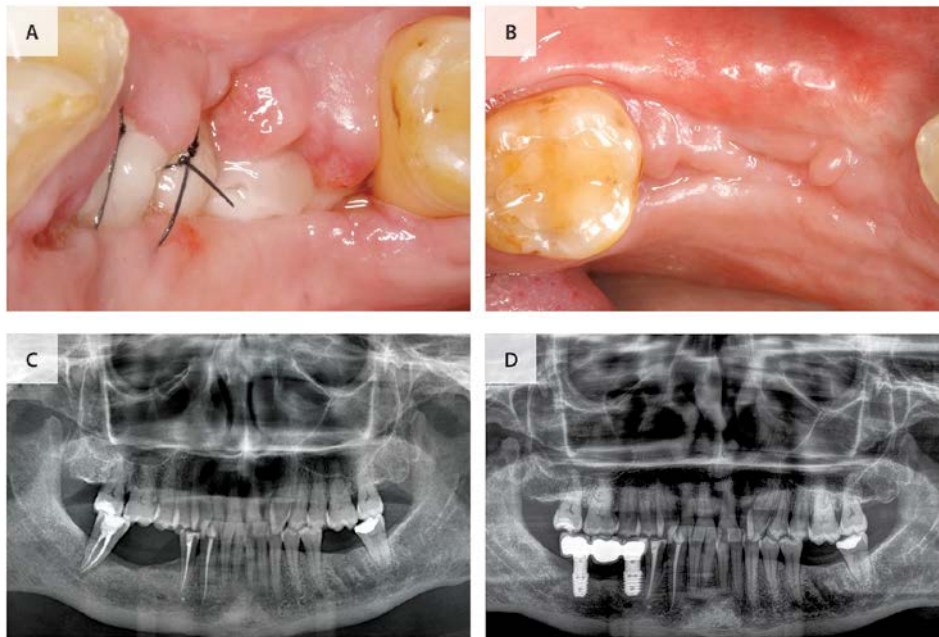


Figura 1. La aplicación del PRGF-Endoret (a) ha estimulado el cierre de la úlcera oral en tan solo dos semanas (b), eliminando las complicaciones del dolor y la halitosis que sufría la paciente. La paciente recuperó completamente la función nerviosa a los seis meses. La regeneración completa del hueso alveolar (c) e imagen de radiografía panorámica (d) mostrando la estabilidad del tratamiento implantológico a los siete años después del tratamiento de la lesión de MRONJ.

hematoma. También el PRGF-Endoret mejora la regeneración ósea y el cierre del tejido blando, evitando así las complicaciones de la exposición del injerto y su infección. Los procedimientos quirúrgicos de regeneración ósea donde se ha aplicado el PRGF-Endoret son: El aumento óseo vertical y horizontal, la cirugía ortognática, oseointegración, cirugía periimplantaria, cirugía periapical y también en cirugía periodontal.

Patología de la articulación temporomandibular (ATM)

La aplicación intra-articular del PRGF-Endoret en la ATM es una opción terapéutica válida para el tratamiento del dolor crónico y la disminución de la apertura de la boca como consecuencia de patologías que afectan a la ATM.

La evidencia científica muestra que el PRGF-Endoret reduce la liberación de los MMP, suplementa el déficit de los factores de crecimiento (como el TGF-beta), protege las células contra los radicales libres, inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-1 y el TNF- α , estimula la liberación de citoquinas anti-inflamatorias (como HGF) y estimula la producción celular de ácido hialurónico. Todos estos mecanismos moleculares se manifiestan en mejora clínica respecto al dolor y la funcionalidad de la articulación y, por ende, la calidad de vida del paciente.

Un ensayo clínico controlado y randomizado reciente analizó el uso adyuvante del PRGF-Endoret, en comparación con el ácido hialurónico, en el tratamiento quirúrgico de pacientes con desplazamiento anterior del disco sin reducción, que no respondieron bien al tratamiento conservador. Estos pacientes padecían dolor y limitación de movilidad de la articulación. El éxito del tratamiento

con cirugía artroscópica en esta patología se basa en la reducción del dolor por debajo de 20 (en una escala analógica visual de 0 a 100) y en obtener una abertura máxima ≥ 35 mm. Basándose en estos criterios, los resultados de este ensayo clínico muestran que el PRGF-Endoret ha reducido significativamente el tiempo requerido para alcanzar estos objetivos fundamentales. El grupo del PRGF alcanzó el objetivo de reducción de dolor 12 meses antes que el grupo del ácido hialurónico, mientras que el objetivo de la abertura máxima se alcanzó en el grupo PRGF-Endoret seis meses antes que el grupo del ácido hialurónico. Otro aspecto interesante de este ensayo clínico es el hallazgo en 12 pacientes que dejaron de mostrar signos de osteoartritis en la RMN de la ATM realizada dos años después del tratamiento. Diez de los 12 pacientes han sido tratados con PRGF-Endoret.

Enfermedades autoinmunes-liquen plano oral erosivo

El tratamiento de elección para el liquen plano oral son los corticoides tópicos o sistémicos debido a su capacidad para modular la respuesta inflamatoria y frenar la respuesta inmune además de presentar un fácil manejo. A pesar de tener una línea de tratamiento efectiva para la mayoría de los pacientes, existen casos en los que no es suficiente. En estas situaciones, los inmunosupresores son los fármacos a emplear como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, estos tratamientos consiguen mejoría pero presentan una serie de efectos secundarios de importancia. Por ello, el PRGF-Endoret, por su efecto inmunomodulador, podría ser una alternativa segura en los no respondedores al tratamiento con corticoides.

La evidencia clínica en estos casos muestra la eficacia de la infiltración del PRGF-Endoret en conseguir >>>

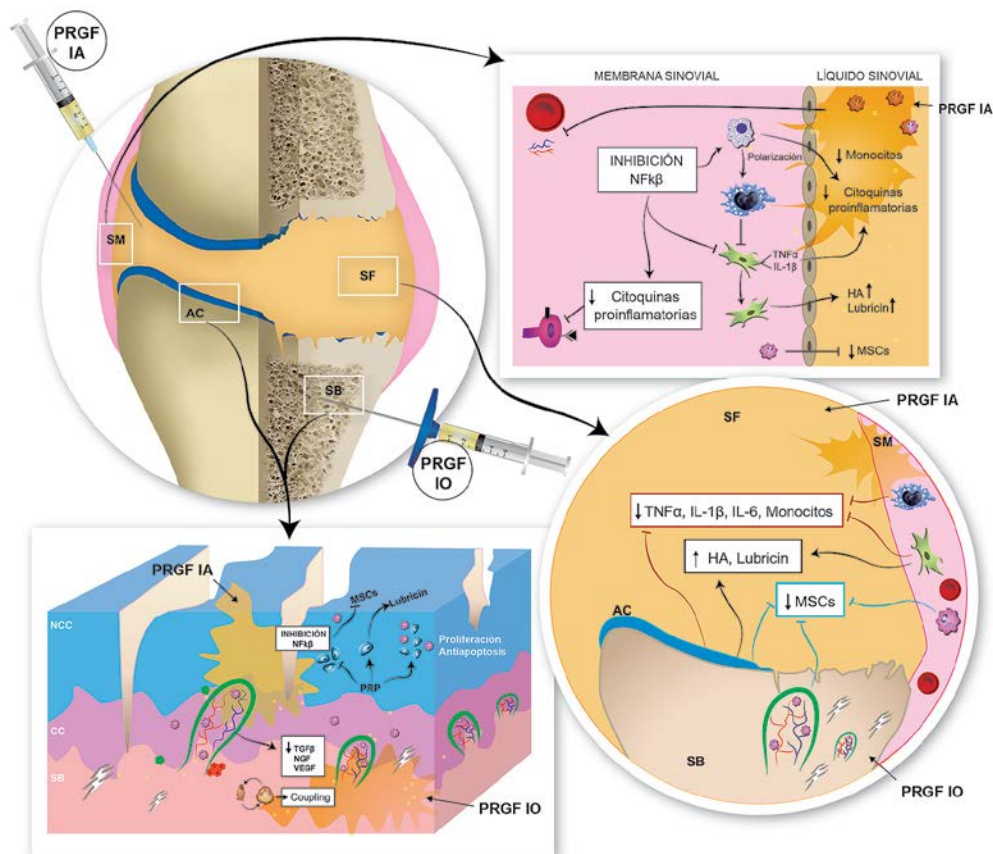


Figura 2. La aplicación intra-articular del PRGF-Endoret para el tratamiento de la osteoartritis en la articulación sinovial.

>>> la resolución de lesiones del lichen plano oral erosivo y como consecuencia una mejoría significativa en el dolor. Ninguno de los pacientes presentó efecto secundario alguno del PRGF-Endoret. Los resultados obtenidos apuntan a que el PRGF-Endoret podría ser una alternativa válida para el tratamiento de las lesiones más recidivantes y refractarias al tratamiento convencional.

B. PRGF-Endoret en ortopedia y medicina del deporte

La posibilidad de utilizar PRGF Endoret como alternativa o complemento en el tratamiento de lesiones del aparato musculoesquelético ha supuesto una revolución, tanto en la traumatología y cirugía ortopédica, como en la medicina del deporte, ya que su aplicación tiene un doble propósito: acelerar la recuperación funcional del paciente y disminuir el grado de dolor. De esta forma se logra acortar el tiempo de recuperación de las lesiones, lo cual tiene una repercusión muy importante, tanto para el paciente, como para el coste económico que supone la lesión.

La aplicación de PRGF-Endoret en una avulsión de un fragmento de cartilago del cóndilo femoral mediante cirugía artroscópica en el año 2003 fue la primera utilización de un plasma rico en plaquetas en traumatología y medicina del deporte. Desde este artículo pionero, la aplicación del PRGF-Endoret en diferentes lesiones y tejidos ha tenido un gran desarrollo, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante

tratamientos tanto quirúrgicos como no quirúrgicos: reconstrucción del ligamento cruzado anterior, cirugía del tendón, tratamiento de lesiones en las articulaciones, artrosis, tendinitis, desgarros musculares, tratamiento de discos intervertebrales o neuropatías compresivas, constituyen unos pocos ejemplos de las aplicaciones de esta tecnología en el campo de la traumatología y medicina del deporte.

Una aplicación de la tecnología PRGF-Endoret son las roturas del ligamento cruzado anterior. Su tratamiento requiere de la intervención quirúrgica para estabilizar la rodilla. Este tratamiento se puede complementar con la aplicación de PRGF-Endoret tanto en el autoinjerto como en los túneles de anclaje, acelerando el proceso de remodelación, ligamentización e integración de la plastia. La aceleración y mejora de la remodelación y osteointegración del injerto con la aplicación de PRGF-Endoret contribuye a que el paciente recorte los plazos de inicio y desarrollo de la rehabilitación, implicando un retorno más rápido y seguro a la actividad física y deportiva. De igual forma, las patologías musculares son tratadas también con PRGF-Endoret, mediante aspirado del coágulo y una inyección en la zona de la lesión, así como en las zonas periféricas musculares sanas, incluyendo áreas interfasciculares e interfibrilares.

Centrándonos a nivel articular, el tratamiento quirúrgico de las lesiones del cartilago consiste en la realización de

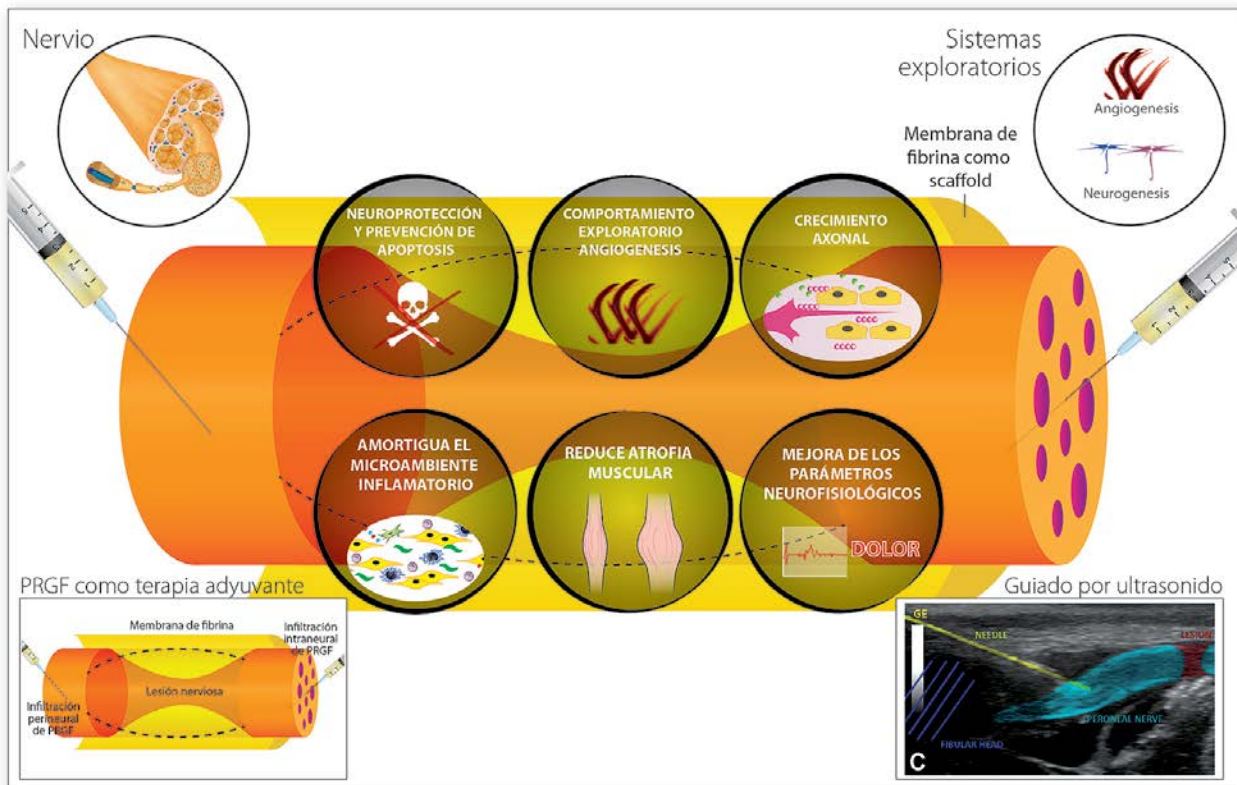


Figura 3. La aplicación intraneuronal del PRGF-Endoret y el uso como envoltorio de la membrana de fibrina del PRGF Endoret activan una serie de mecanismos para minimizar el daños causado por la lesión y estimulan la regeneración del nervio periférico.

microfracturas del área afectada combinándolo con el uso de PRGF-Endoret tanto para la infiltración de las perforaciones como para la infiltración intraarticular una vez finalizada la cirugía. Pero sin duda, es el tratamiento de la artrosis donde se producen los mejores resultados con PRGF-Endoret. Este tratamiento puede ser únicamente intraarticular, en los casos más leves, o bien un tratamiento combinado de infiltraciones intraóseas a nivel subcondral e intraarticulares en los casos más avanzados, o pacientes artrósicos que no responden al tratamiento intraarticular de PRGF (Figura 2).

La vía intraarticular alcanza la membrana sinovial y el cartílago articular, dos tejidos que ofrecen dificultades a la vía sistémica de administración. Además, esta vía ofrece una excelente biodisponibilidad, evita los efectos tóxicos de la vía sistémica que además presenta limitaciones del tamaño molecular de ciertos fármacos. Sin embargo, la vía intraarticular reduce el tiempo de disponibilidad de los fármacos debido al rápido drenaje linfático, pero este no es el caso del PRGF ya que este producto actúa como una membrana de fibrina que se adhiere a la membrana sinovial liberando factores de crecimiento de forma gradual durante 7-10 días.

Por lo tanto, la combinación de infiltraciones intraarticulares e intraóseas de PRGF es una terapia local tisular a la vez que global como órgano, ya que aborda la membrana sinovial, las zonas superficiales y profundas

del cartílago articular, el líquido sinovial y el hueso subcondral (Figura 2). Cabe mencionar que, además de la artrosis, otras patologías como es el caso del edema óseo que cursa con un dolor intenso asociado a imágenes de edema óseo a nivel de RMN (que no se corresponden con el concepto fisiopatológico del edema), son objeto de tratamiento con este nuevo procedimiento.

El menisco es otro tejido diana del PRGF-Endoret, ya que se puede aplicar en la zona del muro de las lesiones meniscales, con el fin de inducir y acelerar la cicatrización e intentar reparar dicho tejido. Por otro lado, el dolor crónico de espalda es una patología con alta prevalencia, y con múltiples causas. Un abordaje con PRGF-Endoret ofrece excelentes resultados a nivel de disco intervertebral y facetas, pudiéndose realizar también una infiltración intraósea, como en la artrosis de rodilla y cadera.

Finalmente, el tratamiento de neuropatías periféricas con PRGF-Endoret emerge como nuevo tratamiento no invasivo, ya que se puede realizar la infiltración tanto intra como perineural de nervios periféricos guiada por ecografía (Figura 3). Varios de los componentes moleculares del plasma rico en factores de crecimiento modulan la inflamación inicial, la activación de las células de Schwann (CS), la polarización de los macrófagos, así como contribuyen a la resolución de la inflamación, angiogénesis y fibrogénesis, actuando como factores clave y conductores de la recuperación nerviosa funcional (Figura 3). Un >>>

>>> creciente número de investigaciones respalda el uso terapéutico del PRGF-Endoret como producto biológico versátil y seguro que debe ser utilizado por cirujanos y clínicos como una herramienta terapéutica adyuvante para mejorar el robusto proceso de reparación intrínseca del nervio y superar un microambiente inhibitorio postraumático y neuropático mediante el suministro de factores neurotróficos y neurotrópicos (Figura 3).

El PRGF-Endoret aplicado en una estrategia combinada como relleno, membrana suturable y *scaffold*, se propone como un candidato prometedor para un enfoque adyuvante que puede ser utilizado en la sala de operaciones, así como en el entorno clínico (Figura 3). Además, existen lesiones periféricas no traumáticas en las que el agente patológico principal es la compresión, la adhesión y la fibrosis tanto peri como intraneural, lo que produce dolor, pérdida de fuerza muscular y destreza durante meses, como en el caso del síndrome del túnel carpiano y los efectos secundarios posoperatorios fibróticos. En estas condiciones neurológicas, este nuevo enfoque aplicado como inyecciones ecoguiadas perineurales e intraneurales (entre 2-8 ml de la fracción rica de PRGF, F2, dependiendo del nervio) puede evitar o al menos disminuir las consecuencias no deseadas, como cicatrices fibróticas y atrofia de órganos denervados, lo que acelera la recuperación funcional de la unidad nervio-músculo. El potencial terapéutico del PRGF-Endoret está estrechamente relacionado con el tipo y el número de mediadores biológicamente activos, así como con la forma en que se liberan a la matriz extracelular tisular, cumpliendo así dos criterios vitales: primero, para producir un efecto estimulador prolongado y gradual —efecto antiapoptótico y quimiotáctico—, y señales de apoyo antiinflamatorias; y segundo, funcionar como un *scaffold* transitorio que sirva de guía a los nuevos brotes axonales. El PRGF-Endoret puede ser adyuvante y relleno a las guías de conductos nerviosos e injertos, en su formulación líquida en inyecciones guiadas por ecografía intraneural y perineural en atrapamientos de nervios y fibrosis, y en su forma de matriz-membrana para cerrar o cubrir el espacio nervioso lesionado.

C. El PRGF-Endoret en dermatología

La versatilidad del PRGF-Endoret permite el desarrollo *in situ* de diferentes formulaciones terapéuticas como un coágulo semisólido, un líquido inyectable, una membrana de fibrina, un gel tridimensional, un sobrenadante y un *serum* tópico. Estas formas farmacéuticas han sido utilizadas para el tratamiento de diferentes afecciones dermatológicas con excelentes resultados. Las úlceras cutáneas son un problema clínico común que va en aumento con el incremento de la edad media de la población y donde las fases de la reparación cutánea se ven seriamente afectadas por diversas causas etiológicas. En este sentido, el uso de los factores de crecimiento

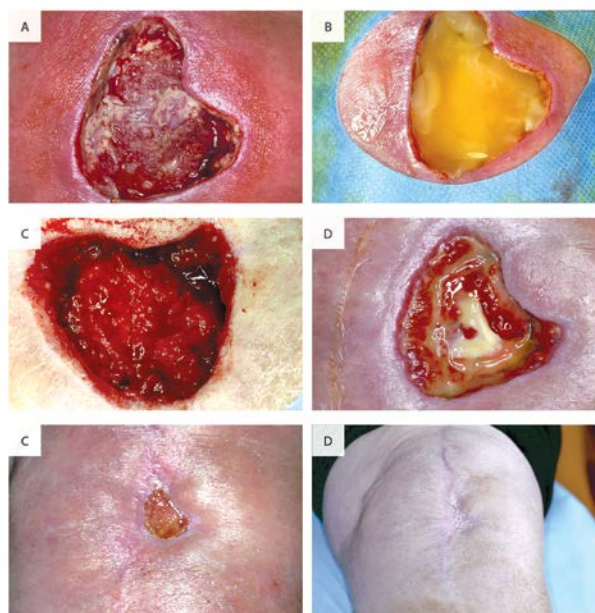


Figura 4. Paciente de 78 años de edad, diabética y con una prótesis total de rodilla sufriendo una úlcera cutánea avascular de un año de evolución y que no respondía a las curas dermatológicas, (a) estas lesiones suelen terminar en la amputación. La aplicación del coágulo del PRGF-Endoret después de curetaje de la úlcera (b), podemos observar la mejora de la vascularización (c) y el cierre progresivo de la úlcera en seis semanas con una aplicación semanal del PRGF-Endoret (d,e,f).

autólogos ha demostrado reducir significativamente los tiempos de cicatrización y promover la regeneración del tejido dañado. Tanto la deposición del coágulo de PRGF-Endoret en el lecho de la herida, como la infiltración perilesional de la formulación líquida sirven a modo de sistema de liberación sostenida de proteínas bioactivas que aceleran la formación de tejido de granulación y promueven la epitelización de la lesión (Figura 4).

Además, la membrana de fibrina puede ser utilizada en combinación con gasas y apósitos estériles a modo de sellante biológico para el vendaje secundario de tal forma que se promueva el cierre de la úlcera y se prevenga la infección externa.

El desarrollo de diferentes preparaciones farmacéuticas derivadas de la tecnología PRGF-Endoret como un *serum* autólogo tópico, han abierto nuevas oportunidades terapéuticas para el tratamiento de úlceras crónicas. Esta formulación almacenable posee unas propiedades reológicas óptimas para su extensión superficial y supera una de las limitaciones del PRGF-Endoret, como es la necesidad de repetidas extracciones de sangre. De esta forma, el paciente tiene a su disposición un tratamiento biológico de larga duración que puede ser utilizado de forma autónoma en el domicilio. Este *serum* tópico

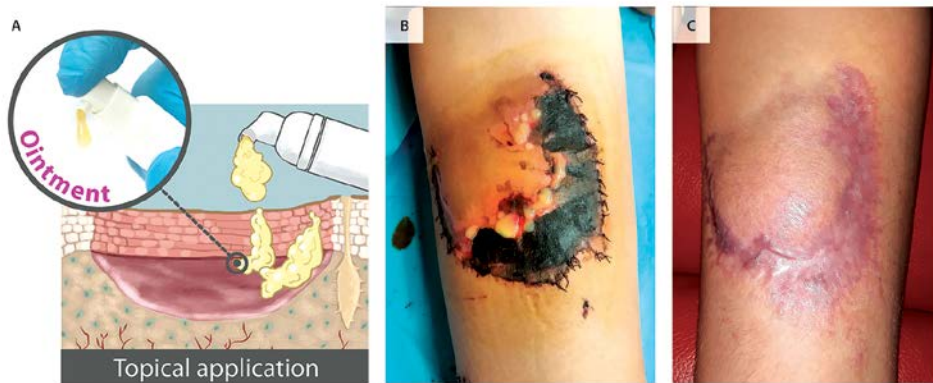


Figura 5. El uso de formulación tópica del PRGF-Endoret (Endoret serum) para el cierre de heridas cutáneas.

ofrece un aporte de factores de crecimiento continuo que ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de heridas extensas (Figura 5).

A su vez, la tecnología PRGF-Endoret ha sido también utilizada para revertir el envejecimiento cronológico cutáneo y contrarrestar los efectos de derivados de la sobreexposición solar. Los diferentes estudios clínicos indican que esta tecnología disminuye la pérdida de agua transepidérmica, mejorando la hidratación superficial y disminuye las arrugas leves/moderadas de expresión a través de la inducción de la actividad de los fibroblastos dérmicos y una mayor deposición de colágeno y elastina en el tejido conectivo. De hecho, PRGF-Endoret ha demostrado tener un potente efecto antioxidante en la piel, disminuyendo la elastosis actínica y protegiendo el tejido de la atrofia estructural.

Otras áreas dermatológicas como la tricología también se han visto beneficiadas por el potencial regenerativo de la tecnología PRGF-Endoret para tratar patologías como la alopecia androgenética, incrementando la densidad y el grosor capilar mientras que se reduce significativamente la pérdida de cabello (Figura 6).

De hecho, el coágulo de fibrina derivado de la tecnología PRGF-Endoret ha demostrado servir a modo de envoltura para la preservación de microinjertos capilares en técnicas de cirugía capilar. Esta membrana aumenta la viabilidad de los folículos trasplantados y protege al tejido conectivo circundante del injerto, mejorando la integración en la zona receptora.

D. PRGF-Endoret en oftalmología

En los últimos años, la tecnología de PRGF-Endoret se ha aplicado de forma satisfactoria en el tratamiento de diversas patologías oftálmicas. La formulación de PRGF-Endoret más utilizada en la clínica oftalmológica es el colirio, que ha sido usado principalmente en pacientes con síndrome de ojo seco (Figura 7).

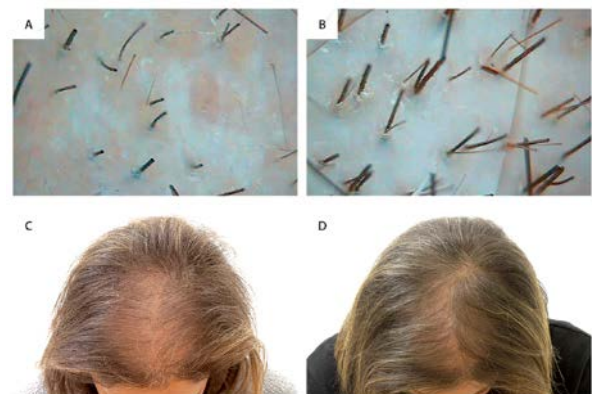


Figura 6. El uso de PRGF-Endoret en el tratamiento de alopecia.

Entre las etiologías de ojo seco en las que se ha utilizado el colirio de PRGF-Endoret destaca la queratitis neurotrófica de tipo 2 y 3 y el ojo seco tras cirugía Lasik (Figura 7). Además, cabe también resaltar >>>

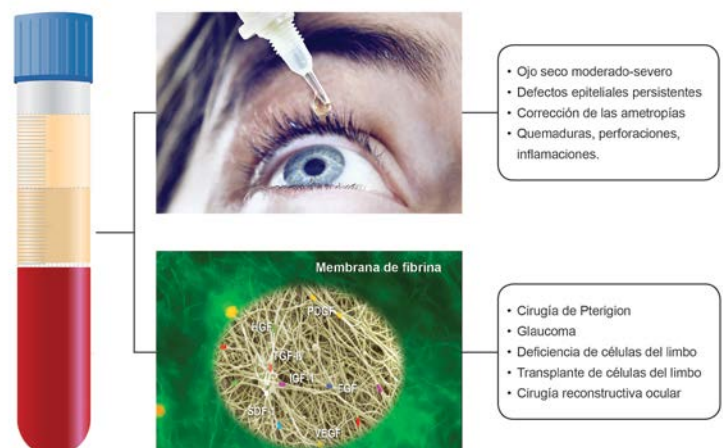


Figura 7. La tecnología del PRGF-Endoret permite obtener una formulación en forma de colirio para el tratamiento de la superficie ocular y también otra formulación en forma de membrana de fibrina para su uso en cirugía oftalmológica y como biomaterial para el trasplante de células del limbo.



el uso de un colirio inmunoreducido desarrollado para el tratamiento personalizado de patologías autoinmunes con afección de superficie ocular como es el caso del síndrome de Sjögren o de la enfermedad de injerto contra huésped. En todos estos estudios se observó una mejoría altamente significativa de los signos y síntomas del síndrome de ojo seco, además de que no se observaron efectos adversos procedentes del tratamiento con colirio de PRGF-Endoret. Asimismo, en otros estudios clínicos, igualmente se ha demostrado la eficacia y seguridad del colirio de PRGF-Endoret en diversas patologías de la superficie ocular como son los defectos epiteliales persistentes o los desórdenes de superficie ocular.

Por otro lado, en los últimos años también se ha comenzado a utilizar con gran éxito la membrana de PRGF-Endoret como coadyuvante a cirugías de glaucoma o de desórdenes de la superficie ocular como en los casos de úlcera corneal persistente, queratoplastia, queratectomía superficial, perforación corneal y pterigio. En todos estos estudios se observó que el uso de la membrana de fibrina de PRGF-Endoret favorecía la regeneración del tejido ocular en el cual se había aplicado, reduciendo a su vez el riesgo de fibrosis y de recidiva de la patología. Además, en un estudio reciente se ha demostrado que el uso de la membrana de fibrina podría abrir la puerta a nuevos usos de la tecnología de PRGF-Endoret en la regeneración tisular de la retina. En este estudio se observó que la aplicación de la membrana de PRGF-Endoret mejora los resultados anatómicos y visuales en la reparación quirúrgica del agujero macular recurrente, permitiendo restaurar la anatomía del área macular.

4. CONCLUSIONES

Reparar y regenerar las lesiones de los tejidos musculoesqueléticos ha sido y es un reto permanente de la Medicina Regenerativa. El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF-Endoret) como terapia autóloga posee componentes biológicos derivados de la propia sangre que actúan como agentes terapéuticos basándose para su aplicación en los principios de la ingeniería de tejidos y en la cirugía mínimamente lesiva. El conocimiento cada vez más profundo y preciso de la anatomopatología de las lesiones/enfermedades asociado a una cada vez más precisa tecnología de diagnóstico y la seguridad, inocuidad y versatilidad del PRGF-Endoret, está contribuyendo a mejorar el tratamiento de nuestros pacientes y a ganar calidad de vida como sociedad. ■

PARA LEER MÁS

Del Fabbro M, Gallesio G, Mozzati M. Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *Eur J Cancer* 51(1),62-74 (2015).

Anitua E, Sánchez M, Aguirre JJ, Prado R, Padilla S, Orive G. Efficacy and safety of plasma rich in growth factors intra-articular infiltrations in the treatment of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 30(8),1006-1017 (2014).

Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andia I. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 84(2),415-421 (2008).

Merayo-Llodes J, Sanchez RM, Riestra AC *et al.* Autologous plasma rich in growth factors eyedrops in refractory cases of ocular surface disorders. *Ophthalmic Res* 55(2),53-61 (2016).

©Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018 E. Anitua *et al.* (eds.), Platelet Rich Plasma in Orthopaedics and Sports Medicine, https://doi.org/10.1007/978-3-319-63730-3_2.

Anitua E, Murias-Freijo A, Alkhraisat MH, Orive G, *et al.* Clinical, radiographical, and histological outcomes of plasma rich in growth factors in extraction socket: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 19(3),589-600 (2015).