

Tecnología PRGF®-Endoret®

Cirugía ortopédica y medicina del deporte



btI®

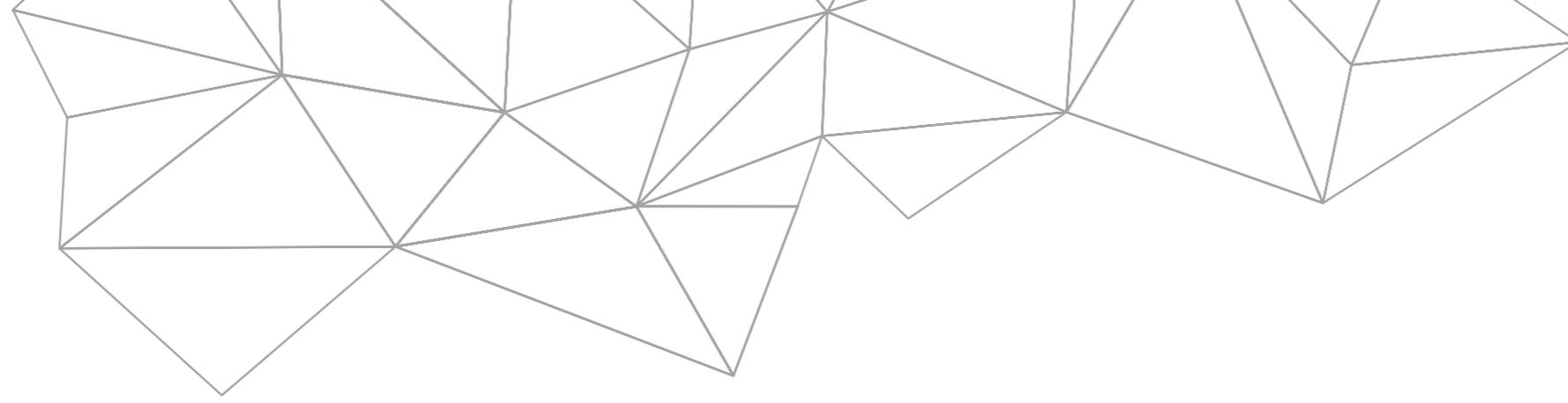
Biotechnology
Institute
Human Technology

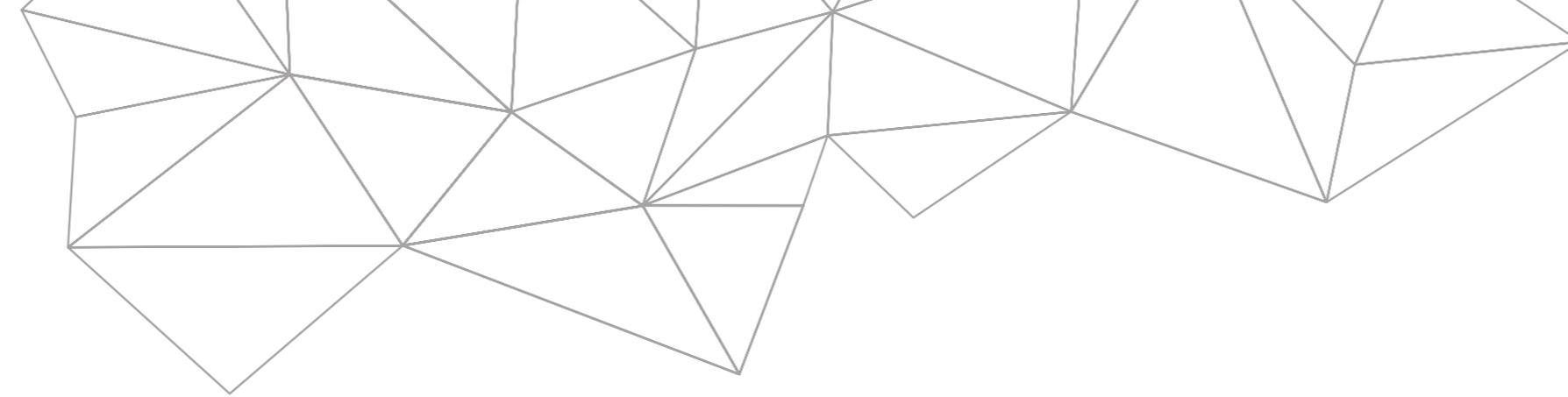
Dossier Científico



*"Premio Príncipe Felipe
a la innovación
Tecnológica"*

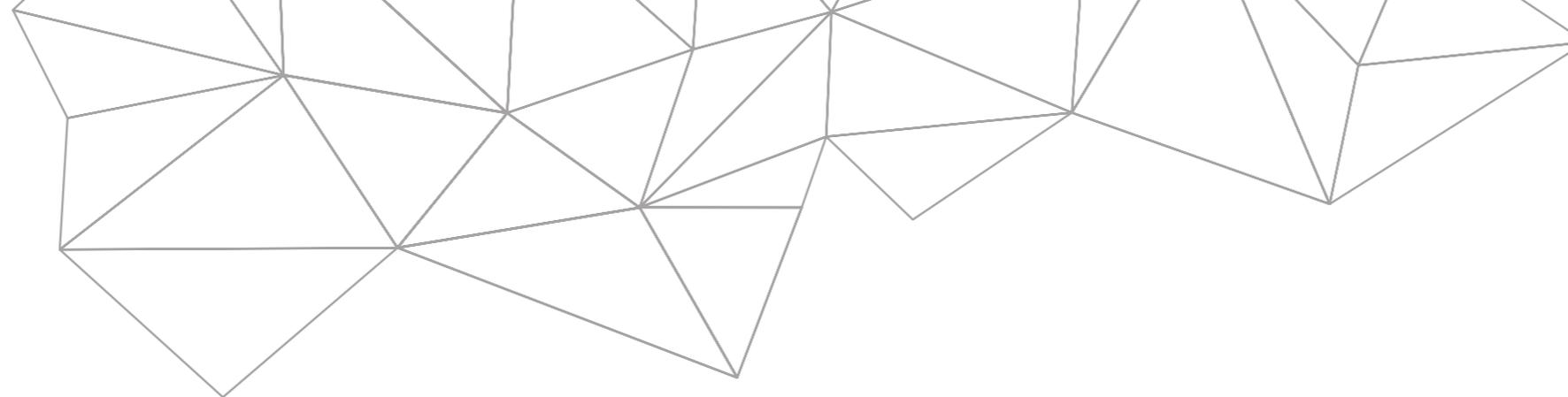






Índice

1. Potencial biológico del PRGF®-Endoret®. Obtención y propiedades en la regeneración tisular.	Pg. 5	• Efecto in vitro del PRGF®-Endoret® en células de membrana sinovial de pacientes artrósicos.	Pg. 70
2. Área de cirugía ortopédica y medicina del deporte.	Pg. 36	• Potencial estimulador de la migración celular en patologías articulares.	Pg. 72
3. PRGF®-Endoret® en la práctica deportiva de alto nivel.	Pg. 38		
4. Tendón y ligamento. Investigación Preclínica.		8. Patología articular. Condopatías. Investigación Clínica.	
• Efecto del PRGF®-Endoret® en la regeneración del tendón.	Pg. 40	• Tratamiento artroscópico de avulsión de cartílago.	Pg. 74
• Efectos sinérgicos de los factores de crecimiento plaquetarios en el tendón. Bioseguridad.	Pg. 42	• Estudio pionero del tratamiento conservador de la artrosis de rodilla.	Pg. 76
• Roturas de ligamento lateral interno. Estudio en animales.	Pg. 44	• Tratamiento conservador de la artrosis de rodilla.	Pg. 78
		• Ensayo clínico aleatorizado en artrosis de rodilla: PRGF®-Endoret® vs ácido hialurónico.	Pg. 80
5. Tendón y ligamento. Investigación Clínica.		• Tratamiento de artrosis de rodilla: PRGF®-Endoret® frente a PRP leucoenriquecido.	Pg. 82
• Cirugía artroscópica. Reconstrucción del ligamento cruzado anterior.	Pg. 46	• Tratamiento conservador de la artrosis severa de cadera.	Pg. 84
• Reconstrucción quirúrgica de roturas del tendón de Aquiles.	Pg. 42	• Tratamiento no quirúrgico de lesiones osteocondrales del talón: PRGF®-Endoret® vs ácido hialurónico.	Pg. 86
• Cirugía del hombro. Descompresión subacromial.	Pg. 56		
• Tratamiento de tendinitis calcificante en el hombro.	Pg. 58	9. Regeneración ósea. Investigación Preclínica.	
• Tratamiento de rotura de ligamento lateral interno del codo.	Pg. 57	• Regeneración ósea en cirugía cardiovascular.	Pg. 88
• Tratamiento de tendinopatías. Integración de la biología y la medicina en la curación del tendón y las terapias con PRGF®-Endoret®.	Pg. 60		
		10. Regeneración ósea. Investigación Clínica.	
6. Regeneración Muscular. Investigación Clínica.		• Tratamiento de pseudoartrosis.	Pg. 90
• Estado del arte. Tratamiento de Roturas musculares.	Pg. 62	• Tratamiento de necrosis avascular de cadera.	Pg. 92
7. Patología articular. Condopatías. Investigación Preclínica.		11. Publicaciones en otras áreas de la medicina.	
• Estado del arte en condopatías y artrosis. Mecanismo de acción del PRGF®-Endoret®.	Pg. 66	• Área de cirugía oral y maxilofacial e implantología oral.	Pg. 94
• Efecto de la concentración de plaquetas en el PRGF®-Endoret®. Memoria posicional de las células.	Pg. 68	• Dermatología y regeneración facial.	Pg. 98



Introducción

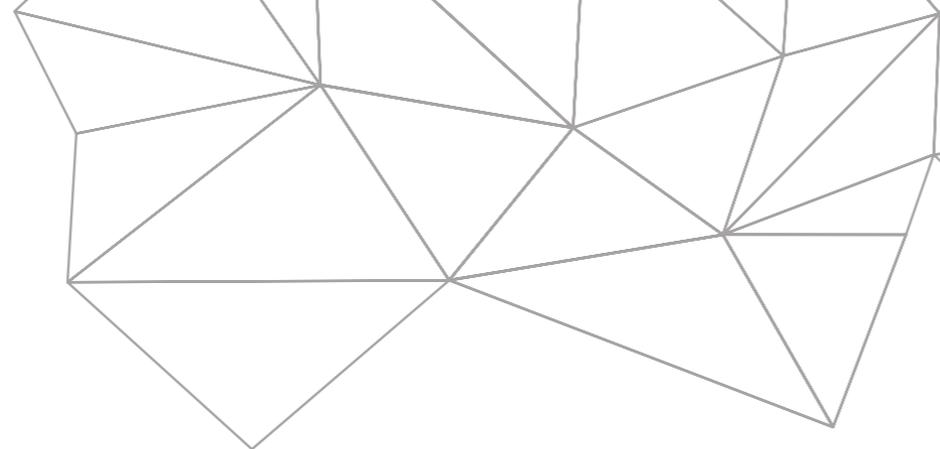
Este dossier científico resume el conjunto de artículos internacionales indexados publicados en los últimos 10 años entorno al estudio y aplicación de la tecnología del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF®-Endoret®) en cirugía ortopédica y medicina del deporte.

Destaca el amplísimo número de evidencias científicas que avalan la bioseguridad y eficacia del PRGF®-Endoret® en el tratamiento de lesiones y patologías asociadas a tendón, ligamento, músculo, cartílago y hueso.

Esta tecnología autóloga ha revolucionado el campo de la medicina regenerativa personalizada, ya que a partir de la sangre del

paciente permite obtener diferentes formulaciones terapéuticas ricas en factores de crecimiento cuya aplicación favorece la cicatrización y regeneración tisular, reduciendo el dolor y la inflamación.

Este dossier repasa igualmente el potencial terapéutico del PRGF®-Endoret® en otras áreas de la medicina en las cuales nuestro equipo de investigación ha sido pionero a nivel mundial: la cirugía oral y maxilofacial, la implantología oral, el tratamiento de úlceras crónicas y la regeneración facial entre otras.



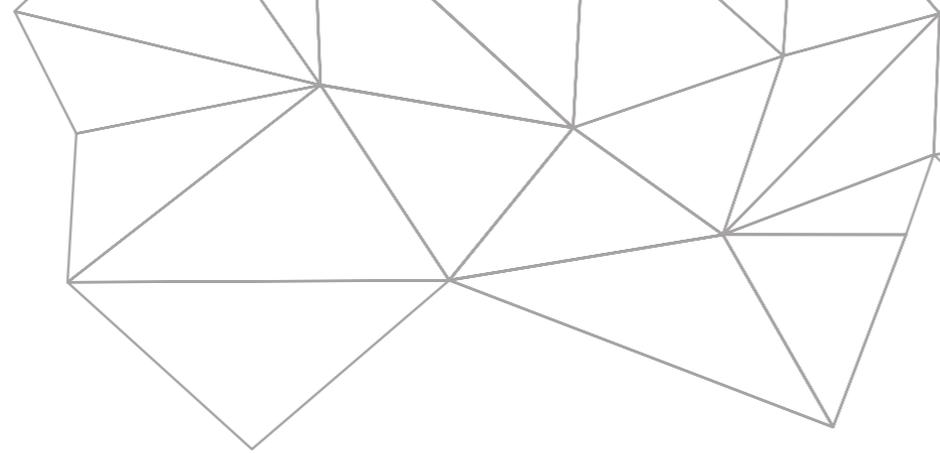
¿Qué son y cómo actúan los factores de crecimiento?

Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias que desempeñan una importante función en la comunicación intercelular. Ejercen un gran número de funciones biológicas entre las que destaca la proliferación celular, pero también afectan decisivamente a la supervivencia celular, migración, diferenciación e incluso apoptosis.

Los factores de crecimiento desempeñan su función a muy baja concentración en los líquidos y tejidos corporales, del orden de los pico o nanogramos. Actúan uniéndose a receptores situados en la membrana celular que transmiten la señal del exterior al inte-

rior de la célula, mediante el acoplamiento de diferentes proteínas quinasas que se fosforilan y que regulan una cascada de señales que acaba con la activación de uno o varios genes.

Los factores de crecimiento son un conjunto de sustancias fundamentales para la comunicación entre células.



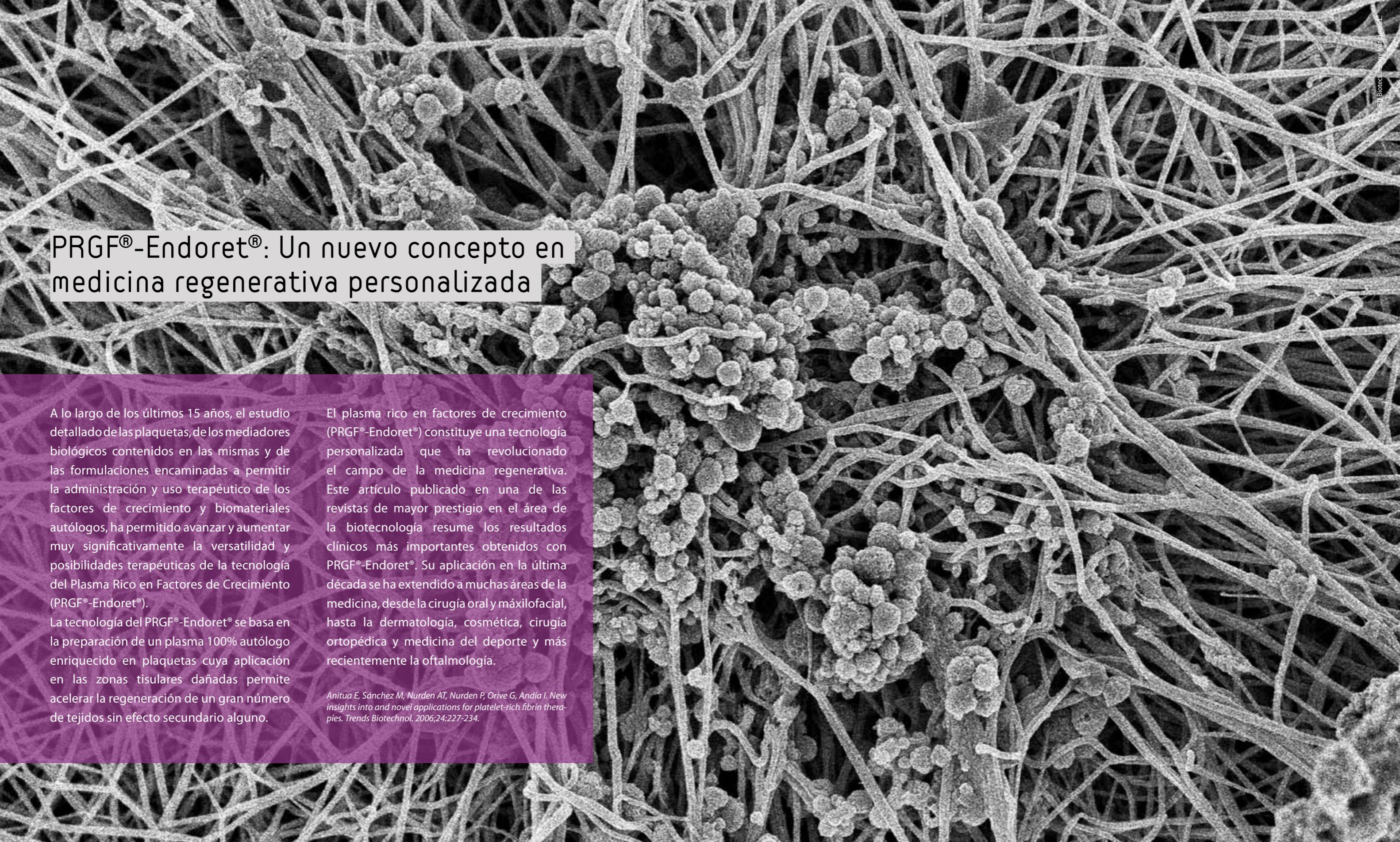
¿Cómo se pueden regenerar los tejidos?

El proceso de regeneración tisular incluye un complejo conjunto de acontecimientos biológicos controlados por la actuación y sinergia de un cóctel de factores de crecimiento. Son tres los agentes implicados en la regeneración de un tejido: el componente celular, una combinación de múltiples mediadores biológicos que incluye factores de crecimiento y citoquinas entre otros y una matriz o "scaffold" que de soporte al nuevo tejido en construcción.

Tras producirse una lesión o daño tisular, se activan y coordinan un gran número de vías intercelulares e intracelulares con el objeti-

vo de restaurar la integridad del tejido y su hemostasia. Los factores de crecimiento son también necesarios para promover la angiogénesis o formación de vasos sanguíneos que suministrará oxígeno y nutrientes al tejido dañado. Otro aspecto fundamental a considerar en la regeneración de un tejido es desarrollar un andamiaje o "scaffold" que actúe como matriz extracelular provisional y por lo tanto albergue las células además de presentar de forma local las señales bioquímicas, físicas y estructurales que permitan el anclaje de la maquinaria de la motilidad celular.

El proceso de regeneración tisular se basa en la combinación de células, factores de crecimiento y una matriz o Scaffold.



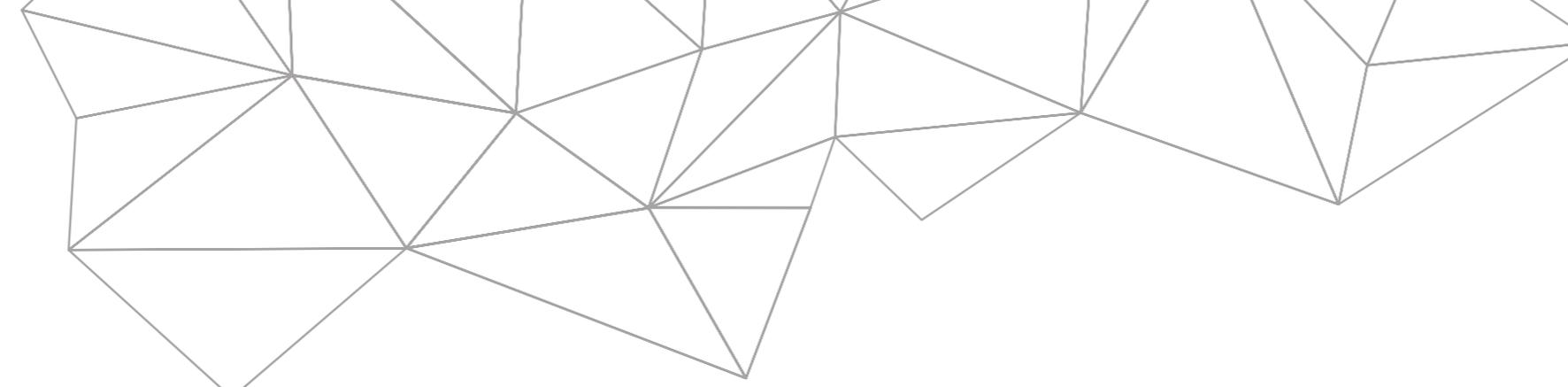
PRGF®-Endoret®: Un nuevo concepto en medicina regenerativa personalizada

A lo largo de los últimos 15 años, el estudio detallado de las plaquetas, de los mediadores biológicos contenidos en las mismas y de las formulaciones encaminadas a permitir la administración y uso terapéutico de los factores de crecimiento y biomateriales autólogos, ha permitido avanzar y aumentar muy significativamente la versatilidad y posibilidades terapéuticas de la tecnología del Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF®-Endoret®).

La tecnología del PRGF®-Endoret® se basa en la preparación de un plasma 100% autólogo enriquecido en plaquetas cuya aplicación en las zonas tisulares dañadas permite acelerar la regeneración de un gran número de tejidos sin efecto secundario alguno.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF®-Endoret®) constituye una tecnología personalizada que ha revolucionado el campo de la medicina regenerativa. Este artículo publicado en una de las revistas de mayor prestigio en el área de la biotecnología resume los resultados clínicos más importantes obtenidos con PRGF®-Endoret®. Su aplicación en la última década se ha extendido a muchas áreas de la medicina, desde la cirugía oral y máxilofacial, hasta la dermatología, cosmética, cirugía ortopédica y medicina del deporte y más recientemente la oftalmología.

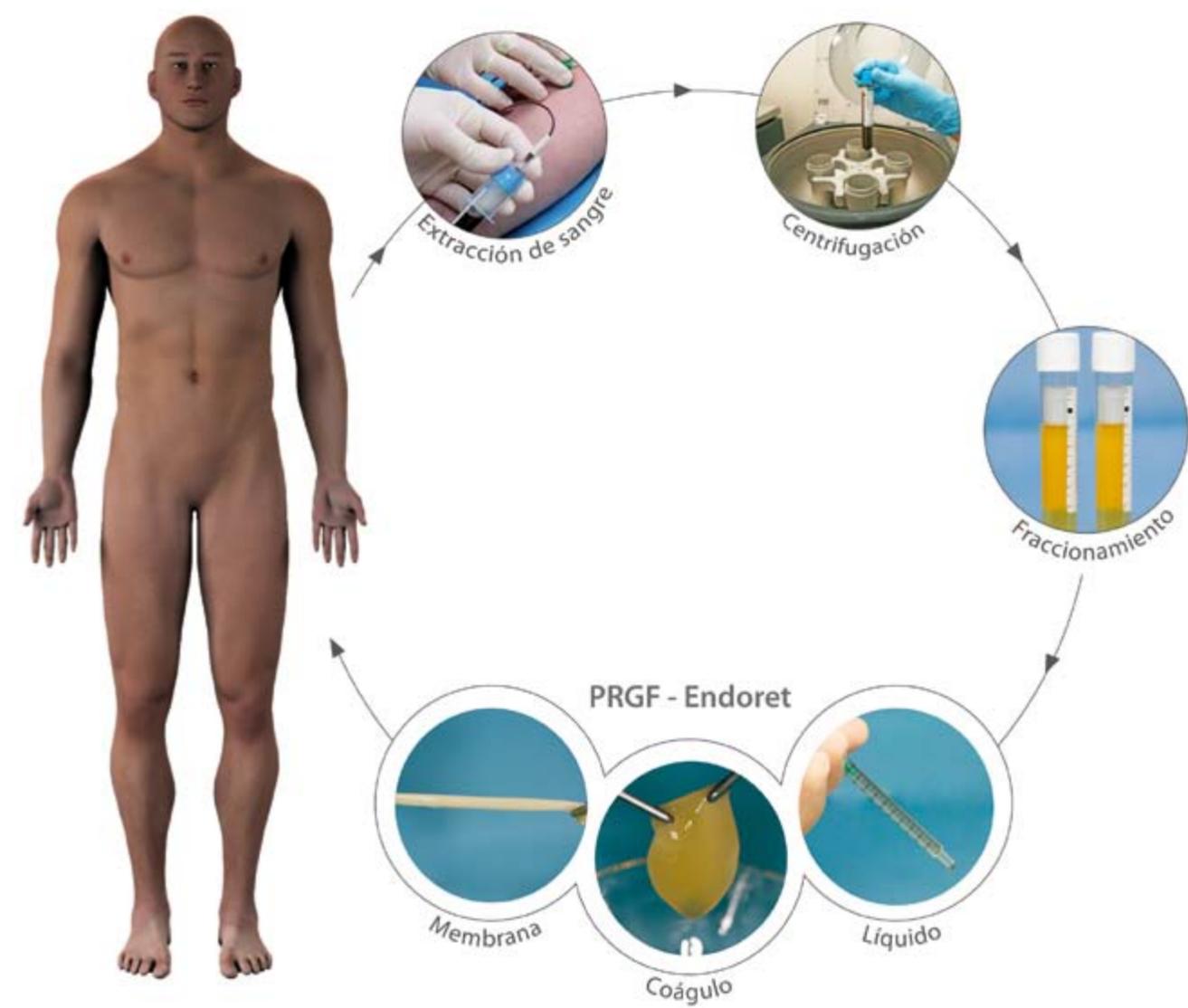
Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Nurden P, Orive G, Andía I. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. Trends Biotechnol. 2006;24:227-234.



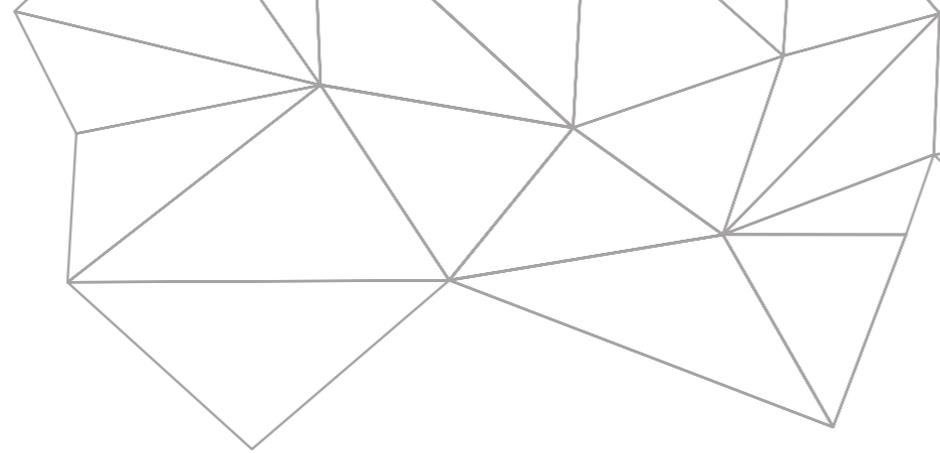
¿Cómo se obtiene el PRGF®-Endoret®?

El conjunto de formulaciones terapéuticas del PRGF®-Endoret® se obtienen mediante un protocolo sencillo que parte de un mínimo volumen de sangre del paciente. La sangre en tubos citratados de 9 mL se centrifuga (580g) durante 8 minutos permitiendo separar los hematíes y serie blanca del plasma rico en plaquetas. Las dos fracciones de PRGF®-Endoret® se separan del resto de componentes sanguíneos mediante el plasma transfer device (PTD). Posteriormente y previo a su aplicación terapéutica, se activarán las fracciones de PRGF®-Endoret® con cloruro cálcico dando lugar a una batería de formulaciones terapéuticas.

El proceso de obtención del PRGF®-Endoret® es sencillo y fácilmente reproducible.



VIDEO DEMOSTRATIVO
 Escanea este código con tu móvil para visualizar el vídeo.



Versatilidad del PRGF®-Endoret®

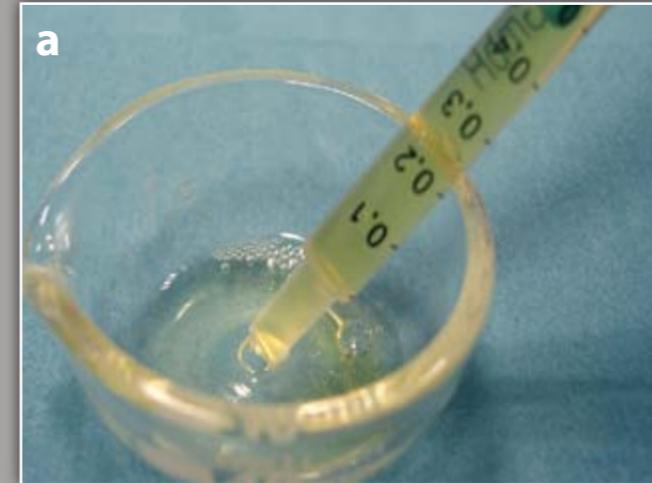
Este artículo publicado en una de las principales revistas científicas del área de los biomateriales, se centra en la gran versatilidad que ofrece la tecnología PRGF®-Endoret®, ya que a partir de la sangre del paciente se pueden obtener hasta 4 formulaciones biocompatibles:

a. Sobrenadante PRGF®-Endoret®: empleado para el cultivo de células primarias y células madre en el laboratorio, constituye también la base del nuevo colirio con el que tratar un gran número de patologías de la superficie ocular.

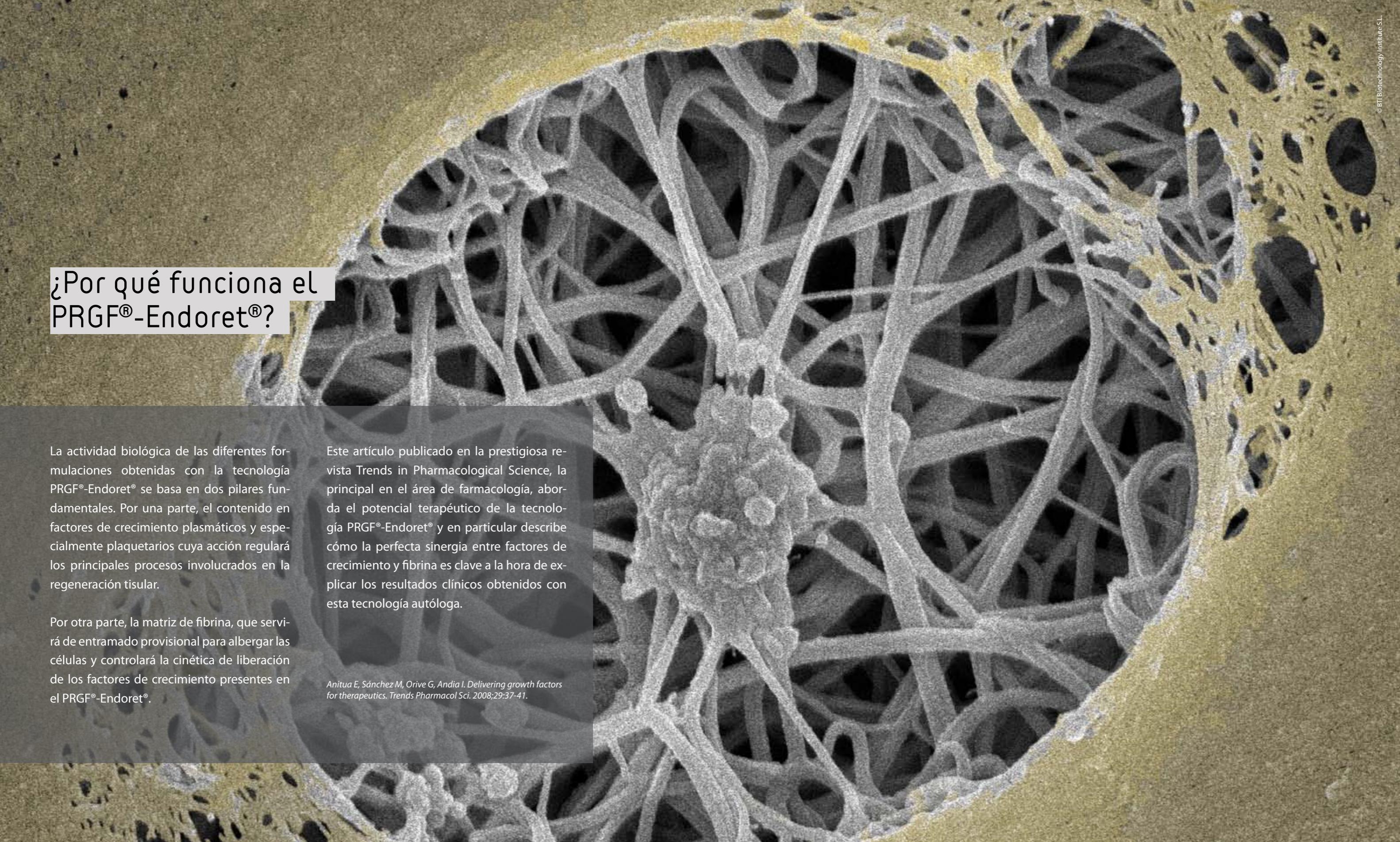
b. PRGF®-Endoret® líquido: Ideal para infiltraciones en piel, tejidos del aparato locomotor, ATM, etc. Es la herramienta perfecta para bioactivar implantes dentales y prótesis de todo tipo con el fin de acelerar su osteointegración.

c. Coágulo o "scaffold" PRGF®-Endoret®: Ideal para rellenar defectos y promover la regeneración tisular: alveolos post-extracción, tratamiento de úlceras, ingeniería de tejidos, etc.

d. Membrana de fibrina: debido a sus propiedades hemostáticas es el mejor biomaterial para sellar defectos y estimular la epitelización.



La versatilidad de la tecnología PRGF®-Endoret® permite obtener hasta 4 formulaciones autólogas.



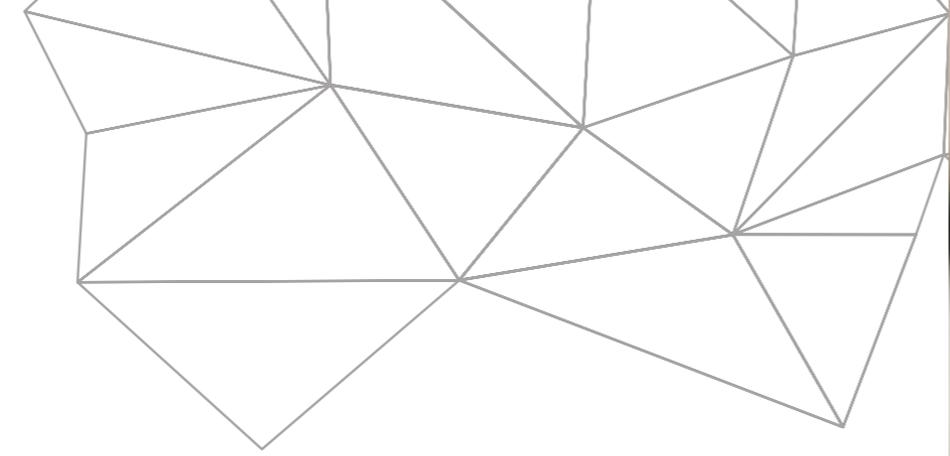
¿Por qué funciona el PRGF®-Endoret®?

La actividad biológica de las diferentes formulaciones obtenidas con la tecnología PRGF®-Endoret® se basa en dos pilares fundamentales. Por una parte, el contenido en factores de crecimiento plasmáticos y especialmente plaquetarios cuya acción regulará los principales procesos involucrados en la regeneración tisular.

Por otra parte, la matriz de fibrina, que servirá de entramado provisional para albergar las células y controlará la cinética de liberación de los factores de crecimiento presentes en el PRGF®-Endoret®.

Este artículo publicado en la prestigiosa revista Trends in Pharmacological Science, la principal en el área de farmacología, aborda el potencial terapéutico de la tecnología PRGF®-Endoret® y en particular describe cómo la perfecta sinergia entre factores de crecimiento y fibrina es clave a la hora de explicar los resultados clínicos obtenidos con esta tecnología autóloga.

Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andia I. Delivering growth factors for therapeutics. Trends Pharmacol Sci. 2008;29:37-41.



¿Qué hace diferente a PRGF®-Endoret® de otros plasmas ricos en plaquetas?

PRGF®-Endoret® es el primer plasma rico en plaquetas 100% autólogo descrito en la literatura mundial. Es, así mismo, la tecnología pionera en medicina regenerativa traslacional. Los más de 15 años de investigación sumados a sus propiedades exclusivas hacen de PRGF®-Endoret® una técnica única. PRGF®-Endoret® se prepara a partir de pequeños volúmenes de sangre del paciente y no requiere del uso de trombina o agentes químicos para su activación. A diferencia de otros productos, no incorpora la serie blanca (leucocitos) en su composición lo que le dota de propiedades anti-inflamatorias más pronunciadas. Es la tecnología más versátil,

ya que a sus múltiples formulaciones le suma el gran número de aplicaciones terapéuticas. En resumen, tal y como avala el conjunto de cartas al editor publicadas en los últimos años, se puede definir el PRGF®-Endoret® como un plasma autólogo rico en plaquetas cuya eficacia y seguridad han sido ampliamente demostradas. No obstante, es importante recordar que no todos los plasmas ricos en plaquetas son PRGF®-Endoret®.

VIDEO DEMOSTRATIVO
Escanea este código con tu móvil para visualizar el vídeo.



Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. Shedding light in the controversial terminology for platelet rich products. J Biomed Mater Res A. 2009;90:1262-1263.

Sánchez M, Anitua E, Andía I. Poor standardization in platelet-rich therapies hampers advancement. Arthroscopy. 2010;26:725-726.

Anitua E, Sánchez M, Orive G. The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not. J Shoulder Elbow Surg. 2011;20:23-24.

Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. Plasma rich in growth factors: the pioneering autologous technology for tissue regeneration. J Biomed Mater Res A. 2011;97:536.

Anitua E, Sánchez M, Prado R, Orive G. The P makes the difference in plasma rich in growth factors (PRGF) technology. Platelets. 2011;22:473-474.

Anitua E, Sanchez M, Prado R, Orive G. The type of platelet-rich plasma may influence the safety of the approach. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012.





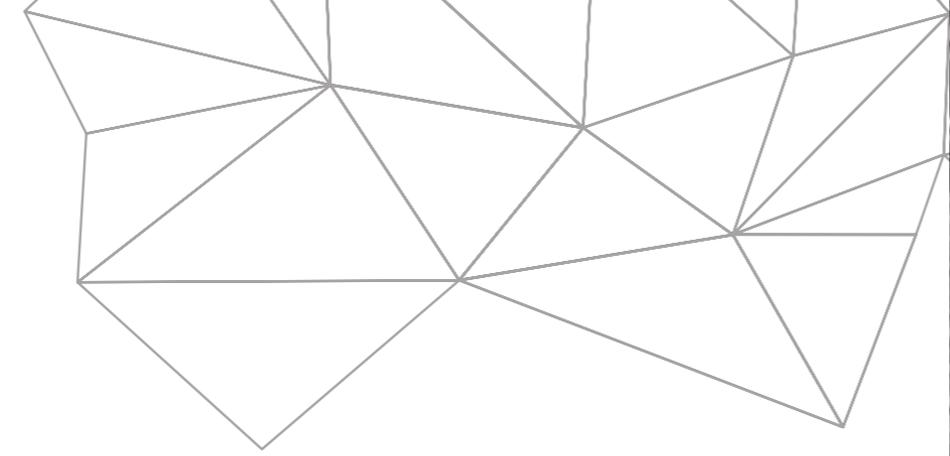
Los pilares del PRGF®-Endoret®: Los factores de crecimiento

PRGF®-Endoret® contiene un cóctel de factores de crecimiento autólogos procedentes tanto del plasma como de las plaquetas. De hecho, las plaquetas cuentan con un complejo sistema de almacenaje en forma de gránulos intracelulares que les permite transportar un gran número de moléculas biológicamente activas. Según algunos autores, esta lista proteica y peptídica puede llegar a ser cercana a las 500 moléculas. Los gránulos alfa (α) son los más abundantes ya que existen unos 40 a 80 gránulos alfa por plaqueta pero también son los que mayor capacidad retentiva presentan. Además, contienen un conjunto de proteínas antibacterianas que genérica-

mente son denominadas trombocidinas y que son letales para una gran variedad de especies bacterianas.

No obstante, es importante no olvidar que el plasma contiene importantes factores de crecimiento y que la combinación entre los factores plasmáticos y plaquetarios es clave en la acción biológica del PRGF®-Endoret®.

El PRGF®-Endoret® contiene cientos de moléculas incluyendo factores de crecimiento plasmáticos y plaquetarios.



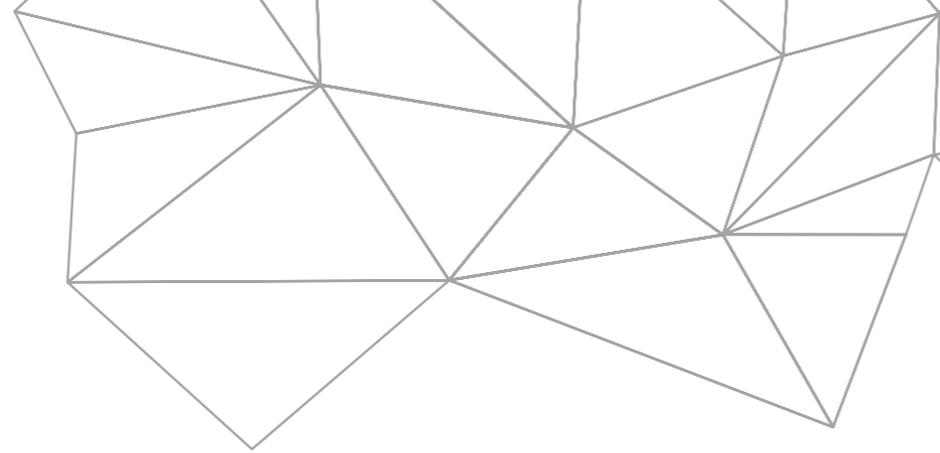
Las plaquetas y el PRGF®-Endoret®

En un par de artículos de revisión, nuestro equipo de investigación conjuntamente con los doctores Nurden del Centro de Referencia de patologías plaquetarias de Francia, han caracterizado el contenido proteico de las plaquetas con el fin de conocer el conjunto de moléculas presentes en las formulaciones PRGF®-Endoret®.

Las plaquetas liberan sustancias que promueven la regeneración de los tejidos y que modulan tanto la angiogénesis como la inflamación. Destacan entre otros factores como PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas, TGF- β : factor de

crecimiento transformante β , bFGF: factor de crecimiento fibroblástico básico, VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular, EGF: factor de crecimiento epidérmico o la angiopoyetina-1 entre otros. Liberan de forma paralela moléculas antibacterianas y factores de crecimiento concretos que actúan sobre la movilización de células progenitoras desde la médula ósea o desde nichos periféricos.

Las plaquetas liberan factores de crecimiento responsables de coordinar la respuesta regenerativa tisular.

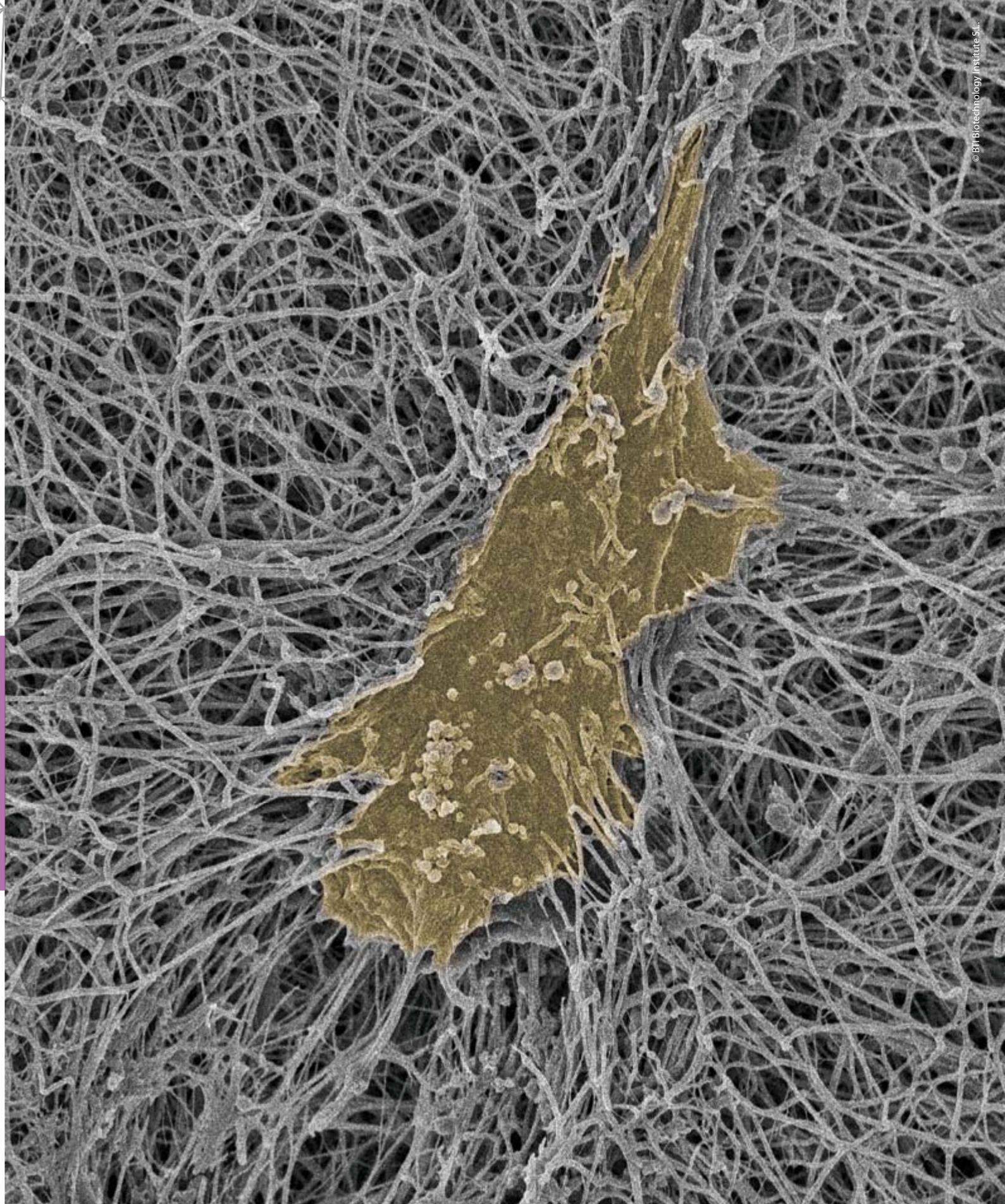


Los pilares del PRGF®-Endoret®: la fibrina como biomaterial

El calcio actúa como cofactor en el proceso de activación del PRGF®-Endoret®, lo que permite convertir el fibrinógeno del plasma en fibrina y con ello generar un gel o coágulo con importantes funciones biológicas. Por una parte, la fibrina es una excelente matriz para mantener y albergar a las células, actúa como andamiaje provisional mientras se regenera el tejido definitivo y ejerce de sistema de liberación continua de los factores de crecimiento. Es por lo tanto una esponja biocompatible y autóloga llena de factores de crecimiento y citoquinas que permitirá una liberación progresiva de los mismos a lo largo de varias semanas.

La fibrina obtenida con la tecnología PRGF®-Endoret® es probablemente el mejor biomaterial para favorecer la regeneración tisular.

VIDEO DEMOSTRATIVO
Escanea este código con
tu móvil para visualizar el
vídeo.



Potencial biológico y regenerativo del PRGF®-Endoret®

A lo largo de más de una década de investigación preclínica, en la que se han estudiado decenas de fenotipos celulares, se ha logrado descubrir y entender las múltiples funciones biológicas que ejercen la batería de formulaciones terapéuticas del PRGF®-Endoret®. Los mediadores biológicos del PRGF®-Endoret® estimulan y potencian procesos tan importantes para la regeneración tisular como la proliferación y migración celular, la quimiotaxis (o llamada a distancia a las células para que acudan al lugar de la lesión), la inflamación y la síntesis auto y paracrina de nuevas moléculas con actividad biológica.

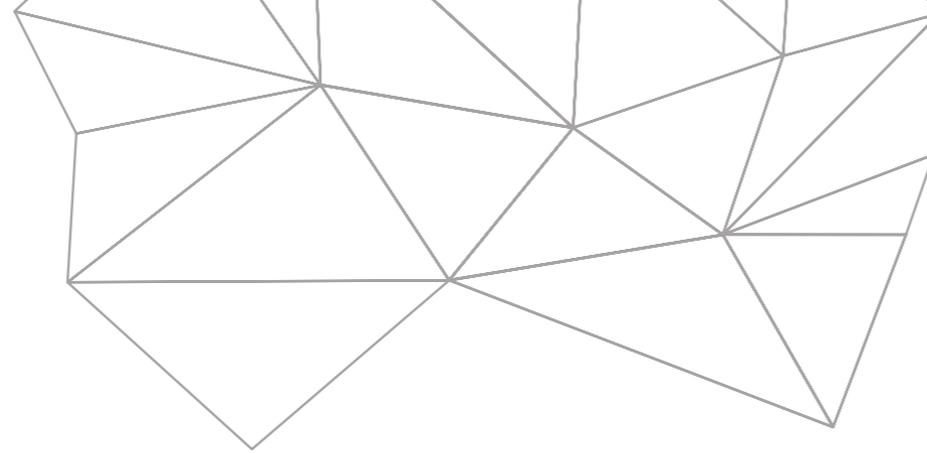
VIDEO DEMOSTRATIVO
Escanea este código con tu móvil para visualizar el vídeo.



Anitua E, Sanchez M, Merayo-Lloves J, De la Fuente M, Muruzabal F, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates proliferation and migration of primary keratocytes and conjunctival fibroblasts and inhibits and reverts TGF-beta1-Induced myodifferentiation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:6066-6073.

Anitua E, Prado R, Orive G. Bilateral sinus elevation evaluating plasma rich in growth factors technology: a report of five cases. Clin Implant Dent Relat Res. 2012;14:51-60.

Bendinelli P, Matteucci E, Dogliotti G, Corsi MM, Banfi G, Maroni P, Desiderio MA. Molecular basis of anti-inflammatory action of platelet-rich plasma on human chondrocytes: mechanisms of NF-κB inhibition via HGF. J Cell Physiol. 2012;225:757-766.

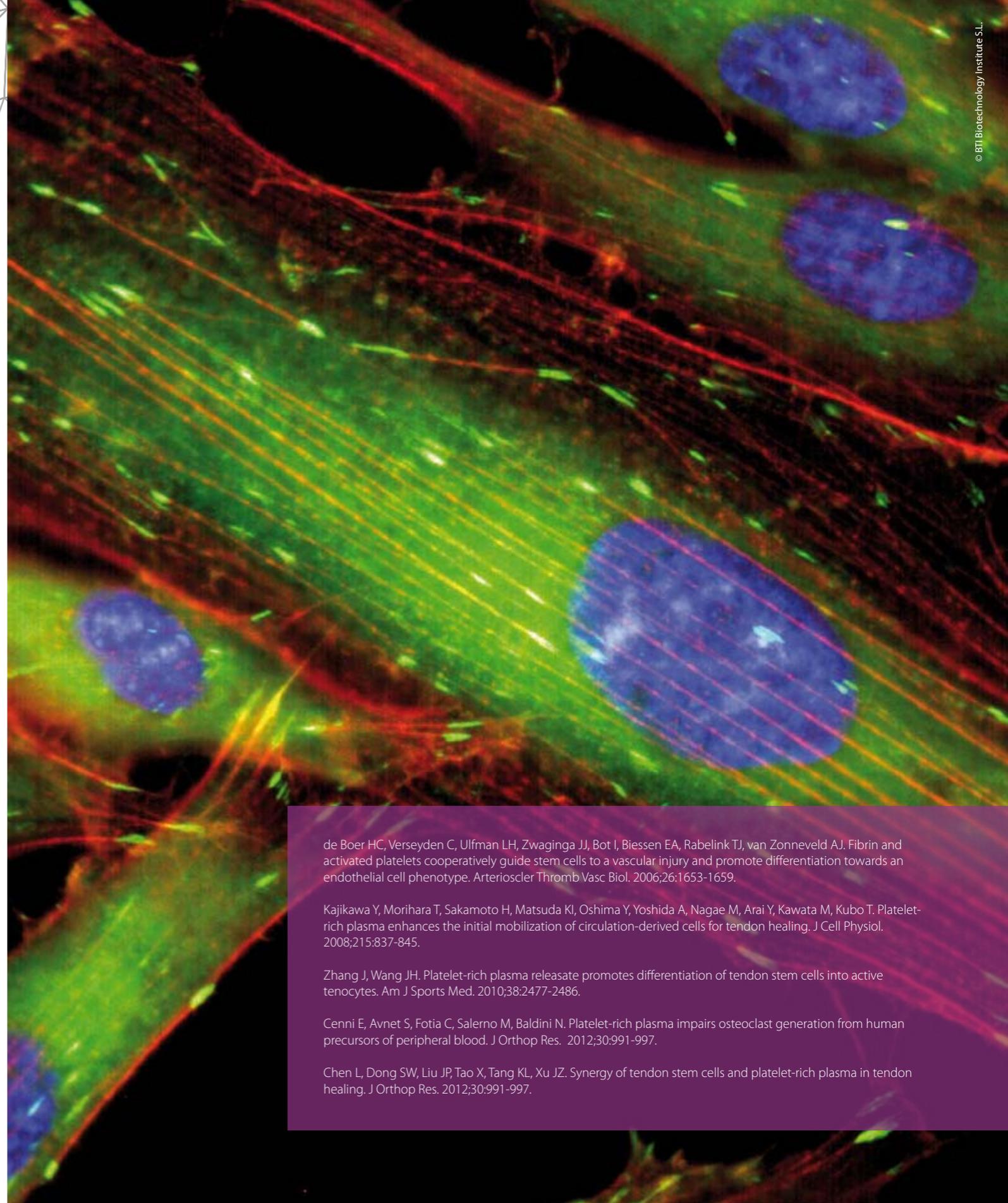


PRGF®-Endoret® en el campo de las células madre

El interés creciente por el abanico de opciones biológicas que ofrece el PRGF®-Endoret® ha llegado incluso al campo de las células madre. Las células madre o progenitoras se caracterizan por una parte por su capacidad de proliferación ilimitada, y por otra por la posibilidad de someterse a la división asimétrica (es decir, la auto-renovación) manteniendo su troncalidad al tiempo que pueden diferenciarse a progenies diversas. Existen diferentes tipos de células madre dependiendo de su origen y localización anatómica.

Existen evidencias de que el contenido de agentes biológicamente activos del PRGF®-Endoret® afecta a la movilización, adhesión, proliferación, supervivencia, activación y diferenciación de células madre mesenquimales y otros subtipos de células precursoras.

Además, el conjunto de factores de crecimiento del PRGF®-Endoret® constituye un medio ideal para el cultivo y expansión de las células madre en el laboratorio.



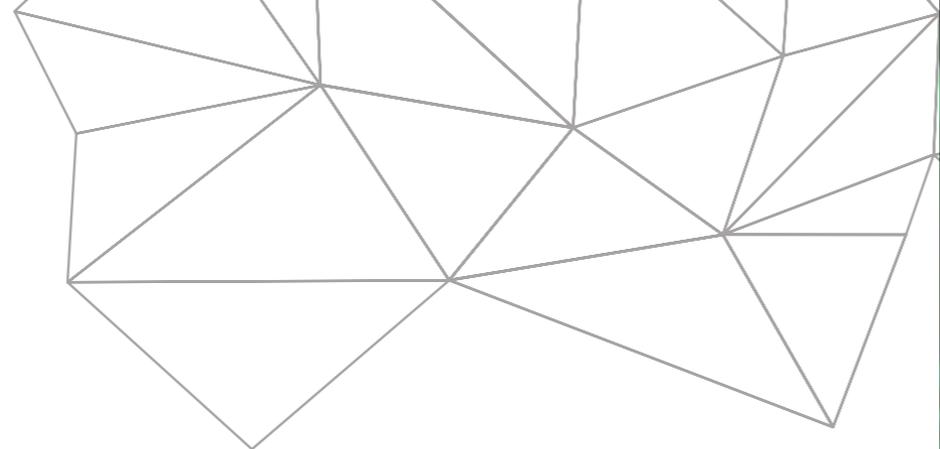
de Boer HC, Verseyden C, Ulfman LH, Zwaginga JJ, Bot I, Biessen EA, Rabelink TJ, van Zonneveld AJ. Fibrin and activated platelets cooperatively guide stem cells to a vascular injury and promote differentiation towards an endothelial cell phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1653-1659.

Kajikawa Y, Morihara T, Sakamoto H, Matsuda KI, Oshima Y, Yoshida A, Nagae M, Arai Y, Kawata M, Kubo T. Platelet-rich plasma enhances the initial mobilization of circulation-derived cells for tendon healing. *J Cell Physiol.* 2008;215:837-845.

Zhang J, Wang JH. Platelet-rich plasma releasate promotes differentiation of tendon stem cells into active tenocytes. *Am J Sports Med.* 2010;38:2477-2486.

Cenni E, Avnet S, Fotia C, Salerno M, Baldini N. Platelet-rich plasma impairs osteoclast generation from human precursors of peripheral blood. *J Orthop Res.* 2012;30:991-997.

Chen L, Dong SW, Liu JP, Tao X, Tang KL, Xu JZ. Synergy of tendon stem cells and platelet-rich plasma in tendon healing. *J Orthop Res.* 2012;30:991-997.



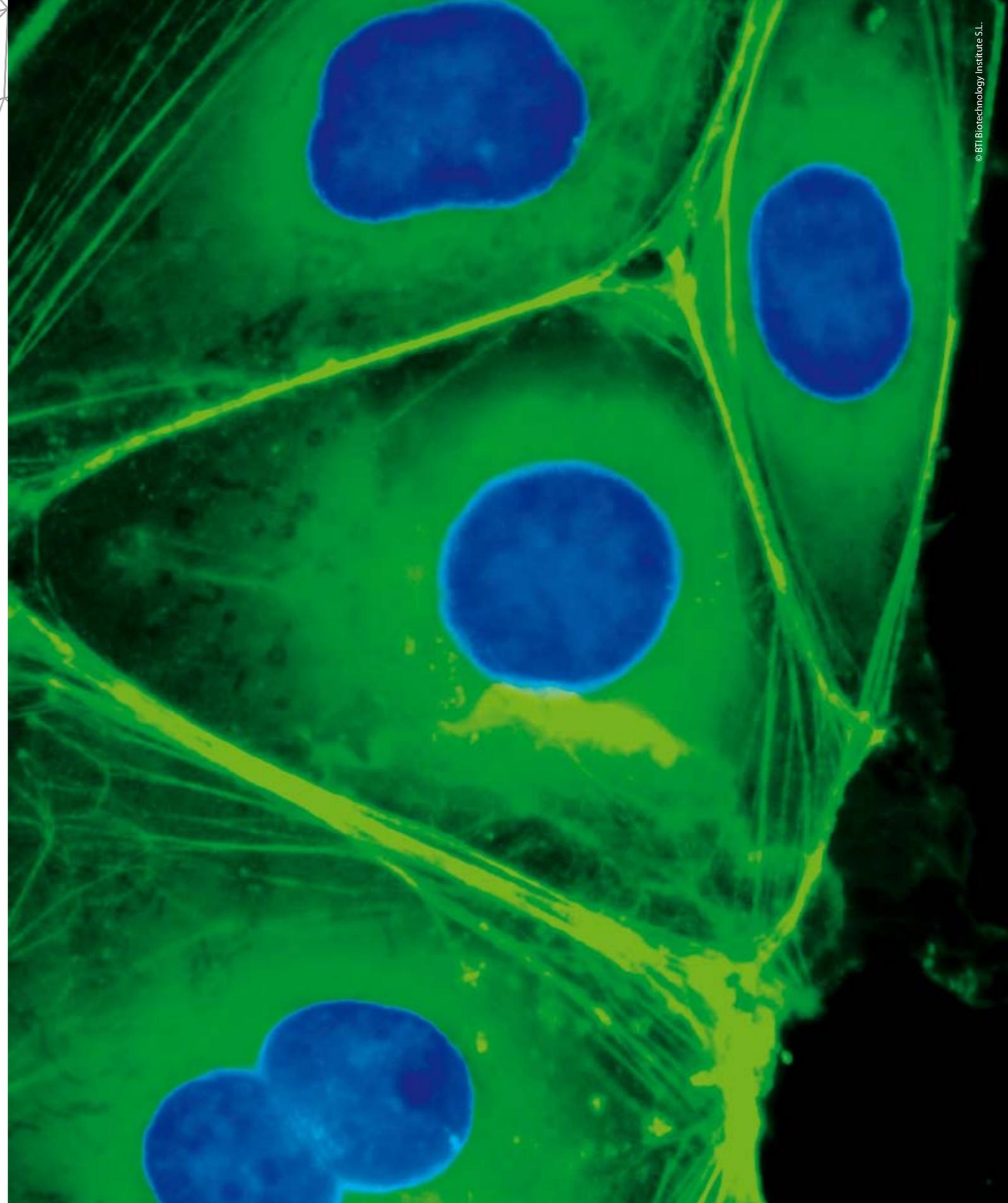
Mecanismo de acción del PRGF®-Endoret®

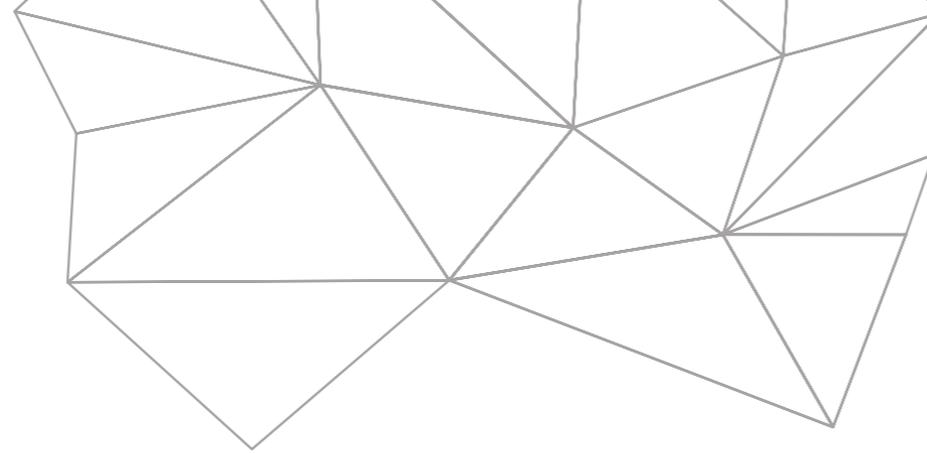
El uso de los factores de crecimiento y la fibrina autóloga con fines regenerativos representa un nuevo enfoque en la medicina personalizada de la cual podrían beneficiarse un gran número de pacientes. En este trabajo publicado en una de las principales revistas de liberación de fármacos (drug delivery) se discuten los mecanismos de actuación por los cuales el PRGF®-Endoret® ejerce sus múltiples efectos terapéuticos.

La estimulación de la proliferación y migración celular junto con la llamada a células circulantes para que acudan al lugar

de la lesión son aspectos básicos en la acción del PRGF®-Endoret®.

Así mismo, cabe destacar la acción angiogénica de los factores de crecimiento que resulta crucial para iniciar la regeneración. Por último, aunque no por ello menos importante, resultan claves sus propiedades anti-inflamatorias y anti-bacterianas.





Potencial bacteriostático del PRGF®-Endoret®

Nuestro equipo de investigación ha demostrado que el PRGF®-Endoret® presenta actividad bacteriostática frente a un gran número de cepas bacterianas y fúngicas. Esto se debe a que las plaquetas contienen un conjunto de proteínas antibacterianas denominadas trombocidinas. Estas proteínas forman parte de una familia más amplia conocida como defensinas, y son de naturaleza catiónica lo que les va a permitir unirse y alterar las membranas bacterianas. Además de las trombocidinas, las plaquetas transportan y liberan otros péptidos antimicrobianos entre los que cabe destacar el factor plaquetario 4, RANTES, el péptido

3 activador del tejido conectivo, la proteína básica de las plaquetas, la timosina β -4, y los fibrinopéptidos A y B.

En un trabajo reciente se pudo observar que el potencial bacteriostático de los plasmas ricos en plaquetas se debe tanto a los péptidos antimicrobianos como a la fibrina y no a la presencia de leucocitos en su composición. De hecho, el efecto bacteriostático del PRGF®-Endoret® es idéntico al de un plasma rico en plaquetas y leucocitos. Otra conclusión importante de este estudio fue comprobar cómo la inclusión de leucocitos altera notablemente la estructura y uniformidad de la matriz de fibrina.

PRGF®-Endoret® presenta actividad bacteriostática frente a diversas cepas bacterianas.



Aplicaciones terapéuticas del PRGF®-Endoret®

Este artículo de revisión es referente en la bibliografía internacional ya que se trata de la revista de mayor impacto científico. Trata sobre el potencial terapéutico de un plasma rico en plaquetas, y en este caso concreto, el PRGF®-Endoret®.

El uso de los factores de crecimiento y la fibrina autóloga con fines regenerativos representa un nuevo enfoque en la medicina personalizada de la cual podrían beneficiarse un gran número de pacientes.

Este dossier resume el contenido de artículos científicos preclínicos y clínicos que avalan la bioseguridad y eficacia del PRGF®-Endoret® en numerosas áreas de la medicina.

Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62:741-752.

Área de cirugía ortopédica 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 en la traumatología y medicina del deporte, ya que su empleo acorta el tiempo de recuperación de las lesiones. Así se consigue un doble objetivo, acelerar la recuperación funcional del paciente y disminuir el grado de dolor.

De esta forma, el gran desarrollo de la tecnología PRGF®-Endoret® en esta área ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los pacientes, mediante tratamientos tanto quirúrgicos como no quirúrgicos: La recons-

trucción del ligamento cruzado anterior, la cirugía del tendón, el tratamiento de lesiones en las articulaciones, artrosis, tendinitis, o los desgarros musculares constituyen unos pocos ejemplos de las aplicaciones de esta tecnología en el campo de la traumatología y medicina del deporte.

La tecnología PRGF®-Endoret® es pionera en este campo de la medicina. A lo largo de una década la investigación preclínica y clínica desarrollada con PRGF®-Endoret® ha dado lugar a un gran número de publicaciones científicas de nivel internacional que avalan la seguridad y eficacia de esta tecnología.

Sánchez M, Anitua E, Orive G, Mujika I, Andia I. Platelet-rich therapies in the treatment of orthopaedic sport injuries. *Sports Med.* 2009;39:345-354.

Mei-Dan O, Lippi G, Sánchez M, Andia I, Maffulli N. Autologous platelet-rich plasma: a revolution in soft tissue sports injury management? *Phys Sportsmed.* 2010;38:127-135.



PRGF®-Endoret® en la práctica deportiva de alto nivel

El comité olímpico internacional (COI) reunió en el año 2010 a un grupo de expertos para aportar su experiencia y revisar críticamente la literatura científica sobre la utilización de los productos plaquetarios en medicina del deporte. En esta reunión se consensó un artículo científico con las evidencias actuales y las recomendaciones de empleo de estos productos para el personal clínico, los deportistas y las agencias reguladores de los distintos deportes.

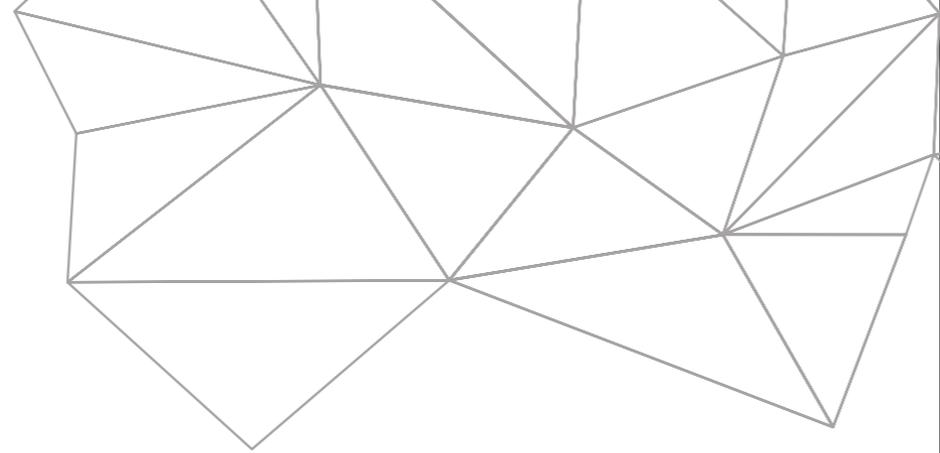
Uno aspecto fundamental a la hora de entender y valorar el potencial del plasma rico en plaquetas en medicina es identificar y

analizar cada producto de forma aislada e independiente y no como una única técnica. Existe una gran número de productos cuyos protocolos, composición y efectos varían considerablemente.

PRGF®-Endoret® es la tecnología líder en medicina del deportiva gracias al gran número de evidencias científicas que la soportan.

Engelbrechtsen L, Steffen K, Alsousou J, Anitua E, Bachl N, Devilee R, Everts P, Hamilton B, Huard J, Jenoure P, Kelberine F, Kon E, Maffulli N, Matheson G, Mei-Dan O, Menetrey J, Philippon M, Randelli P, Schamasch P, Schweltnus M, Vernec A, Verrall G. IOC consensus paper on the use of platelet-rich plasma in sports medicine. Br J Sports Med. 2010;44:1072-1081.

http://www.olympic.org/Documents/Reports/EN/IOC_PRP_Consensus_Statement-ENG.pdf



Tendón y ligamento

Investigación Preclínica

Efecto del PRGF®-Endoret® en la regeneración del tendón.

Las bases científicas de la eficacia de PRGF®-Endoret® en la regeneración de los tendones dañados se determinaron en este artículo de investigación. Se realizaron cultivos primarios de células de tendón (tenocitos) suplementados con PRGF®-Endoret®. Se observó que éste inducía mayor proliferación celular que el control. Además, la fracción 2 de PRGF®-Endoret® inducía mayor respuesta proliferativa que la fracción 1. También se observó que fracción 2 de PRGF®-Endoret® estimulaba la síntesis por parte de los tenocitos

de varias moléculas bioactivas importantes en la regeneración tisular: VEGF y HGF. Estos resultados indican que PRGF®-Endoret®, además de fomentar la proliferación celular, aumenta la síntesis de factores angiogénicos, como el VEGF, y moléculas antifibróticas como el HGF.

Anitua E, Andía I, Sanchez M, Azofra J, del Mar Zalduendo M, de la Fuente M, Nurden P, Nurden AT. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. J Orthop Res. 2005;23:281-286.

PRGF®-Endoret® estimula la proliferación de las células de tendón y aumenta la síntesis de moléculas clave como el VEGF y HGF.

El siguiente artículo de la serie de publicaciones de investigación de laboratorio, profundiza en la contribución de dos de los principales factores de crecimiento que tiene PRGF®-Endoret®, como son el PDGF y TGFβ-1. Ambas moléculas se localizan en los gránulos alfa de las plaquetas, y su concentración en el PRGF®-Endoret® depende la cantidad de plaquetas que contenga. En este trabajo se diseñó un ensayo de laboratorio con cultivos primarios de tenocitos. Los resultados demostraron que aunque el PDGF estimula la proliferación celular, el TGF-β1 actúa como un modulador negativo. La adición

de TGF-β1 exógeno aumentó la secreción de colágeno y anuló la de HGF (molécula antifibrótica), mientras que el bloqueo de TGF-β1 redujo los niveles de VEGF (principal factor angiogénico) y aumentó los de HGF. Los datos obtenidos indican que la eficacia del PRGF®-Endoret® se basa, en parte, en un óptimo balance de moléculas y factores de crecimiento, donde cabe destacar el TGF-β1 que ejerce un papel clave en la regulación de la angiogénesis y fibrosis.

Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Azofra J, Andía I. Reciprocal actions of platelet-secreted TGF-beta1 on the production of VEGF and HGF by human tendon cells. Plast Reconstr Surg. 2007;119:950-959.

Tendón y ligamento

Investigación Preclínica

Efectos sinérgicos de los factores de crecimiento plaquetarios en el tendón. Bioseguridad.

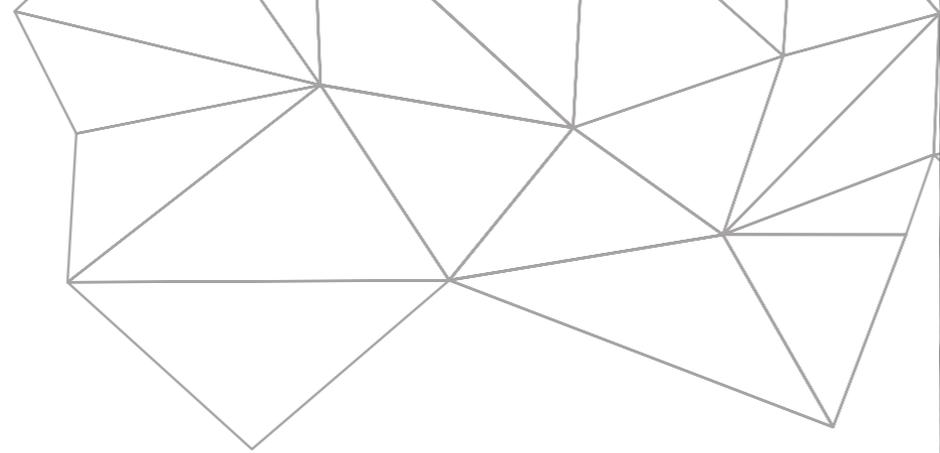
En este artículo se combina la investigación preclínica in vitro en el laboratorio y la experimentación con animales para comprobar la eficacia y bioseguridad del PRGF®-Endoret®. Con el fin de imitar las condiciones fisiológicas de las células en el tendón, se crearon cultivos tridimensionales con coágulos de fibrina del PRGF®-Endoret® y los tenocitos. Se decidió comparar la fracción 1 y 2 del PRGF®-Endoret® y un control de cultivo tridimensional. En todos los casos, los mejores re-

sultados se obtuvieron para la fracción 2 del PRGF®-Endoret®, ya que esta indujo una mayor proliferación celular y una mayor síntesis de VEGF, el principal factor angiogénico. Además, estos cultivos celulares secretaron HGF y pro-colágeno tipo I al medio.

En la segunda parte de este artículo, se analizó la bioseguridad de las infiltraciones de PRGF®-Endoret® en tendones de Aquiles de ovejas. Se inyectó PRGF®-Endoret® recién activado, una vez a la semana, durante cuatro semanas. Posteriormente, mediante técnicas histológicas se pudo observar que en los tendones tratados con PRGF®-Endoret® aumentó

la densidad celular y la angiogénesis, sin que se observaran efectos secundarios ni fibrosis. Estos resultados indican que la administración de PRGF®-Endoret® es un procedimiento sencillo, eficaz y seguro, que promueve la cicatrización y remodelación tisular.

Anitua E, Sanchez M, Nurden AT, Zalduendo M, de la Fuente M, Orive G, Azofra J, Andia I. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. J Biomed Mater Res A. 2006;77:285-293.



Tendón y ligamento

Investigación Preclínica

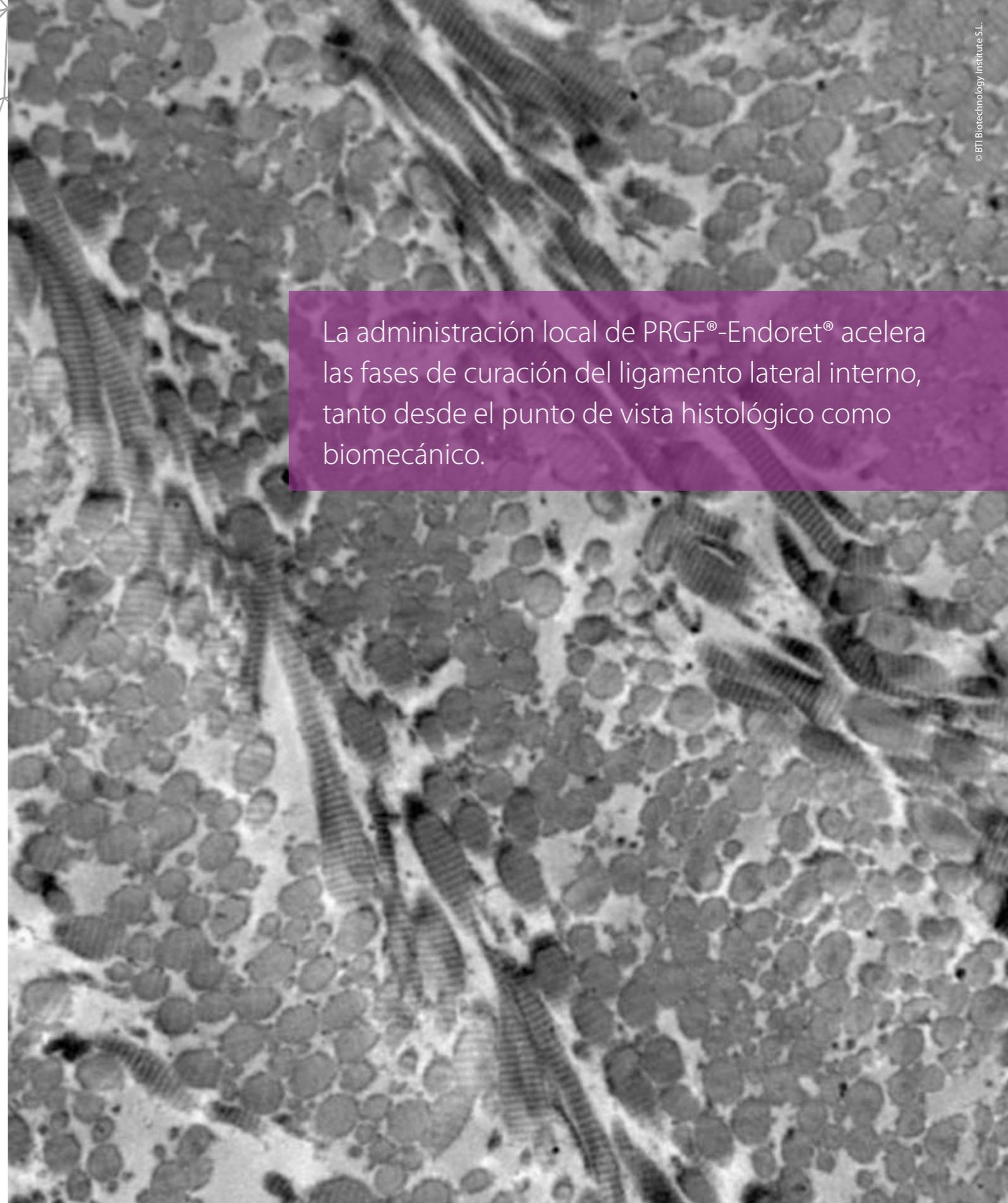
Roturas de ligamento lateral interno. Estudio en animales.

En este estudio realizado en Japón, se empleó un modelo animal de conejo para estudiar la capacidad de regeneración del PRGF®-Endoret® en lesiones de ligamento lateral interno de rodillas. Para ello, se emplearon 31 conejos, a los que se les provocó una lesión limpia en el ligamento lateral interno de una de sus dos rodillas. Un total de 17 conejos fueron tratados con un coágulo de 1 mL de PRGF®-Endoret® después de provocar la lesión, mientras que los restantes 14 no se trataron y se emplearon como control. Los

conejos se sacrificaron en dos grupos, tres y seis semanas después de la intervención, y se realizó un análisis histológico y biomecánico de los ligamentos. Histológicamente se observó que el PRGF®-Endoret® estimulaba la proliferación de fibroblastos y la neoangiogénesis. Los mayores efectos se vieron a las tres semanas. Desde el punto de vista biomecánico se observó mejor respuesta en los ligamentos tratados con PRGF®-Endoret® a las seis semanas.

Yoshioka T, Kanamori A, Washio T, Aoto K, Uemura K, Sakane M, Ochiai N. The effects of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) on healing of medial collateral ligament of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012.

La administración local de PRGF®-Endoret® acelera las fases de curación del ligamento lateral interno, tanto desde el punto de vista histológico como biomecánico.



Tendón y ligamento

Investigación Clínica

Cirugía artroscópica. Reconstrucción del ligamento cruzado anterior.

En este artículo se describe, por primera vez en la literatura científica, la aplicación de PRGF®-Endoret® en la reconstrucción de ligamentos cruzados anteriores con injerto tendinoso. La innovación descrita en este artículo consiste en tratar dicho injerto tendinoso con PRGF®-Endoret®, con el fin de favorecer el proceso de ligamentización del tendón una vez colocado en la articulación. De igual forma, se aplica PRGF®-Endoret® en los túneles óseos en los que se va a fijar el injerto, con el fin de favorecer una rápida regeneración de los mismos,

aportando a la vez mayor estabilidad mecánica a la fijación del ligamento. Se decidió comparar la evolución clínica en dos grupos de pacientes, 50 pacientes tratados mediante la técnica convencional y 50 pacientes a los que se había aplicado PRGF®-Endoret®. En el grupo tratado con PRGF®-Endoret® se observó una reducción de los signos inflamatorios y del dolor. De esta forma, se observó que un 6% de pacientes de este grupo presentaban grandes hematomas postoperatorios con dolor, frente al 18% de pacientes en el grupo control. Asimismo el grupo tratado con PRGF®-Endoret® presentaba mayor número de rodillas estables y una mejor consolidación radiográfica de los túneles óseos.

Sánchez M, Azofra J, Aizpurúa B, Elorriaga R, Anitua E, Andía I. Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica - Use of autologous plasma rich in growth factors in Arthroscopic surgery. Cuadernos de Artroscopia 2003;10:12-19.



Tendón y ligamento

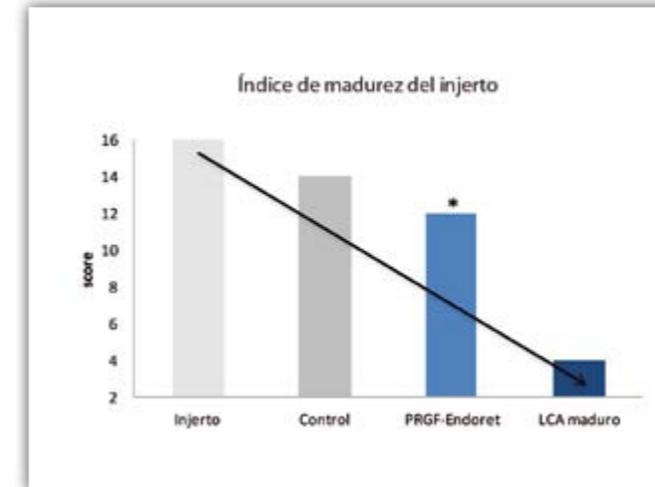
Investigación Clínica

Cirugía artroscópica. Reconstrucción del ligamento cruzado anterior.

Las lesiones del ligamento cruzado anterior (LCA) son las más frecuentes de la rodilla. Su reconstrucción quirúrgica con injertos autólogos puede verse favorecida mediante la aplicación de PRGF®-Endoret®. Este tratamiento proporciona una ventaja potencial para una mejor ligamentización del injerto del tendón. Para probar esta hipótesis se realizó un estudio en el que se comparaban dos grupos de pacientes, uno en el que se realizaba una reconstrucción convencional de LCA

(grupo de control, n = 15) frente a otro grupo en el que se aplicaba PRGF®-Endoret® (n = 22).

La morfología macroscópica de los injertos se evaluó en la artroscópica de revisión y de forma paralela se tomaron biopsias de los tendones injertados. Así, los injertos se evaluaron mediante la escala artroscópica general, observándose que los tratados con PRGF®-Endoret® presentaban una mejor clasificación que los no tratados. Además, el tratamiento con PRGF®-Endoret® afectaba positivamente en las características histológicas



del injerto de tendón, lo que provocaba que este tejido fuera más maduro que el de los injertos control ($P < 0.05$). Histológicamente, era evidente la presencia de tejido conectivo recién formado que envolvía el injerto en el 77.3% de los injertos tratados con PRGF y sin embargo únicamente el 40% de los control ($P < 0.05$).

Los resultados demostraron que la utilización de PRGF®-Endoret® mejora las características histológicas de los injertos de tendón, lo que genera más remodelación en comparación con los injertos no tratados.

El tratamiento con PRGF®-Endoret® en la reconstrucción quirúrgica del ligamento cruzado anterior aumenta la madurez de los injertos autólogos.

Tendón y ligamento

Investigación Preclínica

Cirugía artroscópica. Reconstrucción del ligamento cruzado anterior.

El uso terapéutico del plasma rico en factores de crecimiento (PRGF®-Endoret®) constituye un avance decisivo en la estimulación y la aceleración de la cicatrización de los tejidos blandos y la regeneración ósea. Esta tecnología trata de facilitar la sustitución del ligamento cruzado anterior, incluyendo la interfase hueso-tendón, imitando al tejido propio y mejorando su función mediante la producción de estímulos adecuados, que finalmente conduzcan a una mejor integración del te-

jido. Este artículo presenta los datos actuales sobre el uso de las tecnologías de plaquetas en la reconstrucción del ligamento cruzado anterior. Aunque es necesaria más investigación y la realización de ensayos clínicos aleatorizados, puede decirse que la utilización de PRGF®-Endoret® ha demostrado ser segura, reproducible y eficaz. De esta forma, en la ingeniería de tejidos del ligamento cruzado anterior se consigue imitar y acelerar los procesos naturales de curación.

Sánchez M, Anitua E, Lopez-Vidriero E, Andía I. The future: optimizing the healing environment in anterior cruciate ligament reconstruction. Sports Med Arthrosc. 2010;18:48-53.

Tendón y ligamento

Investigación Clínica

Reconstrucción quirúrgica de roturas del tendón de Aquiles.

La rotura del tendón de Aquiles es una patología frecuente, sobre todo entre deportistas, y suele necesitar tratamiento quirúrgico y varios meses de recuperación. La tecnología PRGF®-Endoret® trata de minimizar estos tiempos. En este ensayo clínico se comparó la reconstrucción quirúrgica convencional de roturas del tendón de Aquiles en atletas, frente a la reconstrucción asistida con PRGF®-Endoret®. Así, en seis atletas se realizó una reparación con sutura abierta aplicando PRGF®-Endoret® y se comparó

retrospectivamente con otro grupo de atletas sometido al procedimiento quirúrgico convencional. Se evaluaron los resultados sobre la base de un rango de movilidad, recuperación funcional y complicaciones. Al mismo tiempo se valoró la morfología del tendón mediante ultrasonidos. Los resultados demostraron que los atletas tratados con PRGF®-Endoret® no mostraron ninguna complicación en la herida, recuperaron el rango de movilidad antes, y su recuperación a la hora de correr y retomar las actividades de entrenamiento fue también más rápida (hasta 8 semanas antes) que la de los atletas no tratados con PRGF®-Endoret®.

La tecnología PRGF®-Endoret® acelera el tiempo de recuperación de las lesiones.

Tendón y ligamento

Investigación Clínica

Reconstrucción quirúrgica de roturas del tendón de Aquiles.

El objetivo de este trabajo es estudiar el uso de PRGF®-Endoret® para el tratamiento de complicaciones graves tras primera cirugía de reparación del tendón de Aquiles en dos atletas. En ambos pacientes se planteó un abordaje en dos fases; una primera fase de desbridamiento seguida de aplicación de PRGF®-Endoret®, y una segunda parte de aumento del injerto.

Se aplicaron tres formulaciones de PRGF®-Endoret®: Inicialmente se realizó una inyec-

ción de la preparación activada en los extremos rotos, tanto en distal como en proximal. También se aplicó en forma de coágulo en los huecos que dejaba el tendón. Finalmente se colocó una membrana elástica de fibrina antes de suturar la piel.

Ambos pacientes recuperaron sus actividades deportivas tras 14 semanas (entrenamientos de fútbol) y siete meses (escalada de elite). De esta forma, los resultados clínicos obtenidos en este artículo, junto con la seguridad y versatilidad de esta tecnología, indican que el empleo de la misma puede ser adecuado en la gestión de complicaciones

graves del tendón de Aquiles. Esta es la primera descripción de la literatura en la que se trata este tipo de complicaciones postquirúrgicas con un preparado de plaquetas.

Sánchez M, Anitua E, Cole A, Da Silva A, Azofra J, Andia I. Management of post-surgical Achilles tendon complications with a preparation rich in growth factors: A study of two-cases. Injury Extra. 2009;40:11-15.



Tendón y ligamento

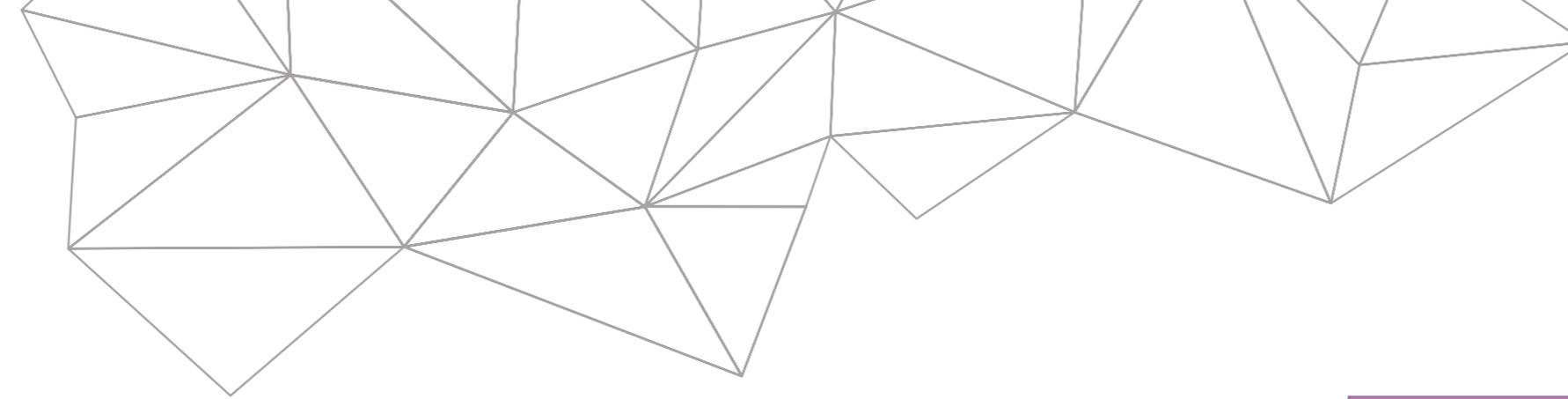
Investigación Clínica

Cirugía del hombro. Descompresión subacromial.

En este artículo se evalúa la eficacia clínica del PRGF®-Endoret® en pacientes con síndrome subacromial con afectación del manguito rotador. Para ello, se compararon dos grupos de pacientes, todos intervenidos de esta patología, pero un grupo control de 79 pacientes sin aplicar con PRGF®-Endoret® y otro grupo de 52 pacientes tratado con PRGF®-Endoret®. La evolución clínica de los pacientes se valoró mediante los test de Constant, UCLA y DASH, y en tres momentos diferentes, antes de la intervención, un mes después y al finalizar la

rehabilitación. Los resultados de este estudio son relevantes, ya que se observó que la utilización de PRGF®-Endoret® mejora la recuperación clínica de los pacientes intervenidos. En los tres test evaluados, se observó una clara diferencia a favor de los pacientes tratados con PRGF®-Endoret®, tanto en las variables funcionales como en el dolor. Es notable la reducción del tiempo de rehabilitación en los pacientes tratados, ya que prácticamente se reduce este tiempo a la mitad, pasando de 4,9 a 2,5 meses ($p < 0,05$). La duración de la cirugía es similar en ambos grupos, con lo que la aplicación de PRGF®-Endoret® no aumenta su duración (88 frente a 97 minutos, $p > 0,5$).

PRGF®-Endoret® permite reducir el tiempo de rehabilitación a la mitad.



PRGF®-Endoret® puede ser, en ciertos casos, alternativa a la cirugía reconstructiva.

Tendón y ligamento

Investigación Clínica

Tratamiento de tendinitis calcificante en el hombro.

La tendinitis calcificante es una patología que se caracteriza por la formación de depósitos de fosfato o carbonato cálcico. En este artículo se describe un caso clínico del tratamiento no quirúrgico de esta patología en el tendón del manguito rotador del hombro. La paciente, una mujer de 44 años, no respondía a los tratamientos convencionales, ultrasonidos, rehabilitación y antiinflamatorios. Seis semanas después, se realizó el tratamiento con PRGF®-Endoret®. Se decidió infiltrar tres veces en el área subacromial,

con una periodicidad quincenal. La paciente mejoró progresivamente, y después de la segunda infiltración con PRGF®-Endoret® el dolor desapareció, hasta que a las seis semanas se encontró totalmente asintomática.

Seijas R, Ares O, Alvarez P, Cusco X, Garcia-Balletbo M, Cugat R. Platelet-rich plasma for calcific tendinitis of the shoulder: a case report. J Orthop Surg. 2012;20:126-130.

Tratamiento de rotura de ligamento lateral interno del codo.

El grupo de Omer Mei-Dan (Israel) presenta un caso clínico de tratamiento no quirúrgico de la rotura del ligamento lateral interno del codo de un judoca medallista olímpico. Este deportista sufrió la lesión once meses antes de los juegos olímpicos. Se valoró la intervención quirúrgica con injerto autólogo (el tratamiento convencional) pero los tiempos de recuperación usuales suelen exceder el año, y un tercio de los pacientes nunca recupera una funcionalidad que le permita volver a la competición. Ante esto, se valoró reali-

zar una serie de dos infiltraciones de PRGF®-Endoret®, a la semana y a las dos semanas de la lesión. Sorprendentemente, el judoca retornó a la competición cinco meses después de la lesión, y a los seis ganó una medalla de oro en el campeonato mundial, lo cual le clasificó para los juegos olímpicos, donde compitió al más alto nivel.

Mei-Dan O, Carmont M, Kots E, Barchilon V, Nyska M, Mann G. Early return to play following complete rupture of the medial collateral ligament of the elbow using preparation rich in growth factors: a case report. J Shoulder Elbow Surg. 2010;19:e1-e5.



Tendón y ligamento

Tratamiento de tendinopatías. Integración de la biología y la medicina en la curación del tendón y las terapias con PRGF®-Endoret®.

El uso terapéutico del PRGF®-Endoret® se basa en la liberación local de un amplio conjunto de factores de crecimiento y moléculas bioactivas, con el objetivo de mejorar la cicatrización de los tejidos. El conocimiento de las terapias basadas en factores de crecimiento y de los mecanismos involucrados en la reparación del tendón es de vital importancia en el desarrollo de formulaciones óptimas y protocolos para lograr los mejores efectos

terapéuticos. En este artículo se revisa la información existente relacionada con los mecanismos inherentes a la primera respuesta a la lesión en el tendón y se describe el efecto positivo de las terapias con PRGF®-Endoret® sobre la curación del mismo. La investigación de las tendinopatías ha generado varias hipótesis basadas en evidencias bioquímicas, histopatológicas y clínicas, demostrando que la apoptosis de células, las características de la respuesta angiogénica, o una adaptación bioquímica anormal subyacen en el origen y desarrollo de esta patología. Este artículo proporciona información detallada sobre los mecanismos de cicatrización temprana y la

influencia de las terapias de PRGF®-Endoret® sobre la inflamación, proliferación y migración celular, angiogénesis, y síntesis de matriz extracelular. Los conocimientos adquiridos ayudan a comprender mejor y optimizar las terapias empleadas para la regeneración del tendón.

Andia I, Sanchez M, Maffulli N. Tendon healing and platelet-rich plasma therapies. Expert Opin Biol Ther. 2010;10:1415-1426.

Regeneración Muscular

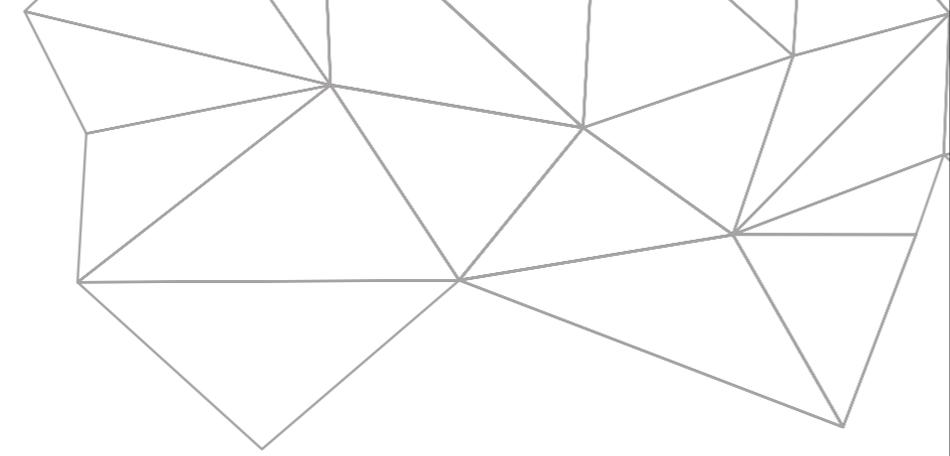
Investigación Clínica

Estado del arte. Tratamiento de roturas musculares.

Las lesiones musculares representan el 35-45% de las lesiones en la práctica deportiva. Para un deportista, estas lesiones representan una pérdida importante de entrenamientos y competiciones. En la actualidad, no existen fármacos disponibles para acelerar la recuperación de la función muscular después de una lesión. El empleo de terapias autólogas, como PRGF®-Endoret®, puede ayudar a los atletas a acortar los tiempos de recuperación. Se ha visto que el PRGF®-Endoret® contiene múltiples

factores de crecimiento que estimulan diferentes pasos de la miogénesis, tanto la proliferación, diferenciación, migración y fusión de las células musculares. La regeneración muscular, es un proceso complejo, que involucra, además de a la célula muscular, a los vasos sanguíneos, el tejido conectivo y los componentes neuronales. Es necesario realizar mayor investigación, tanto a nivel básico como ensayos clínicos de mayor evidencia.

Andia J, Sánchez M, Maffulli N. Platelet rich plasma therapies for sports muscle injuries: any evidence behind clinical practice? Expert Opin Biol Ther. 2011;11:509-518.



Regeneración Muscular

Investigación Clínica

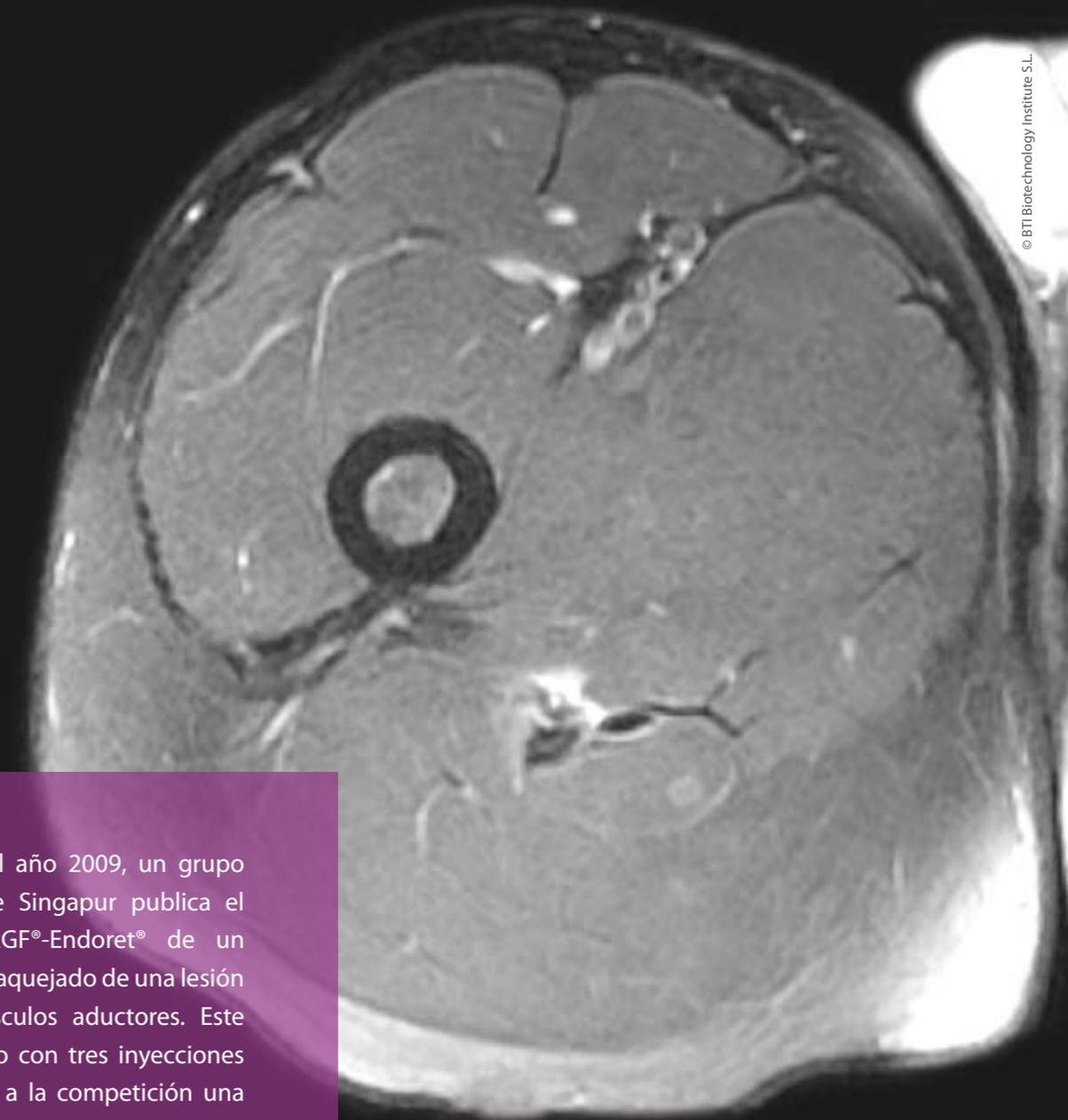
En el año 2005 se presentó en el segundo Congreso Mundial de Medicina Regenerativa (Alemania) la aplicación de PRGF®-Endoret® en lesiones musculares. Se mostró, por primera vez a la comunidad científica internacional, el tratamiento de veinte futbolistas de primera división de la liga española, que presentaban distintas lesiones musculares. El protocolo consistía en evacuar el hematoma inicial, y en función de la gravedad de la lesión, realizar una o varias infiltraciones de PRGF®-Endoret®, siempre guiadas por ecografía. Así, en pequeñas roturas se realizaba una única infiltración, mientras que roturas de tamaño medio o

grande, requerían dos o tres infiltraciones, con una pauta semanal. De forma paralela se realizaban ejercicios de rehabilitación. Se observó que la aplicación de PRGF®-Endoret® disminuía el dolor y la hinchazón, consiguiéndose una recuperación funcional en la mitad del tiempo previsto para cada tipo de lesión. Las imágenes ecográficas mostraban un tejido recuperado, con ausencia de fibrosis. Además, no hubo ninguna recaída.

Sanchez M, Anitua E, Andia I. Application of Autologous Growth Factors on Skeletal Muscle Healing. 2nd World Congress on Regenerative Medicine, May 18-20, 2005, Leipzig, Germany.

Posteriormente, en el año 2009, un grupo de investigadores de Singapur publica el tratamiento con PRGF®-Endoret® de un culturista profesional aquejado de una lesión en uno de sus músculos aductores. Este deportista fue tratado con tres inyecciones semanales, y retornó a la competición una semana después de terminar el tratamiento con PRGF®-Endoret®.

Loo WL, Lee DY, Soon MY. Plasma rich in growth factors to treat adductor longus tear. Ann Acad Med Singapore. 2009;38:733-734.



© BTI Biotechnology Institute S.L.

Patología Articular. Condromatías.

Investigación Preclínica

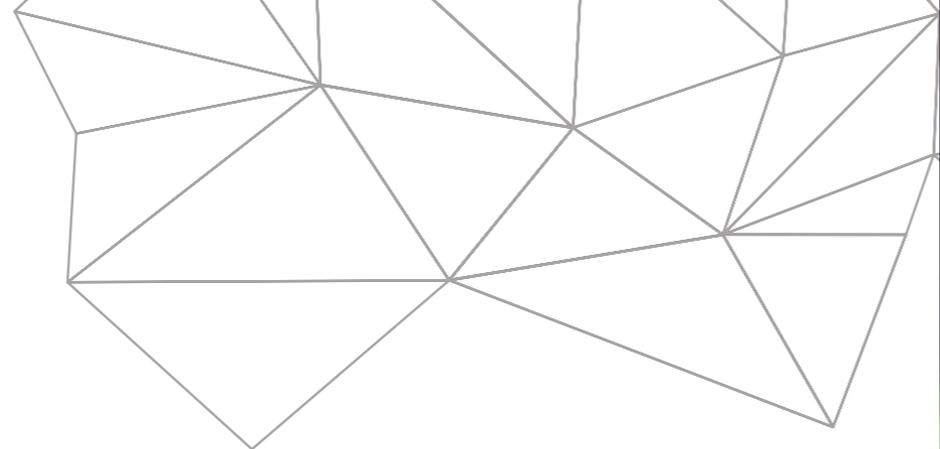
Estado del arte en condromatías y artrosis. Mecanismo de acción del PRGF®-Endoret®.

En el siguiente artículo de revisión se ofrece una visión global de los mecanismos íntimos que subyacen en la degeneración del cartílago y el desarrollo de las diferentes patologías articulares, principalmente la artrosis. Se ofrece una visión del estado del arte de los procesos involucrados en la evolución de las lesiones: inflamación, angiogénesis, apoptosis, degradación de la matriz extracelular...etc. Es importante resaltar que en la articulación, los diferentes tejidos están en contacto y relacionados entre

sí: las células y la matriz extracelular del cartílago, hueso subcondral, membrana sinovial y meniscos están interrelacionados en su función. Cualquier cambio en uno de ellos afecta al resto. Es el llamado concepto de reciprocidad dinámica, que explica que células y matriz extracelular mantienen una comunicación bidireccional para mantener correctamente el microambiente articular (homeostasis). Finalmente, y después de diseccionar molecularmente las condromatías, incidimos en los mecanismos de acción del PRGF®-Endoret® en los diferentes tejidos articulares y las distintas fases de la artrosis, explicando el porqué de sus efectos condroprotectores.

Andía I, Sánchez M, Maffulli N. Joint pathology and platelet-rich plasma therapies. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12:7-22.

Anitua E, Sánchez M, de la Fuente M, Azofra J, Zalduendo M, Aguirre JJ, Andía I. Relationship between Investigative Biomarkers and Radiographic Grading in Patients with Knee Osteoarthritis. *Int J Rheumatol.* 2009;2009:747432.



Patología Articular. Condropatías.

Investigación Preclínica

Efecto de la concentración de plaquetas en el PRGF®-Endoret®. Memoria posicional de las células.

En el siguiente artículo de investigación in vitro se analizó el efecto de la concentración de plaquetas en la regeneración de los tejidos. Para ello se estudiaron los efectos de las diferentes fracciones del PRGF®-Endoret® en la proliferación celular, angiogénesis y síntesis de matriz extracelular por parte de diferentes fenotipos celulares. Se analizaron dieciséis cultivos primarios, de tres orígenes anatómicos diferentes, membrana sinovial, tendón y fibroblastos dérmicos. El objetivo era com-

probar si los diferentes tejidos respondían de igual forma al efecto del PRGF®-Endoret®.

Una de las conclusiones más importantes de este artículo es que la mayor inducción de la síntesis del HGF, factor de crecimiento clave en el control de la inflamación y fibrosis, se da cuando se incuban los diferentes cultivos celulares con la fracción 2 del PRGF®-Endoret®; y que un sobreenriquecimiento en plaquetas, por encima de los valores de esta fracción, no consigue aumentar este efecto, sino que más bien lo inhibe. De igual forma, cuando se estudió el efecto del PRGF®-Endoret® en la inducción de la síntesis de ácido hialurónico

Una concentración de plaquetas mayor que la del PRGF®-Endoret® no ofrece una mayor respuesta biológica, y en algunos casos, incluso puede disminuirla.

por parte de los cultivos celulares, se observó que ésta no era dosis dependiente, ya que no aumentaba al elevar la concentración de plaquetas en el PRGF®-Endoret®.

También se observó que el efecto del PRGF®-Endoret® puede variar en función del tejido donde se aplique, respondiendo más los tejidos avasculares como el tendón, que los que están más vascularizados, como la membrana sinovial o la piel.

Anitua E, Sánchez M, Zalduendo MM, de la Fuente M, Prado R, Orive G, Andía I. Fibroblastic response to treatment with different preparations rich in growth factors. Cell Prolif. 2009;42:162-170.

Patología Articular. Condopatías.

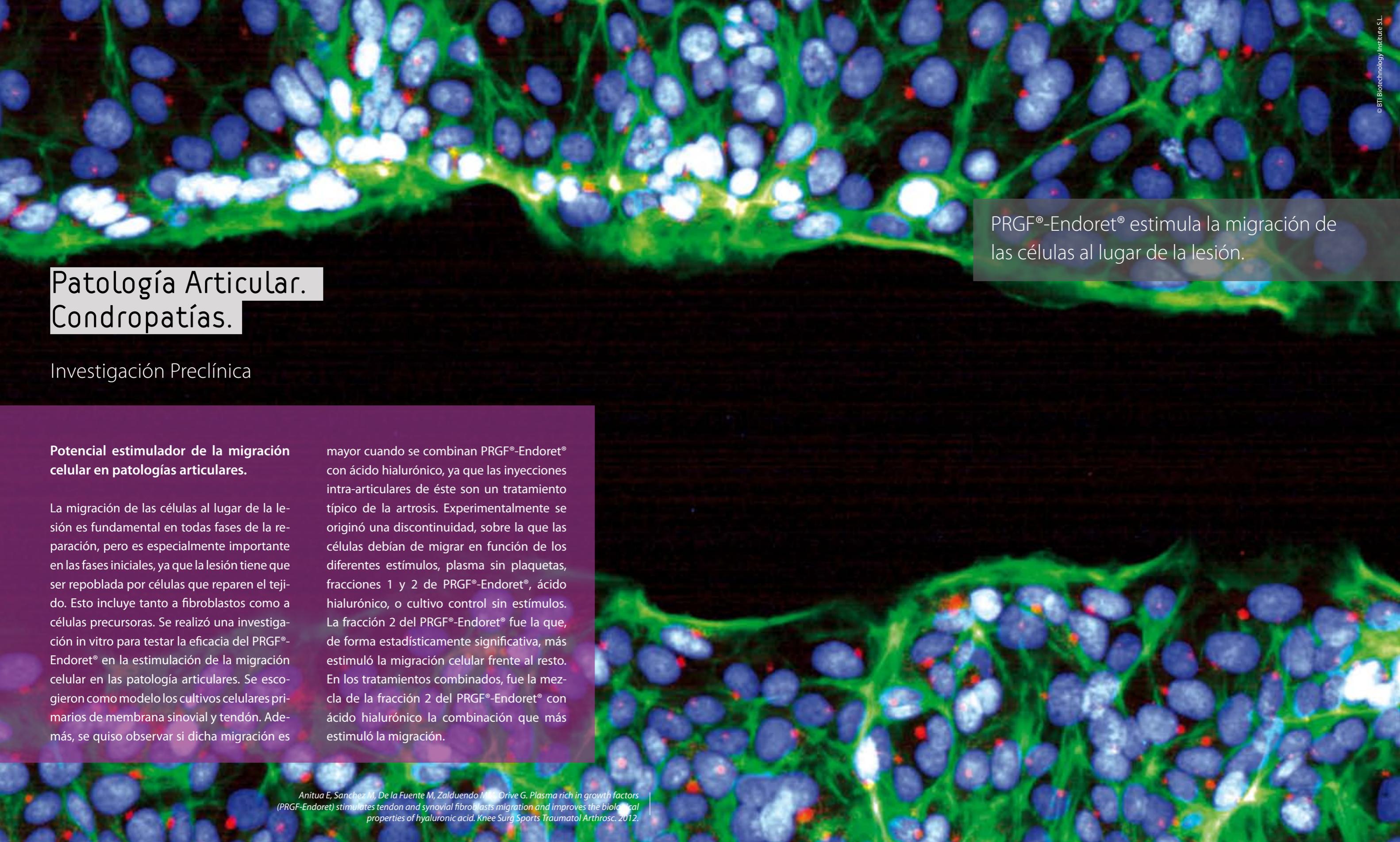
Investigación Preclínica

Efecto in vitro del PRGF®-Endoret® en células de membrana sinovial de pacientes artrósicos.

Los estudios preclínicos son fundamentales para establecer la bioseguridad y la eficacia de una terapia. En este estudio publicado en la revista Rheumatology se asientan parte de las bases de la eficacia del tratamiento del PRGF®-Endoret® en pacientes artrósicos. Los autores establecieron cultivos de células aisladas de membrana sinovial (sinoviocitos) de estos pacientes, y añadieron PRGF®-Endoret® y la interleuquina IL-1 β , una molécula pro-inflamatoria que media en la destrucción del cartílago en

la artrosis, para observar el efecto en la síntesis de moléculas clave en la regeneración articular, y en la de ácido hialurónico y HGF. Se observó que la adición de PRGF®-Endoret® contrarrestaba los efectos de la IL-1 β . Los cultivos tratados con la fracción 2 del PRGF®-Endoret® siempre sintetizaban más ácido hialurónico que los no tratados. La translación clínica de estos resultados es una condroprotección, a través de una mayor lubricación del espacio intra-articular.

Anitua E, Sánchez M, Nurden AT, Zalduendo MM, de la Fuente M, Azofra J, Andía I. Platelet-released growth factors enhance the secretion of hyaluronic acid and induce hepatocyte growth factor production by synovial fibroblasts from arthritic patients. Rheumatology (Oxford). 2007;46:1769-1772.



Patología Articular. Condropatías.

Investigación Preclínica

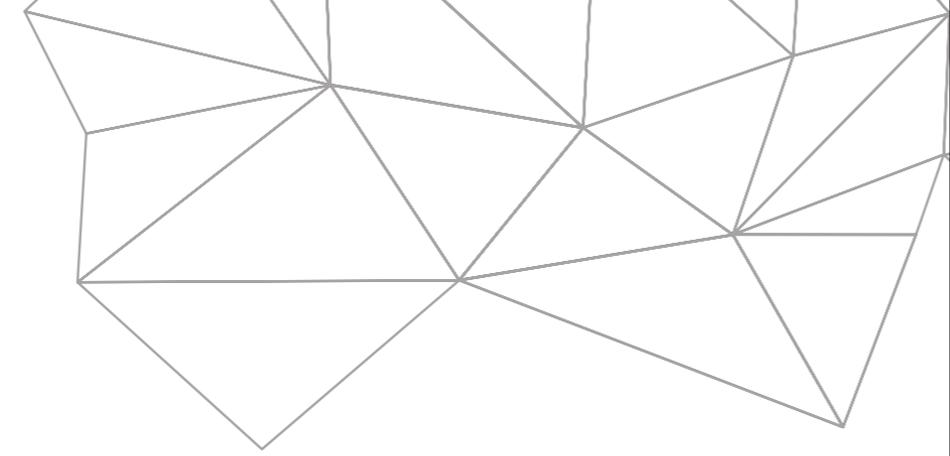
Potencial estimulador de la migración celular en patologías articulares.

La migración de las células al lugar de la lesión es fundamental en todas fases de la reparación, pero es especialmente importante en las fases iniciales, ya que la lesión tiene que ser repoblada por células que reparen el tejido. Esto incluye tanto a fibroblastos como a células precursoras. Se realizó una investigación in vitro para testar la eficacia del PRGF®-Endoret® en la estimulación de la migración celular en las patologías articulares. Se escogieron como modelo los cultivos celulares primarios de membrana sinovial y tendón. Además, se quiso observar si dicha migración es

mayor cuando se combinan PRGF®-Endoret® con ácido hialurónico, ya que las inyecciones intra-articulares de éste son un tratamiento típico de la artrosis. Experimentalmente se originó una discontinuidad, sobre la que las células debían de migrar en función de los diferentes estímulos, plasma sin plaquetas, fracciones 1 y 2 de PRGF®-Endoret®, ácido hialurónico, o cultivo control sin estímulos. La fracción 2 del PRGF®-Endoret® fue la que, de forma estadísticamente significativa, más estimuló la migración celular frente al resto. En los tratamientos combinados, fue la mezcla de la fracción 2 del PRGF®-Endoret® con ácido hialurónico la combinación que más estimuló la migración.

PRGF®-Endoret® estimula la migración de las células al lugar de la lesión.

Anitua E, Sanchez M, De la Fuente M, Zalduendo M, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) stimulates tendon and synovial fibroblasts migration and improves the biological properties of hyaluronic acid. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012.



Patología Articular. Condropatías.

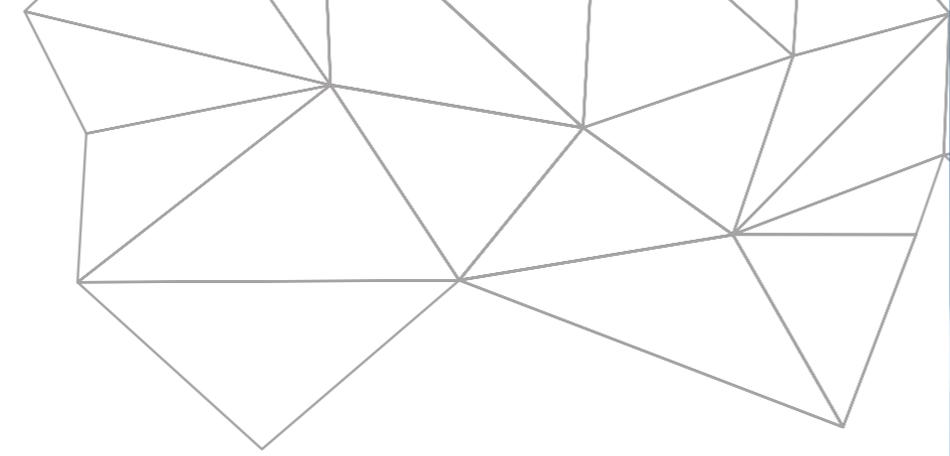
Investigación Clínica

Tratamiento artroscópico de avulsión de cartílago.

El grupo formado por los Drs. Sánchez y Anitua ha sido pionero en la aplicación del PRGF®-Endoret® en las lesiones del cartílago articular. En el año 2003 se publicó, por primera vez en la literatura mundial, el tratamiento de una avulsión de un fragmento de cartílago del cóndilo femoral, mediante la combinación de cirugía artroscópica y uso de PRGF®-Endoret®. Mediante la re inserción artroscópica del cuerpo condral perdido y la inyección de PRGF®-Endoret® en la zona, se logró acelerar la cicatrización y recuperación

del cartílago articular de este paciente, cuyo pronóstico inicial era desfavorable debido a que el fragmento era mayor de 2 cm y no poseía hueso subcondral, lo que minimizaba las posibilidades de que la recolocación fuese exitosa. El coagulo de PRGF®-Endoret® actuó de forma dual, como material sellante entre el fragmento desprendido y el resto del cóndilo, y como matriz provisional para el reclutamiento de nuevas células. Sorprendentemente, el paciente, que era jugador de fútbol, recobró la actividad deportiva 18 semanas después de la intervención quirúrgica, un tiempo menor que el establecido para este tipo de lesiones.

PRGF®-Endoret® es el tratamiento pionero en patologías condrales.



Patología Articular. Condropatías.

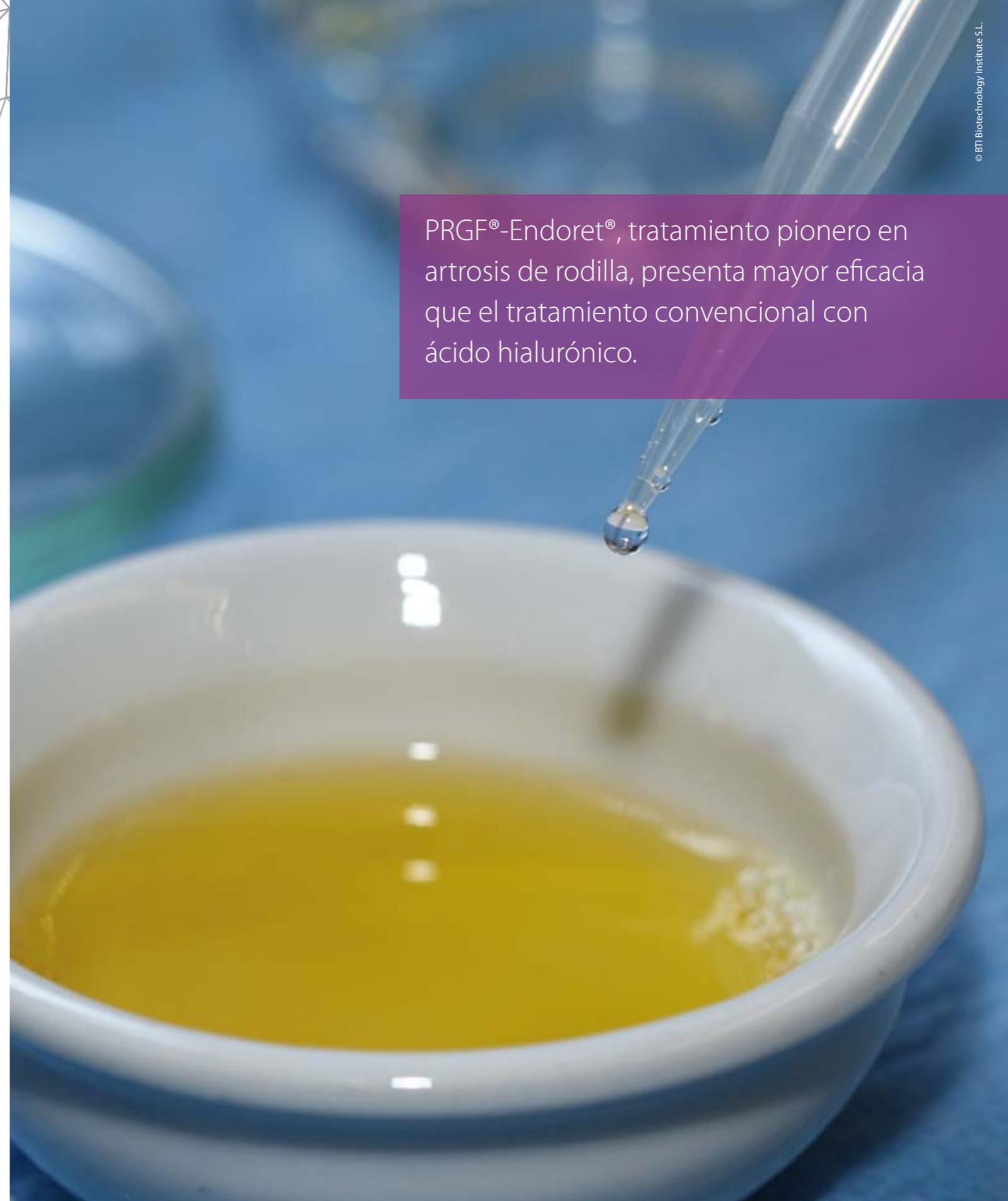
Investigación Clínica

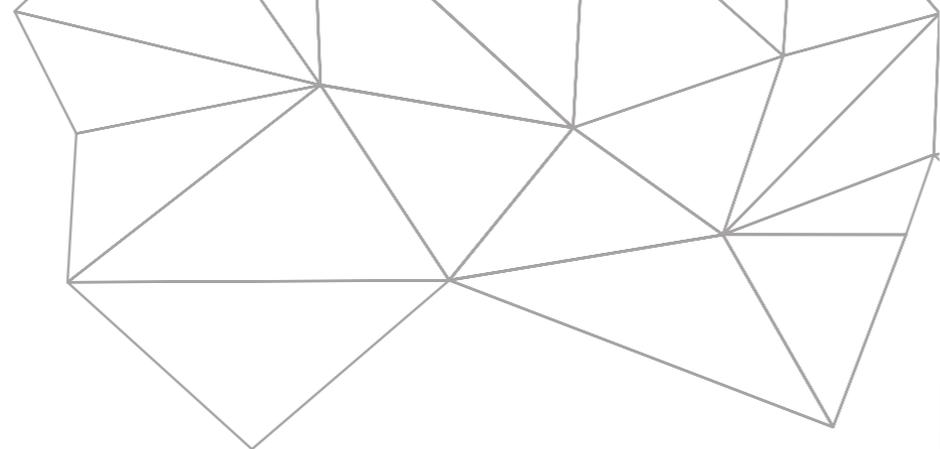
Estudio pionero del tratamiento conservador de la artrosis de rodilla.

Este estudio ofrece la primera evidencia clínica, presentada en la literatura científica internacional, del potencial terapéutico de las infiltraciones de PRGF®-Endoret® en el tratamiento de la artrosis de rodilla. En este artículo se ofrece una información preliminar basada en el estudio retrospectivo de una serie histórica de de 60 casos de pacientes artrósicos, divididos en dos grupos de tratamiento, 30 pacientes infiltrados con ácido hialurónico, el tratamiento convencional, y otros 30 infiltrados con PRGF®-Endoret®. En ambos tratamientos se realizó

una serie de tres inyecciones semanales. Se examinó la evolución clínica usando los cuestionarios WOMAC, tanto previo al tratamiento como a las cinco semanas después del mismo. Los resultados en las diferentes subescalas fueron positivos para PRGF®-Endoret®. Las tasas de éxito observados en esta semana para la subescala de dolor llegaron a 33,4% para el grupo del PRGF®-Endoret® y el 10% para el grupo de ácido hialurónico. El porcentaje de reducción en la subescala de función física y en el global WOMAC a las 5 semanas también se asociaron únicamente con la modalidad de tratamiento, a favor del PRGF®-Endoret® en ambos casos ($p = 0,043$ y $p = 0,010$, respectivamente).

PRGF®-Endoret®, tratamiento pionero en artrosis de rodilla, presenta mayor eficacia que el tratamiento convencional con ácido hialurónico.





Patología Articular. Condopatías.

Investigación Clínica

Tratamiento conservador de la artrosis de rodilla.

El objetivo de este estudio clínico fue evaluar la eficacia a corto plazo del tratamiento con PRGF®-Endoret® en artrosis de rodilla. Se evaluaron 808 pacientes, de los que finalmente 261 fueron reclutados para el ensayo siguiendo los criterios de inclusión. Los pacientes fueron tratados con tres infiltraciones intra-articulares de PRGF®-Endoret®, con una periodicidad quincenal. Se realizó un seguimiento de los síntomas, tanto previo a la primera infiltración, como después de seis meses. Los pacientes rellenaron los cuestio-

narios VAS, SF-36, WOMAC y Lequesne. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas pre y post tratamiento en varias subescalas, para el dolor, rigidez y la capacidad funcional de la articulación ($p < 0,0001$). No se observaron efectos adversos tras el uso de PRGF®-Endoret®.

Wang-Saegusa A, Cugat R, Ares O, Seijas R, Cuscó X, Garcia-Balletbó M. Infiltration of plasma rich in growth factors for osteoarthritis of the knee short-term effects on function and quality of life. Arch Orthop Trauma Surg. 2011;131:311-317.



Patología Articular. Condropatías.

Investigación Clínica

Ensayo clínico aleatorizado en artrosis de rodilla: PRGF®-Endoret® vs ácido hialurónico.

En este ensayo de máxima evidencia científica se estudió la eficacia y seguridad del PRGF®-Endoret® en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con ácido hialurónico como tratamiento convencional. El tratamiento se realizó en 176 pacientes, 89 fueron tratados con PRGF®-Endoret® y 87 con ácido hialurónico. En ambos la periodicidad de las inyecciones fue la misma; tres infiltraciones con una periodicidad

semanal. Los pacientes fueron evaluados pasados 1, 2 y 6 meses después del tratamiento. La variable principal de medida fue comparar el porcentaje de pacientes que presentaba una disminución del dolor del 50 % a los seis meses con respecto al nivel basal, previo a comenzar ningún tratamiento. Un 38 % de de los pacientes tratados con PRGF®-Endoret® redujo su dolor en más de un 50 %, frente a un 24 % de los tratados con ácido hialurónico.

Sánchez M, Fiz N, Azofra J, Usabiaga J, Aduriz E, García A, Albillos J, Garate R, Aguirre JJ, Padilla S, Orive G, Anitua E. A Randomized Clinical Trial evaluating Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) versus hyaluronic acid in the short-term treatment of symptomatic knee osteoarthritis. Arthroscopy 2012.

Se ha demostrado en ensayo clínico aleatorizado que el PRGF®-Endoret® es seguro y más eficaz que el ácido hialurónico en reducir el dolor asociado a la artrosis de rodilla.

Patología Articular. Condropatías.

Investigación Clínica

Tratamiento de artrosis de rodilla: PRGF®-Endoret® frente a PRP leucoenriquecido.

Los autores de este artículo comparan la eficacia y seguridad de dos tratamientos autólogos en artrosis de rodilla: un producto plaquetario leucoenriquecido no comercial (PRP) frente al PRGF®-Endoret®. Dividen a los pacientes en dos grupos de estudio. En el primero, infiltran a 72 pacientes con PRP y en el segundo otros 72 con PRGF®-Endoret®. En ambos casos se realizan tres infiltraciones con una periodicidad de tres semanas. Las evaluaciones se realizan a los 2, 6 y 12 meses mediante las escalas de IKDC, EQ-VAS y Teg-

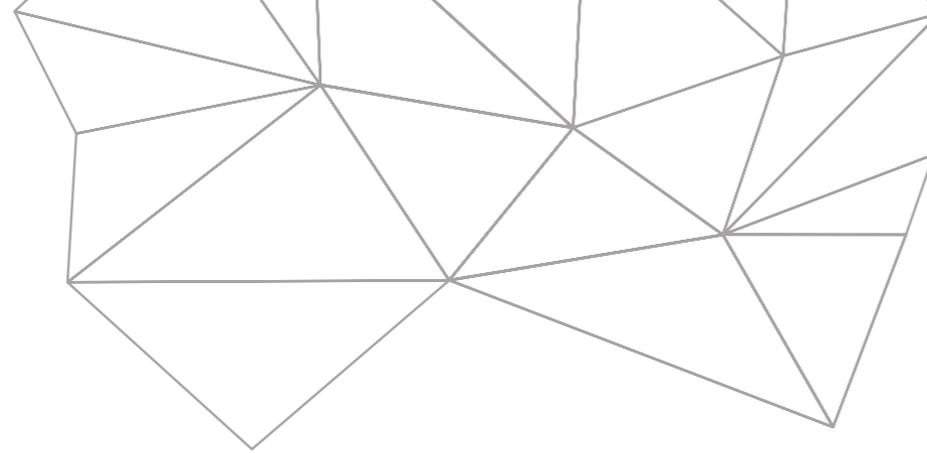
ner. Ambos grupos de tratamiento presentaron mejora (estadísticamente significativa) con respecto al nivel basal, pretratamiento. Los mejores resultados se obtuvieron con los pacientes más jóvenes y con menor grado de condropatía. Si bien ambos tratamientos mejoraron la evolución de la enfermedad, se observaron un número significativamente superior de efectos adversos (mayor dolor y mayor hinchazón) en el grupo de pacientes tratados con el PRP rico en leucocitos.

Filardo G, Kon E, Pereira Ruiz MT, Vaccaro F, Guitaldi R, Di Martino A, Cenacchi A, Fornasari PM, Marcacci M. Platelet-rich plasma intra-articular injections for cartilage degeneration and osteoarthritis: single- versus double-spinning approach. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012.

Recientemente se ha publicado una carta al editor de la revista "Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy" en respuesta al artículo publicado por Filardo y colaboradores. Los autores de la carta reconocen la importancia de realizar estudios comparativos, pero inciden en varios puntos clave que deben aclararse: La importancia de la ausencia de los leucocitos en las infiltraciones intra-articulares para evitar efectos secundarios innecesarios; la correcta preparación del PRGF®-Endoret® (un enriquecimiento adecuado de la fracción 2); la pauta de administración de las inyecciones (infil-

traciones semanales versus cada tres semanas); las diferencias en la liberación de factores de crecimiento y otras moléculas bioactivas en función del tipo de activación (el grupo de Filardo congela el PRP y no lo activa con CaCl₂).

Anitua E, Sanchez M, Prado R, Orive G. The type of platelet-rich plasma may influence the safety of the approach. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012.



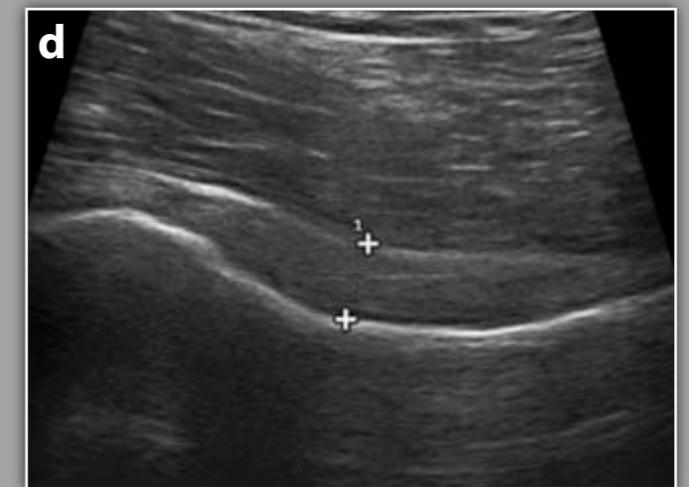
Patología Articular. Condopatías.

Investigación Clínica

Tratamiento conservador de la artrosis severa de cadera.

Se estima que la prevalencia de la artrosis de cadera está entre el 7 y el 25 % en las personas con más de cincuenta y cinco años. Además, es una enfermedad que está aumentando debido a los hábitos de vida sedentarios, la obesidad y el incremento de esperanza de vida. Al igual que en la artrosis de rodilla, no existe un tratamiento eficaz definitivo. Por ello, y después de aplicar PRGF®-Endoret® en patologías de la rodilla, se postula su empleo en el tratamiento de artrosis de cadera. Para ello se realizó un estudio prospectivo en cuarenta pacientes diagnosticados de artrosis

monolateral severa. Cada articulación recibió tres inyecciones de la fracción 2 del PRGF®-Endoret® recién activado, siempre bajo control ecográfico. La pauta de administración fue semanal. Se monitorizaron los resultados a las 6-7 semanas y a los 6 meses. Los resultados fueron positivos, ya que se encontró una reducción del dolor en el 57,5% de los pacientes (subescala WOMAC del dolor). En general, en todas las subescalas analizadas tanto para el dolor, como la funcionalidad (VAS, WOMAC y Harris) se encontraron resultados estadísticamente significativos frente a los niveles basales. Al igual que en el tratamiento de la artrosis de rodilla no se encontraron efectos secundarios destacables.



Infiltraciones de PRGF®-Endoret® guiadas por ultrasonidos. a. El procedimiento se realiza en condiciones estériles. b. La sonda lineal multifrecuencia se alinea con el eje longitudinal de la cabeza del fémur. Se inserta una aguja espinal de calibre 20-22. c. Se inyectan 8 mL de PRGF®-Endoret® recién activado en la base del cuello femoral. d. La adecuada infiltración del PRGF®-Endoret® dentro de la articulación se visualiza en tiempo real.

El tratamiento de la artrosis de cadera con PRGF®-Endoret® disminuye el dolor y conserva la función articular.

Patología Articular. Condromatías.

Investigación Clínica

Tratamiento no quirúrgico de lesiones osteocondrales del talón: PRGF®-Endoret® vs ácido hialurónico.

La lesión osteocondral en el talón es una patología relativamente rara, pero que involucra un daño importante tanto a nivel de cartílago como de hueso subcondral. Únicamente puede evitarse el tratamiento quirúrgico en las lesiones más leves (grado 1 y 2 de Ferkel). El grupo del Dr. Omer Mei-Dan llevó a cabo un estudio comparativo del tratamiento conservador de lesiones osteocondrales del talón con ácido hialurónico (n=17) frente a PRGF®-Endoret® (n=16) en lesiones

de grado 1 a 3. En el primer grupo se realizó una inyección semanal de ácido hialurónico durante tres semanas, mientras que el grupo de PRGF®-Endoret® recibió el mismo número de infiltraciones pero cada dos semanas. El volumen aplicado fue el mismo en ambos casos, 2 mL. Se realizaron tres evaluaciones, 4, 12 y 28 semanas después de la última infiltración, mediante las escala AHFS y visual análoga (VAS) para observar dolor, rigidez y funcionalidad. Los resultados fueron que ambos tratamientos mejoraron, de forma estadísticamente significativa, los síntomas y la funcionalidad de la enfermedad con respecto a la situación basal durante todos los

PRGF®-Endoret® mejora el dolor y la funcionalidad de lesiones osteocondrales del talón. Es un tratamiento más eficaz que el del ácido hialurónico y sus efectos persisten más tiempo.

periodos observados. Además, la eficacia del tratamiento con PRGF®-Endoret® fue mayor que la del ácido hialurónico.

Mei-Dan O, Carmont MR, Laver L, Mann G, Maffulli N, Nyska M. Platelet-Rich Plasma or Hyaluronate in the Management of Osteochondral Lesions of the Talus. Am J Sports Med. 2012.

Regeneración Ósea

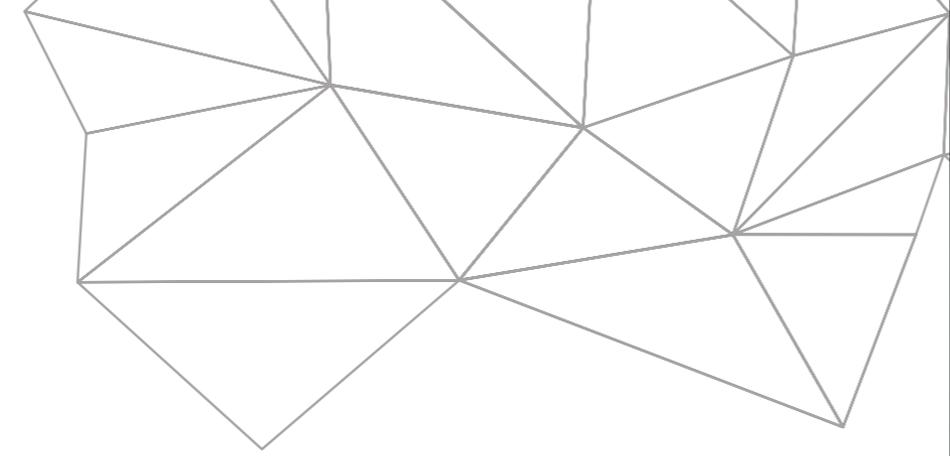
Investigación Preclínica

Regeneración ósea en cirugía cardiovascular.

La esternotomía media es el abordaje quirúrgico más común en la cirugía a corazón abierto. Sin embargo se pueden presentar complicaciones postquirúrgicas en la curación del esternón, tales como dehiscencias e infecciones. No se han descrito claramente las causas exactas de estas complicaciones, pero se cree que pueden ser múltiples. Para intentar maximizar la regeneración y consolidación de la fractura del esternón tras la cirugía cardíaca se postula el empleo de PRGF®-Endoret®. Para probar esta hipótesis, se realizó este tipo de interven-

ción quirúrgica en dos grupos de ovejas. En un grupo de 12 ovejas la lesión fue tratada con coágulos de PRGF®-Endoret®, mientras que en otro grupo, de igual número de ovejas, no se trató y sirvió como control. Nueve semanas después se sacrificaron las ovejas y se tomaron muestras de la zona del hueso del esternón fracturado y se analizó este hueso mediante técnicas histológicas. Los resultados demostraron que en el grupo de ovejas tratadas con PRGF®-Endoret®, el hueso presentaba mayor madurez, con estructuras trabeculares, e incluso con tejido medular hematopoyético. Sin embargo en el grupo control, se observaban áreas más inmaduras, con tejido cartilaginoso.

La utilización de PRGF®-Endoret® acelera la regeneración ósea en el esternón tras cirugía cardiovascular.



Regeneración Ósea

Investigación Clínica

Tratamiento de Pseudoartrosis.

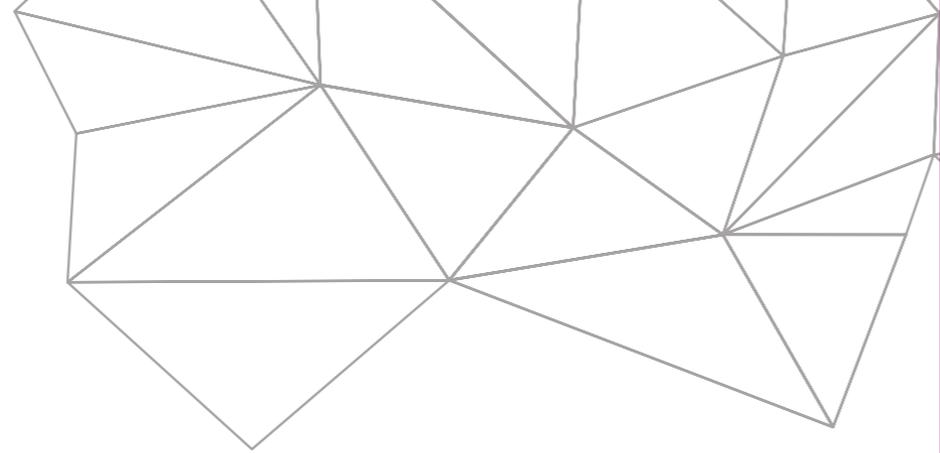
La falta de unión en una fractura se produce cuando hay algún fallo en el proceso biológico normal de cicatrización. Esta situación impide la correcta cicatrización de la lesión, a no ser que se utilice un tratamiento adicional. Se ha visto que la aplicación de injertos mixtos formados por hueso, tanto autólogo como de donante, y PRGF®-Endoret® promueve y acelera la cicatrización ósea.

Este artículo presenta una serie de 15 casos de pseudoartrosis (nonunions) tratados mediante una combinación de cirugía y PRGF®-Endoret®, o bien únicamente mediante inyec-

ciones percutáneas de PRGF®-Endoret®. En el primer caso, en doce pacientes se combinó PRGF®-Endoret® con hueso donante, para realizar un injerto en la zona donante. Este injerto se moldeó con la forma de la zona receptora. En los tejidos blandos se aplicó una membrana de fibrina autóloga, realizada con la fracción 1, para promover su cicatrización. En los tres casos en los que no se realizó cirugía, se infiltró de forma percutánea PRGF®-Endoret® recién activado (entre 6 y 8 mL). Se realizó una serie de tres infiltraciones con una periodicidad semanal. Los resultados demostraron que tras 5-8 meses los pacientes tratados dieron muestras tanto clínicas como radiográficas, de una cicatrización completa.

El grupo del Dr. Gugat, describe un caso de tratamiento no quirúrgico de pseudoartrosis de clavícula, en el que se consigue recuperar la unión sin intervención quirúrgica, únicamente con tres inyecciones percutáneas de PRGF®-Endoret®, con periodicidad quincenal. Estas infiltraciones se realizaron ocho meses después de la lesión, y tres meses después de terminar el tratamiento la paciente no sentía dolor y radiológicamente tenía consolidada la fractura.

Seijas R, Santana-Suarez RY, Garcia-Balletbo M, Cuscó X, Ares O, Cugat R. Delayed union of the clavicle treated with plasma rich in growth factors. Acta Orthop Belg. 2010;76:689-693.



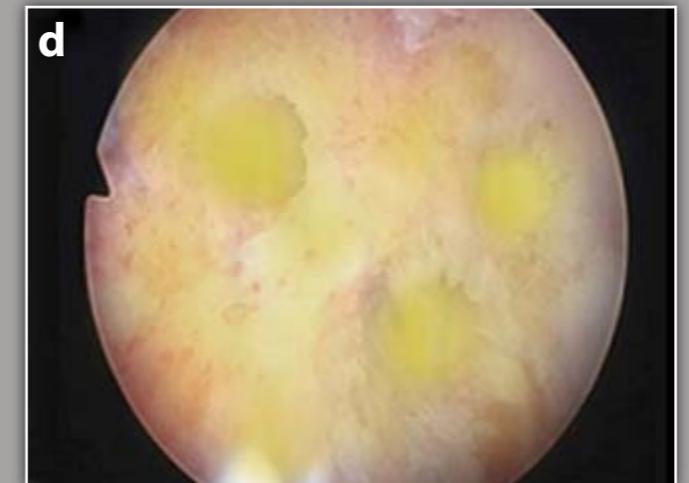
Regeneración Ósea

Investigación Clínica

Tratamiento de necrosis avascular de cadera.

La necrosis avascular, u osteonecrosis, es una patología de etiología compleja, resultado final de varios procesos, por los que el hueso pierde el aporte vascular y muere. La cabeza del fémur es la zona más afectada. La causa más frecuente suele ser un traumatismo. Esta enfermedad suele causar dolor, limitación del movimiento y artrosis. El tratamiento convencional es la cirugía abierta de cadera, pero ésta presenta riesgos, por lo que la búsqueda de una alternativa eficaz no quirúrgica es un reto. En este artículo clínico se describe

un procedimiento artroscópico no invasivo complementado con la utilización de PRGF®-Endoret® en la necrosis avascular de la cabeza del fémur, tanto de grado leve, I y IIA como más severos, IIB y IIC. En los casos más leves se realiza una descompresión del núcleo del fémur y se aplica PRGF®-Endoret®, mientras que en los casos más graves, además de lo anterior se realiza un injerto de hueso autólogo mezclado con PRGF®-Endoret®. En todos los casos se aplicaron membranas de fibrina, realizadas con la fracción 1 del PRGF®-Endoret®, tanto en la ventana cortical abierta en la base de la cabeza del fémur, como en los portales artroscópicos.



Imágenes intra-articulares mostrando a. el diagnóstico del labrum acetabular, b. el pin de Steinman posicionado para la descompresión. c. Se realizan varias descompresiones en la zona necrótica d. Las perforaciones se rellenan con PRGF®-Endoret® activado.

Publicaciones

Área de cirugía oral y maxilofacial e implantología oral

Investigación preclínica

- Anitua EA. Enhancement of osseointegration by generating a dynamic implant surface. *J Oral Implantol.* 2006;32:72-76.
- Anitua E, Orive G, Pla R, Roman P, Serrano V, Andía I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium implant osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res A.* 2009;91:158-165.
- Anitua E, Orive G. Finite element analysis of the influence of the offset placement of an implant-supported prosthesis on bone stress distribution. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009;89:275-281.
- Anitua E, Tapia R, Luzuriaga F, Orive G. Influence of implant length, diameter, and geometry on stress distribution: a finite element analysis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010;30:89-95.
- Birang R, Tavakoli M, Shahabouei M, Torabi A, Dargahi A, Soolari A. Investigation of peri-implant bone healing using autologous plasma rich in growth factors in the canine mandible after 12 weeks: a pilot study. *Open Dent J.* 2011;5:168-173.
- Tejero R, Rossbach P, Keller B, Anitua E, Reviakine I. Implant surfaces activated with plasma rich in growth factors: time of flight secondary ion mass spectrometry and principal component analysis study. 2012.
- Anitua E, Troya M, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors Promotes Gingival Tissue Regeneration by Stimulating Fibroblast Proliferation and Migration and by Blocking TGF- β 1-Induced Myodifferentiation. *J Periodontol.* 2012.
- Anitua E, Tejero R, Zalduendo M, Orive G. Plasma Rich in Growth Factors Promotes Bone Tissue Regeneration by Stimulating Proliferation, Migration and Differentiation of Primary Human Osteoblasts. *J Periodontol.* 2012.

Investigación Clínica

- 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;14:529-535.
- Anitua E, Carda C, Andía I. A novel drilling procedure and subsequent bone autograft preparation: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2007;22:138-145.
- Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Ardanza B, Andía I. 5-year clinical experience with BTI dental implants: risk factors for implant failure. *J Clin Periodontol.* 2008;35:724-732.
- Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andía I. Clinical outcome of immediately loaded dental implants bioactivated with plasma rich in growth factors: a 5-year retrospective study. *J Periodontol.* 2008 ;79:1168-1176.
- Anitua E, Orive G, Aguirre JJ, Andía I. Five-year clinical evaluation of short dental implants placed in posterior areas: a retrospective study. *J Periodontol.* 2008;79:42-48.
- Anitua E, Prado R, Orive G. A lateral approach for sinus elevation using PRGF technology. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2009;11:23-31.
- Del Fabbro M, Boggian C, Taschieri S. Immediate implant placement into fresh extraction sites with chronic periapical pathologic features combined with plasma rich in growth factors: preliminary results of single-cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2476-2484.
- Torres J, Tamimi F, Martinez PP, Alkhraisat MH, Linares R, Hernández G, Torres-Macho J, López-Cabarcos E. Effect of platelet-rich plasma on sinus lifting: a randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2009;36:677-687.
- Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Román P, Pla R, Carrete J, de Petro J, Orive G. A multi-centre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. *Eur J Oral Implantol.* 2009;2:283-292.
- Anitua et al. Treatment of post-extraction defects using a novel clinical protocol: a case – series study. *Italian Oral Surgery.* 2010;3:115-129.

Publicaciones

Área de cirugía oral y maxilofacial e implantología oral

- Mozzati M, Martinasso G, Pol R, Polastri C, Cristiano A, Muzio G, Canuto R. The impact of plasma rich in growth factors on clinical and biological factors involved in healing processes after third molar extraction. *J Biomed Mater Res A*. 2010;95:741-746.
- Torres J, Tamimi F, Alkhraisat MH, Manchón A, Linares R, Prados-Frutos JC, Hernández G, López Cabarcos E. Platelet-rich plasma may prevent titanium-mesh exposure in alveolar ridge augmentation with anorganic bovine bone. *J Clin Periodontol*. 2010;37:943-951.
- Anitua E, Orive G. Short implants in maxillae and mandibles: a retrospective study with 1 to 8 years of follow-up. *J Periodontol*. 2010;81:819-826.
- Anitua E. The Use of Short and Extra-Short BTI Implants In the Daily Clinical Practice. *JACD* 2010;2:19-29.
- Anitua E, Errazquin JM, de Pedro J, Barrio P, Begoña L, Orive G. Clinical evaluation of Tiny® 2.5- and 3.0-mm narrow-diameter implants as definitive implants in different clinical situations: a retrospective cohort study. *Eur J Oral Implantol*. 2010;3:315-22.
- Anitua et al. Atraumatic Implant Explantation, is it Possible? Description of a Novel Technique and a Case Series Study. *JACD*. 2010.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Two-stage split-crest technique with ultrasonic bone surgery for controlled ridge expansion: a novel modified technique. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011;112:708-710.
- Mazzocco F, Nart J, Cheung WS, Griffin TJ. Prospective evaluation of the use of motorized ridge expanders in guided bone regeneration for future implant sites. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2011;31:547-554.
- Taschieri S, Del Fabbro M. Postextraction osteotome sinus floor elevation technique using plasma-rich growth factors. *Implant Dent*. 2011;20:418-424.
- Scoletta M, Arduino PG, Pol R, Arata V, Silvestri S, Chiecchio A, Mozzati M. Initial experience on the outcome of teeth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a cautionary report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69:456-462.
- Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Carossa S. A dental extraction protocol with plasma rich in growth factors (PRGF) in patients on intravenous bisphosphonate therapy: a case-control study. *Joint Bone Spine*. 2011;78:648-649.
- Anitua E, Prado R, Orive G. Bilateral Sinus Elevation Evaluating Plasma Rich in Growth Factors Technology: A Report of Five Cases. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012;14:51-60.
- Taschieri S, Rosano G, Weinstein T, Bortolin M, Del Fabbro M. Treatment of through-and-through bone lesion using autologous growth factors and xenogeneic bone graft: a case report. *Oral Maxillofac Surg*. 2012;16:57-64.
- Rosano G, Taschieri S, Del Fabbro M. Immediate post-extraction implant placement using PRGF technology in maxillary premolar region: a new strategy for soft tissue management. *J Oral Implantol*. 2012.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Clinical Evaluation of Split-Crest Technique with Ultrasonic Bone Surgery for Narrow Ridge Expansion: Status of Soft and Hard Tissues and Implant Success. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Controlled Ridge Expansion Using a Two-Stage Split-Crest Technique With Ultrasonic Bone Surgery. *Implant Dent*. 2012.
- Anitua E, Begoña L, Orive G. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret). 2012.
- Anitua E, Begoña L, Piñas L, Orive, G. Impact of unfavorable crown-to-implant ratio on marginal bone loss and survival rates of short and extra-short implants placed in posterior regions. 2012.
- Anitua E, Begoña L, Piñas L, Orive, G. Short and extra-short implants with a very unfavorable crown-to-implant ratio (≥ 2) in posterior regions. Influence on marginal bone loss and survival rate. 2012.
- Anitua et al. A new approach for atraumatic implant explantation and immediate implant installation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2012.

Publicaciones

Dermatología y regeneración facial

- Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials* 2007;28:4551-4560.
- Anitua E, Sánchez M, Orive G. Potential of endogenous regenerative technology for in situ regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:741-752.

Investigación Preclínica

- Molina-Miñano F, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Vicente-Ortega V. The use of plasma rich in growth factors on wound healing in the skin: experimental study in rabbits. *Int Wound J*. 2009;6:145-148.

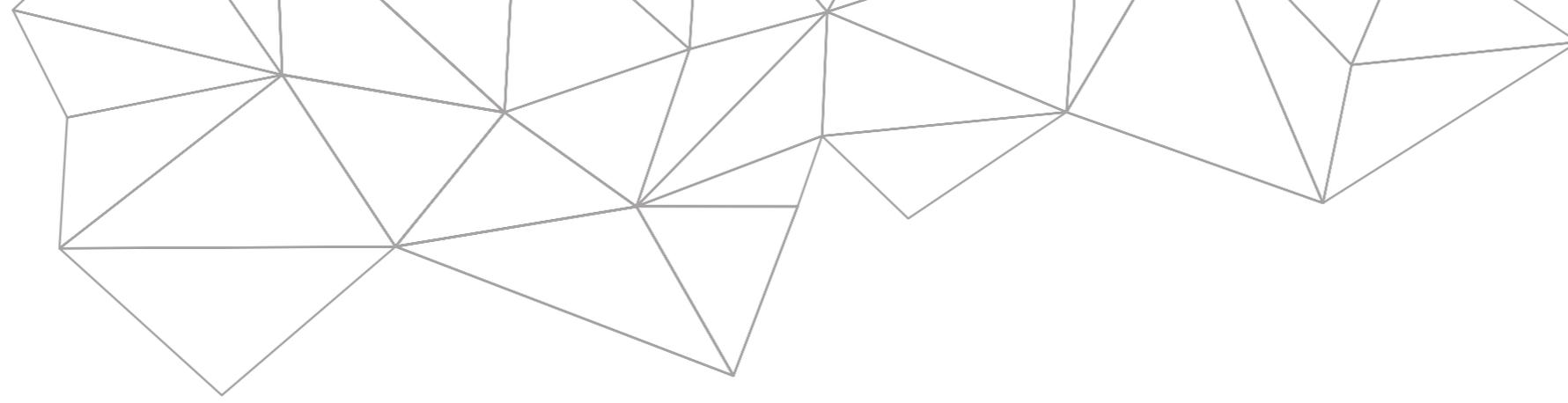
Investigación Clínica

- Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andía I. Effectiveness of autologous pre-

paration rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84:415-421.

- Anitua E, Sánchez M, Sarabia R, Sanz J, Aguirre JJ, Orive G. Eficacia y seguridad del PRGF® (plasma rico en factores de crecimiento) en la regeneración cutánea facial. Ensayo clínico, randomizado y controlado con ácido hialurónico. *Revista de la AECEP*. 2011; Feb:23-33.
- Orcajo B, Muruzabal F, Isasmendi MC, Gutierrez N, Sánchez M, Orive G, Anitua E. The use of plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) in the treatment of a severe mal perforant ulcer in the foot of a person with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93:e65-e67.
- Aguirre JJ et al. Eficacia del PRGF en el tratamiento de las úlceras cutáneas secundarias a insuficiencia venosa: Ensayo clínico aleatorizado controlado con tratamiento convencional. 2012.







BTi Biotechnology Institute
San Antonio, 15 · 5º
01005 Vitoria-Gasteiz
(Álava) · ESPAÑA
Tel: +34 945 140 024
Fax: +34 945 135 203
bti@bticomercial.com

www.bti-biotechnologyinstitute.com

USA

1730 Walton Road
Suite 110
Blue Bell, PA 19422-1802 · USA
Tel: (12) 156 464 067
Fax: (12) 156 464 066
bti@bti-implant.us

UK

870 The Crescent
Colchester Business Park · Colchester
Essex CO49YQ · United Kingdom
Tel: (44) 01206580160
Fax: (44) 01206580161
info@bti-implant.co.uk

ALEMANIA

Mannheimer Str. 17
75179 Pforzheim · Alemania
Tel: (49) 723 14 280 60
Fax: (49) 72314 280 615
info@bti-implant.de

ITALIA

Piazzale Piola, 1
20131 Milan · Italia
Tel: (39) 02 7060 5067
Fax: (39) 02 7063 9876
bti.italia@bti-implant.it

MÉXICO

Ejército Nacional Mexicano 351, 3A
Col. Granada Delegación Miguel Hidalgo
México DF · CP 11520 · México
Tel: (52) 55 52502964
Fax: (52) 55 55319327
bti.mexico@bti-implant.com

PORTUGAL

Praça Mouzinho de Albuquerque, 113, 5º
4100-359 Porto · PORTUGAL
Tel: (351) 22 120 1373
Fax: (351) 22 120 131
bti.portugal@bticomercial.com

INVESTIGACIÓN BTI
BIOTECHNOLOGY INSTITUTE

ESCANEA ESTE CODIGO con tu móvil y accederás a toda la
información de **BTi Biotechnology Institute**.

