

TÉCNICAS NO QUIRÚRGICAS

Eficacia y seguridad del PRGF® (plasma rico en factores de crecimiento) en la regeneración cutánea facial. Ensayo clínico, randomizado y controlado con ácido hialurónico



Eduardo Anitua¹, Mikel Sánchez², Rosa Sarabia², Julian Sanz², José Javier Aguirre¹, Gorka Orive¹

¹ Biotechnology Institute (BTI), Instituto Eduardo Anitua, Vitoria

² Unidad de Cirugía Artroscópica "Mikel Sánchez", Vitoria

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso multifactorial que tiene lugar durante la última etapa del ciclo vital y que se caracteriza por la disminución progresiva de la capacidad funcional en todos los tejidos y órganos del cuerpo, con la consiguiente pérdida de habilidad para ajustarse a estímulos ambientales.

De este modo, dentro del proceso general de senescencia, el envejecimiento de la piel no es un fenómeno aislado, ya que se engloba dentro de un proceso general que incluye el conjunto de los órganos y sistemas. No obstante, al ser la piel el órgano más extenso y visible, el envejecimiento de la piel constituye un importante motivo de preocupación, ya que es un escaparate de la senectud en un tiempo en el que el aspecto externo es determinante en las interacciones sociales.

Se sabe que el envejecimiento cutáneo se produce por degradación celular o de la matriz intercelular, disminución de la vascularización,

disfunción de los anejos cutáneos, atrofia grasa, atrofia o relajación muscular y contracción muscular repetida. En estos fenómenos intervienen de manera fundamental el paso inexorable del tiempo y la genética a través de un conjunto de mecanismos moleculares y celulares propios del envejecimiento. Otros factores concurrentes que intervienen en este proceso serían la exposición al sol, las enfermedades (generales o cutáneas), la situación hormonal, la nutrición, la evolución ponderal, las medicaciones, los hábitos tóxicos y los cuidados cosméticos.

Consecuentemente y según cada individuo, aparecen los signos más evidentes del envejecimiento, como las arrugas, las discromías y la ptosis, y otros menos evidentes, como la textura, el tacto, el tono, el color, el brillo y la luminosidad, que globalmente son determinantes del aspecto final de la piel.

Actualmente, y debido a la presión social,

cada vez es mayor la importancia dada a nuestro aspecto físico, considerándose aceptable e incluso necesario en cada vez más ámbitos, la lucha por mantener un aspecto joven y saludable. Esta creciente conciencia estética hace que haya aumentado el interés por desarrollar nuevos productos que nos ayuden a mejorar la apariencia de nuestra piel.

De todas las opciones existentes en el mercado cabe destacar los tratamientos que buscan estimular la regeneración cutánea mediante la utilización de factores de crecimiento extraídos del propio plasma del paciente. Los factores de crecimiento son proteínas con un efecto reconocido en la formación de tejido nuevo, ya que intervienen en la comunicación intercelular transmitiendo su información al interactuar con los receptores situados en la membrana celular, desencadenando una serie de efectos biológicos claves en la reparación y regeneración de los tejidos como la migración celular dirigida (quimiotaxis), la proliferación y diferenciación de las células y la síntesis de matriz extracelular.

Algunos de los factores de crecimiento que participan activamente en la reparación y regeneración tisular son: PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), TGF-beta-1 y beta-2 (factor de crecimiento transformante beta-1 y beta-2), IGF-I (factor de crecimiento insulínico tipo I), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial A y C), bFGF (factor de crecimiento fibroblástico básico ó FGF-2), EGF (factor de crecimiento epidérmico) y HGF (factor de crecimiento hepatocítico) entre otros.

Las plaquetas constituyen un importante reservorio de estos factores de crecimiento, ya que almacenan en sus gránulos alfa un gran conjunto de factores de crecimiento implicados en el proceso de cicatrización de las heridas y en la regeneración tisular^{1,2}.

Con el fin de obtener de forma fácil y predecible un plasma autólogo rico en plaquetas, en los últimos años se han ido introduciendo en el mercado distintos sistemas de obtención y preparación de concentrados plaquetarios, variando tanto los protocolos de obtención como la concentración de proteínas obtenidas de los mismos.

La tecnología del Plasma Rico en Factores de Cre-

cimiento (PRGF®) también conocida como Endoret™, es una mezcla de proteínas autólogas, preparadas a partir de un determinado volumen de plasma rico en plaquetas, siendo la única técnica descrita hasta el momento que prepara un plasma enriquecido en plaquetas cien por cien autólogo que no contiene leucocitos³⁻⁶. Se prepara mediante una sola etapa de centrifugación, separando el plasma en tres fracciones con concentraciones crecientes de plaquetas y factores de crecimiento. La fracción superior contiene un número de plaquetas similar a la sangre periférica y se utiliza para la preparación de una fibrina autóloga y estable, mientras que las fracciones inferiores son más ricas en factores de crecimiento plaquetarios y se utilizan en su forma líquida, con el ánimo de acelerar la regeneración tisular.

Además de estos factores de crecimiento la preparación de PRGF, contiene fibrinógeno que se transforma en un coágulo de fibrina, tras la adición, al plasma, de cloruro de calcio. Esta malla de fibrina, además de aportar volumen, facilita la adhesión celular y la proliferación y no produce inflamación, facilitando además la angiogénesis en su interior así como la deposición de matriz extracelular. En los últimos años, ha quedado demostrada la seguridad y eficacia del PRGF en la regeneración tisular⁷⁻¹¹.

En el presente estudio clínico randomizado, se evaluó la eficacia y seguridad de esta tecnología, en la regeneración cutánea de la piel envejecida.

PACIENTES Y MÉTODO

Con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del PRGF en la regeneración cutánea de la piel envejecida, se diseñó un estudio clínico, comparativo, aleatorizado, controlado con Restylane® (ácido hialurónico estabilizado no animal, Nasha) y enmascarado para evaluadores del efecto, en el que se incluyeron un total de 100 pacientes (98 mujeres y 2 hombres), con edades comprendidas entre los 31 y los 65 años, con signos externos evidentes de envejecimiento cutáneo.

El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las normativas nacionales (RD 223/2004) e internacionales (Normas ICH) aplicables sobre ensayos clínicos, habiéndose respetado los principios de la Declara-

ción de Helsinki y sus posteriores modificaciones recogidas en el protocolo del ensayo y una vez obtenida la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de Santiago, en su reunión del día 26 de diciembre de 2006, tras responder a las cuestiones planteadas en su reunión del 18 de diciembre de 2006.

Todos los pacientes fueron reclutados en las consultas de estética de USP clínica la Esperanza de Victoria-Gasteiz (España) entre los meses de febrero y abril de 2007 y otorgaron por escrito su consen-

timiento para participar en el estudio tras ser informados verbalmente y por escrito de las características del mismo, de la responsabilidad que implicaba su participación, así como de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento en que lo desearan.

Una vez obtenido el consentimiento informado, se llevó a cabo para cada paciente una valoración inicial orientada a valorar el grado de cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión que se especifican en la tabla 1.

Criterios de inclusión
• Presencia de arrugas faciales visibles. • Posibilidad para observación durante el periodo de tratamiento.
Criterios de exclusión
• Estar siendo sometidos de forma simultánea a otros tratamiento estéticos en cara. • Tener implantes faciales permanentes. • Antecedentes de alergias conocidas. • Inflamación activa o infecciones en la zona de la intervención. • Infecciones sistémicas. • Antecedentes de queloides y cicatrización hipertrófica. • Lesiones cutáneas cancerosas o precancerosas. • Alteraciones hematológicas. • Estar siendo sometido a tratamientos inmunosupresores y/o anticoagulantes. • Antecedentes de conectivopatía grave (lupus, esclerodermia, dermatomiositis). • Estar embarazada en período de lactancia o tener expectativas de quedar embarazada durante el período experimental. • En general, cualquier incapacidad para participar en el estudio.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión.

A cada sujeto que cumplía con todos los requisitos necesarios para poder ser incluido en el estudio se le asignó un número de paciente. Cada número de paciente se correspondía con un tratamiento atendiendo al listado de aleatorización, que se incluyó dentro de un sobre cerrado únicamente identificado por el número de paciente.

El día de la visita de tratamiento y de forma previa a su aplicación se procedía a abrir el sobre, identificando el tratamiento que se iba a aplicar inmediatamente a ese paciente: PRGF o Nasha.

En todo este proceso se utilizó el kit proporcionado por BTI Biotechnology Institute, S.L., específicamente homologado para su aplicación en rejuvenecimiento facial, que incluye centrífuga, tubos de extracción de 9 mL, tubos de fraccionamiento de 10 mL estériles, puntas de pipeta estériles y set de extracción consistente en palomilla y soporte de tubo (figura 1).

Para la obtención del PRGF, se procedió a extraer a cada paciente mediante venopunción, 6 tubos de 9 mL de sangre periférica, siendo pos-

teriormente centrifugada a temperatura ambiente a 580 g durante 8 minutos. El plasma obtenido se separó en fracciones mediante pipeteado muy meticuloso para no crear turbulencias en las fracciones obtenidas. Una vez logradas las fracciones, se añadieron 50 microlitros de cloruro cálcico al 10% por cada ml de cada fracción que se pretendía activar. Tras ser activadas, las dos fracciones más ricas en factores de crecimiento (fracciones 2 y 3 respectivamente)



Fig. 1. La Tecnología PRGF® se aplicó, utilizando el kit proporcionado por BTI Biotechnology Institute SL. que incluye centrifuga PRGF system®, tubos de extracción de 9 ml, tubos de fraccionamiento de 10 ml PRGF system®, puntas de pipeta y set de extracción consistente en palomilla y soporte de tubo.

se inyectaban intradérmicamente en la zona a tratar. La figura 2 recoge una ilustración donde pueden verse las fracciones que se obtuvieron e infiltraron de cada tubo de 9 ml.

Como tratamiento control se optó por un infiltrado intradérmico de una dosis de 1 ml de Restylane Vital (ácido hialurónico estabilizado de procedencia no animal 20mg/ml disuelto en solución salina (pH 7,0).

La inyección de ambos tratamientos se realizó mediante la combinación de dos técnicas: la técnica cross link (en inyección lineal retrógrada haciendo malla de trazado) y la técnica de micropunciones.

En todos los casos se realizaron tres visitas de aplicación de tratamiento con una periodicidad acorde al protocolo de aplicación sugerido por el fabricante para cada

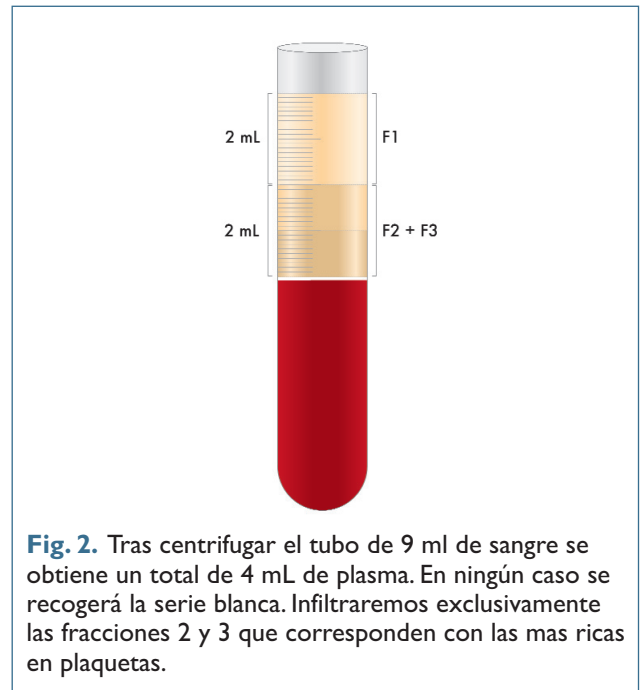


Fig. 2. Tras centrifugar el tubo de 9 ml de sangre se obtiene un total de 4 mL de plasma. En ningún caso se recogerá la serie blanca. Infiltraremos exclusivamente las fracciones 2 y 3 que corresponden con las mas ricas en plaquetas.

uno de los tratamientos (bisemanal para la aplicación de PRGF, mensual para la aplicación de NASHA).

El protocolo de aplicación se adaptó específicamente a las características de cada paciente, atendiendo al grado de envejecimiento y las peculiaridades de su piel y se llevó a cabo en todos los casos en condiciones de temperatura y humedad controladas.

En todas las visitas de tratamiento, además de las variables de eficacia se registró en el cuaderno de recogida de datos la información relativa a las posibles complicaciones así como a los acontecimientos adversos acontecidos durante la intervención. Las complicaciones postoperatorias fueron recogidas por los pacientes en su domicilio y registradas en un formulario autocumplimentado.

Se llevaron a cabo dos visitas de seguimiento transcurridos 3 y 6 meses desde la aplicación inicial de ambos tratamientos. En estas visitas se procedió a valorar las variables de eficacia y seguridad, registrándolas en el cuaderno de recogida de datos.

La eficacia de los tratamientos fue determinada por personal técnico convenientemente entrenado en condiciones controladas de temperatura ($21.3^{\circ}\text{C} \pm 1.0^{\circ}\text{C}$) y humedad relativa ($40.7\% \pm 5.2\%$).

Para la valoración de la variable principal de efi-

cacia: grado de hidratación de la piel, se utilizó una sonda corneometer Model 820 (Courage + Khazaka Electronics GmbH, Cologne, Germany).

Para la determinación de las variables secundarias concentración grasa cutánea y pH cutáneo se utilizaron respectivamente las corneometer Model 820, sebometer y skin pH-met PH 900PC (Courage + Khazaka Electronics GmbH, Cologne, Germany).

Asimismo se evaluaron el grado de severidad de la arruga y la satisfacción del paciente. El estudio de la severidad de las arrugas se llevó a cabo mediante el análisis fotográfico de la expresión facial de los pacientes por dos evaluadores independientes no relacionados con la aplicación de los tratamientos, que aplicaron el facial wrinkling score. El índice de satisfacción se midió mediante la aplicación de una escala likert de 5 categorías.

La seguridad de los tratamientos fue estudiada mediante el registro y posterior análisis de las siguientes variables de seguridad: aparición de reacciones alérgicas, inflamatorias (eritema, dolor, edema,) infecciones herpéticas, hematomas, induraciones o nódulos, alteraciones de la pigmentación, necrosis, abscesos o granulomas.

El tamaño muestral fue calculado a partir de datos previos de eficacia del tratamiento control, para obtener una diferencia del 25% entre ambos tratamientos, asumiendo un error alfa del 5% y una potencia del 80%, resultando un total de 100 pacientes (50 por grupo de tratamiento).

Atendiendo al plan estadístico incluido en el protocolo, se ejecutó un análisis descriptivo de la muestra atendiendo a las variables demográficas (edad, sexo) y clínicas de los pacientes: (antecedentes, fototipo). Para las variables cuantitativas se determinaron la media, DE y rango, para las cualitativas se llevó a cabo un análisis de frecuencias.

Con el propósito de controlar el efecto de los posibles factores de confusión y variables modificadoras de efecto, se llevó a cabo un ajuste de las variables de eficacia cuantitativas continuas mediante la aplicación de un análisis de la covarianza (método lineal general) en el que se incluyeron como variables dependientes las variables de eficacia corneometría, sebometría y la

pHmetría y como factores independientes el tratamiento y el fototipo, ajustando el modelo por las co-variables edad y número de cigarrillos fumados.

La comparación de las variables ajustadas de eficacia entre ambos grupos de tratamiento se realizó mediante la determinación de sus intervalos de confianza para el 95%.

El análisis comparativo de los valores obtenidos en cada grupo de tratamiento para las variables de eficacia ordinales (índice de arrugas y satisfacción del paciente), se llevó a cabo mediante la realización de pruebas no paramétricas, (Mann Whitney y Friedman).

Respecto a las variables de seguridad, se procedió a describir cada uno de los acontecimientos adversos, realizándose un análisis de frecuencias de las variables de seguridad por grupo de tratamiento, y una posterior comparación de las mismas mediante la prueba de ji cuadrado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 100 pacientes; 98 mujeres y 2 hombres, con edades comprendidas entre los 31 y los 65 años (media 47 años; DE 7). Treinta y cinco pacientes presentaban un fototipo cutáneo I-II, 43 pacientes presentaban fototipo III y 22 sujetos presentaban un fototipo IV. Desde el punto de vista de la profundidad inicial de las arrugas faciales atendiendo al índice de las arrugas (Wrinkling score) se pudo observar que 49 pacientes presentaban arrugas basales grado 2, 43 sujetos presentaban arrugas grado 3 y en 8 pacientes la profundidad de las arrugas llegaba a los grados 4-5. Las diferencias detectadas entre los grupos de tratamiento para estas variables no alcanzaron en ningún caso la significación estadística.

La totalidad de los pacientes incluidos en el estudio realizaron las visitas de tratamiento, aunque únicamente se completó el seguimiento en 92 pacientes, habiendo abandonado el estudio por diferentes motivos ajenos al propio estudio 5 sujetos asignados al grupo control y 3 incluidos en el grupo experimental.

El análisis principal de eficacia se basó en el estudio de los cambios registrados en la humectación

de la piel, valorándose los datos de corneometría obtenidos tras realizar un ajuste por las posibles variables modificadoras del efecto fototipo, edad, y número de cigarrillos fumados mediante un análisis factorial de la varianza de medidas repetidas.

Como se puede apreciar en la figura 3, el porcentaje de aumento de la corneometría obtenido en el grupo tratado con PRGF, es significativamente superior al obtenido en el grupo control para ambas visitas de seguimiento, llamando la atención que transcurridos 6 meses desde la primera visita de tratamiento, la humectación de la piel en el grupo experimental es todavía un 11% (IC95% 8%-14%) frente al 3% (IC95% 2%-5%) de mejora, registrado en el grupo tratado mediante ácido hialurónico.

Los valores de pH obtenidos en las diferentes visitas de seguimiento son resumidos en la figura 4. Cabe destacar que los resultados registrados en ambas visitas de seguimiento en los sujetos tratados con PRGF son significativamente inferiores a los registrados en la visita basal mientras que en el grupo tratado mediante ácido hialurónico, a los seis meses de aplicar el tratamiento se registran valores de pH superiores a los medidos de forma previa a la aplicación del tratamiento.

En la figura 5 se muestran los resultados obtenidos en el análisis de sebometría, llamando la atención el descenso significativo en la capa grasa de la piel tres meses después de la aplicación del trata-

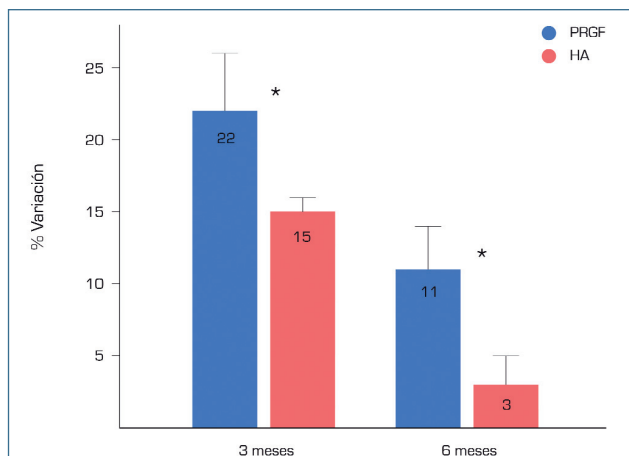


Fig. 3. Porcentaje de evolución de la cornometría respecto a la visita basal para ambos grupos de tratamiento. * $p < 0.05$.

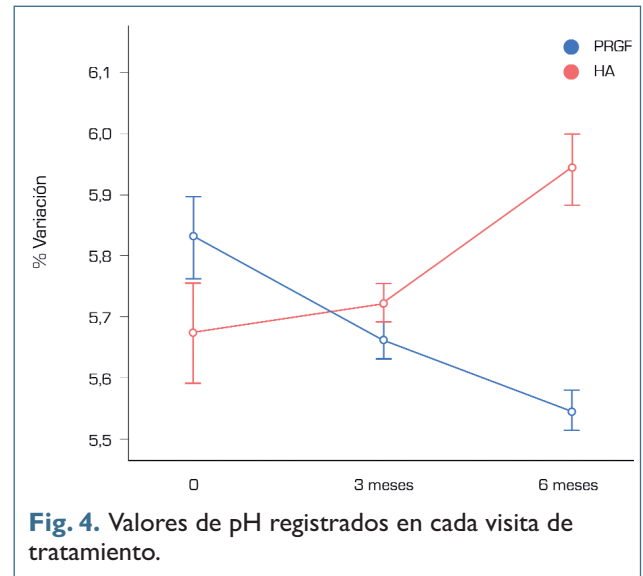


Fig. 4. Valores de pH registrados en cada visita de tratamiento.

miento, aunque a los seis meses, los valores de sebometría ascienden hasta valores superiores a los registrados en la visita basal.

A la hora de valorar la evolución de la profundidad de las arrugas atendiendo a la escala "Wrinkling score", observamos una mejoría significativa en ambos grupos de tratamiento tanto en la primera como en la segunda visita de seguimiento ($p < 0.001$) (tabla 2).

El índice de satisfacción referido por los pacientes incluidos en el estudio fue significativamente superior en aquellos pacientes tratados con PRGF respecto a los tratados con ácido hialurónico en la primera ($p = 0.048$) y segunda visitas de seguimiento ($p = 0.026$) (figura 6).

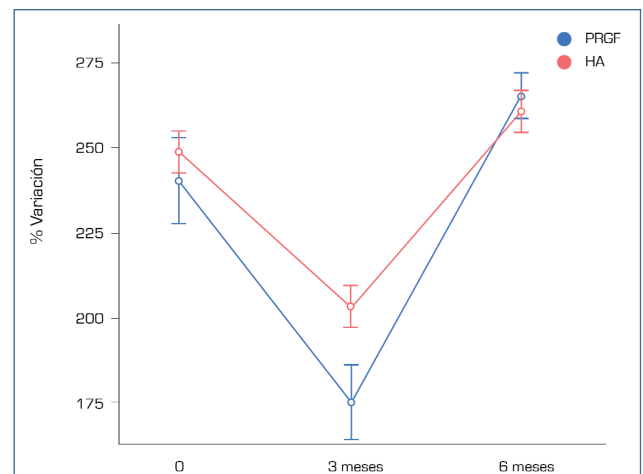


Fig. 5. Valores de sebometría para ambos grupos de tratamiento.

Tratamiento		Basal	3 meses	6 meses	Sig (friedman)
Hialurónico	Mediana	3	2	2	p<0,001
	Mínimo	2	1	1	
	Máximo	4	3	3	
PRGF	Mediana	3	2	2	p<0,001
	Mínimo	2	1	1	
	Máximo	3	3	3	
Sig (Mann Whitney)		NS	NS	NS	

Tabla 2. Severidad de las arrugas para ambos grupos de tratamiento.

Durante el transcurso del ensayo clínico, se registraron un total de 188 acontecimientos adversos en 94 pacientes (45 del grupo control y 49 del grupo tratado con PRGF). De estos acontecimientos adversos, 86 se produjeron en pacientes del grupo experimental y 102 en pacientes del grupo control.

La totalidad de los acontecimientos adversos declarados estuvieron posiblemente relacionados con la aplicación de los tratamientos, fueron etiquetados como leves o moderados, y se autolimitaron en un plazo máximo de 48 horas sin instauración de tratamiento salvo un único paciente (paciente 22) que refirió haber empleado árnica para el tratamiento de los hematomas.

En el análisis comparativo respecto a los acontecimientos adversos acaecidos en cada grupo de tratamiento, se observó que la frecuencia de pacientes con hinchazón facial, aparecidos en el grupo tratado con plasma fue significativamente mayor que la registrada en el grupo tratado con ácido hialurónico ($p<0,001$).

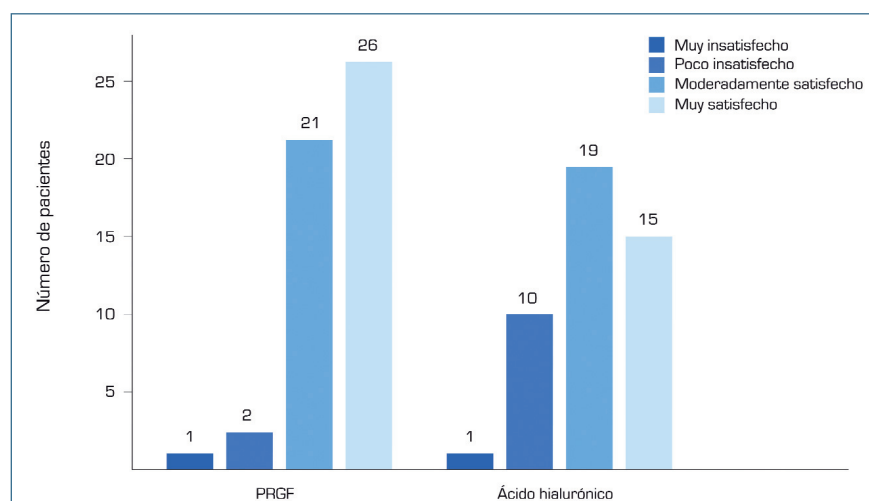


Fig. 6. Índice de satisfacción de los pacientes.

Sin embargo se evidenció que la sensación de hormigueos fue significativamente mayor ($p=0,015$) en el grupo tratado con ácido hialurónico.

Por último, se muestra la evolución de una paciente antes y después de recibir el tratamiento con PRGF. (figura 7).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El envejecimiento facial se va produciendo de forma continua con el paso de los años. A partir de la tercera década de la vida, el proceso de degradación de los diferentes tejidos blandos que configuran nuestro rostro provoca pérdidas volumétricas, lo que, añadido a los cambios en la estructura ósea propios de la vejez, deriva en cambios en la estructura de la cara, facilitando la aparición de concavidades en la mejilla, surcos nasolabiales, resalte malar, arrugas, ptosis, o discromías, así como alteraciones, menos evidentes, en la textura cutánea y en el brillo o luminosidad faciales. En la aparición de estos fenómenos intervienen factores tanto intrínsecos (edad, enfermedades sistémicas y/o cutáneas, situación hormonal), como extrínsecos o ambientales (exposición prolongada al sol, hábitos tóxicos y calidad de los productos cosméticos).

Recientes investigaciones han demostrado que a partir de los 30 años comienzan a aparecer pérdidas de volumen facial de hasta 4-5 ml/año¹², lo que ha hecho que en los últimos años se haya incrementado el uso de procedimientos dirigidos a la restauración del volumen, (sobre todo materiales de relleno inyectables) con buenos resultados estéticos sobre todo en pacientes jóvenes y de mediana edad¹³.

Aunque en la literatura existen múltiples artículos que muestran la eficacia de las distintas técnicas de relleno, son pocos los ensayos clínicos realizados para valorar la eficacia y seguridad de estos tratamientos y, prácticamente, todos se centran en su eficacia como relleno de arrugas y pliegues.



Fig. 7. Evolución de una paciente en el ensayo clínico antes y después del primer tratamiento con PRGF

En los últimos 5 años, varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con colágeno¹⁴⁻¹⁷ muestran la eficacia y seguridad del ácido hialurónico en el tratamiento de pliegues nasogenianos.

Moers-Carpi presentó en 2008 los resultados de un ensayo clínico en el que se analizó, mediante un diseño a cara partida, la eficacia y seguridad de las inyecciones de hidroxiapatita versus ácido hialurónico en el relleno de pliegues nasolabiales¹⁸. En el

estudio se evaluó la profundidad de los pliegues nasogenianos en 60 pacientes a los 6, 9 y 12 meses de haber iniciado el tratamiento, demostrándose la eficacia y seguridad de las inyecciones de hidroxiapatita en el tratamiento de relleno de arrugas.

Al valorar la eficacia de estos tratamientos en la regeneración cutánea desde un punto de vista biológico únicamente hemos encontrado un estudio prospectivo no controlado publicado por Di Pietro y colaboradores¹⁹ en 2007. En este estudio se reclu-

taron 22 pacientes de ambos sexos, con el objetivo de valorar la eficacia de una pauta de inyección intradérmica de ácido hialurónico. Se valoró la evolución de los pliegues nasogenianos transcurridos 30, 90 y 180 días. Un mes después del tratamiento, un 76% de los pacientes mostraron valores inferiores de severidad de la arruga, porcentaje que se mantuvo transcurridos 3 meses desde la aplicación del tratamiento. Los autores concluyeron que el efecto más notable encontrado fue el derivado del rejuvenecimiento facial (aumento de la elasticidad y la turgencia de la piel), aunque la evaluación de dichas variables se basó en criterios subjetivos.

En los últimos años es creciente la evidencia que sugiere que los procesos de envejecimiento, independientemente del origen (endógeno o exógeno) siguen vías bioquímicas y moleculares convergentes. Los recientes avances en la comprensión de estas vías pueden proporcionar nuevas pautas para el desarrollo de terapias antienvjecimiento²⁰.

Los factores de crecimiento (entre los cuales se incluyen PDGF, TGF-beta, IGF-I, HGF, VEGF, EGF y bFGF), son proteínas que intervienen en la comunicación intercelular, actuando coordinadamente en las células diana a través de receptores específicos situados en la membrana celular, pudiendo activar o no la mitosis, modificar la angiogénesis, la síntesis de matriz extracelular y la remodelación del tejido, procesos todos ellos implicados en la regeneración del tejido lesionado.

A lo largo de los últimos años, diferentes estudios realizados con productos basados en factores de crecimiento demuestran que su aplicación tópica puede proporcionar efectos beneficiosos en la reducción de los signos de envejecimiento en la piel^{21,22}.

La tecnología PRGF, es una técnica basada en la utilización de factores de crecimiento autólogos tales como PDGF, TGF-B, EGF, VEGF, IGF-I, bFGF y HGF que son lentamente liberados a partir de una matriz de fibrina rica en plaquetas, obtenidas del plasma del propio paciente. Estas proteínas fomentan la regeneración de los tejidos diana sobre los que actúan.

Son múltiples los estudios realizados hasta la fecha demostrando la eficacia y seguridad de esta tecnología en diferentes aplicaciones⁷⁻¹¹, incidiendo

en el tratamiento específico de diferentes patologías cutáneas²³.

La idea de utilizar PRGF para el rejuvenecimiento facial es el resultado de una amplia gama de observaciones básicas y clínicas sobre el efecto beneficioso del mismo, tras su aplicación en otros tejidos. De hecho, cuando se aplicó en el tratamiento de úlceras cutáneas crónicas, el PRGF contribuyó a acelerar la cicatrización de heridas, evidenciándose una menor inflamación y reduciendo el tejido cicatricial de la cicatriz²³. La capacidad del PRGF para activar la regeneración de los tejidos, puede contrarrestar los cambios degenerativos en la piel a partir de la tercera década de la vida, mejorando el tono y la elasticidad cutáneas.

El presente estudio recoge los resultados del primer ensayo clínico aleatorizado y controlado con ácido hialurónico registrado en Europa para demostrar la eficacia y seguridad del PRGF® en el tratamiento del envejecimiento cutáneo.

La elección del tratamiento control se ha realizado de acuerdo a las indicaciones del mismo, y se ha escogido un producto específico NASHA conocido como Restylane Vital con indicaciones de uso autorizadas similares a las del PRGF.

La aplicación de ambos tratamientos se realizó siempre respetando los listados de aleatorización, por los mismos facultativos y aplicando las mismas técnicas de inyección. La preparación del plasma se efectuó siempre por personal técnico cualificado, previamente asesorado, formado y entrenado por el equipo encargado del desarrollo del sistema.

En medicina estética y dermatología, el grado de hidratación de la piel, (del estrato córneo en particular), está directamente relacionado con el grado de salud cutánea. Las variables de eficacia analizadas (grado de hidratación y evolución de las arrugas faciales) fueron escogidas con el fin de determinar la evolución de la piel respecto a los criterios establecidos en la práctica en cuanto al grado de salud de la piel. La hidratación se comprobó mediante un procedimiento automatizado no invasivo conocido como corneometría que determina el nivel de humedad en las capas superficiales de la epidermis a través de mediciones de la capacitancia eléctrica.

Este método está validado y constituye un estándar en la valoración de la hidratación cutánea²⁴.

Debido a la gran variabilidad entre sujetos existente respecto a los niveles de hidratación de la capa córnea, se ha procedido a medir la evolución de los valores de corneometría en cada una de las visitas de seguimiento respecto a la situación basal²⁵. También se han empleado como variables secundarias de eficacia la evolución del pH cutáneo, de la capa grasa superficial y de las arrugas faciales. Con el objetivo de minimizar la variabilidad intersujetos, antes de comparar las diferentes variables de eficacia se optó por ajustar estas variables atendiendo a los posibles factores modificadores del efecto de los tratamientos como fueron el fototipo, la edad y el abuso tabáquico.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran porcentajes de incremento de la hidratación basal en aquellos pacientes tratados con PRGF, a los tres y a los seis meses de la aplicación del tratamiento, 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, cuyos valores se solapan con los obtenidos en el grupo tratado mediante ácido hialurónico en la primera visita de seguimiento.

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.

Asimismo, se comprueba la eficacia de ambos tratamientos en cuanto a la desaparición de las arrugas existentes en el rostro tanto al mes como a los tres meses de haber recibido el tratamiento, alcanzando el grupo tratado con plasma, valores parejos al grupo tratado mediante la aplicación de ácido hialurónico.

Por último señalar que si bien ambos productos alcanzaron niveles de satisfacción elevados en ambas visitas de seguimiento, los pacientes tratados con plasma rico, refirieron estar globalmente más satisfechos que aquellos asignados al tratamiento control. Esta superioridad se manifiesta desde el primer mes tras la aplicación del tratamiento.

Desde el punto de vista de la seguridad, cabe comentar que ambos tratamientos fueron seguros, habiéndose etiquetado todos los acontecimientos adversos registrados como leves-moderados, y como secundarios a la técnica de aplicación de los tratamientos y no a los productos objeto del estudio. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los eventos adversos acontecidos en cada grupo de tratamiento salvo en lo referente a la tumefacción facial postratamiento, que si bien fue leve, resultó ser significativamente superior en el grupo tratado con PRGF, dato lógico, si se tiene en cuenta la diferencia existente entre los volúmenes infiltrados en cada caso (12 mL en el grupo plasma frente a 1 mL en el grupo control).

BIBLIOGRAFÍA

1. Anitua E, Andía I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost* 2004;91:4-15.
2. Nurden AT, Nurden P, Sánchez M, Andía I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Frontiers Biosci* 2008;13:3532-3548.
3. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14:529-535.
4. 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;5:227-234.
5. 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.
6. Anitua E, Sánchez M, Orive G, Andía I. Delivering growth factors for therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:37-41.
7. Sánchez M, Azofra J, Aizpurúa B, Elorriaga R, Anitua E, Andía I. Use of autologous plasma rich in growth factors in Arthroscopic surgery. *Cuadernos de Artroscopia* 2003;10:12-19.
8. Anitua E, Orive G, Plá R, Román P, Serrano V, Andía I. The effects of PRGF on bone regeneration and on titanium osseointegration in goats: a histologic and histomorphometric study. *J Biomed Mater Res A* 2009; 91(1):158-65.
9. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, Andía I, Padilla S, Mujika I. Comparison of surgically repaired achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med* 2007;35:245-251.
10. 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 Periodontology* 2008;35:724-732.
11. Anitua E, Orive G. Treatment of post-extraction defects using a novel clinical protocol: a case-series study. *Italian Oral Surgery* 2010 (In Press)
12. Donofrio L, Weinkle S. The third dimension in facial rejuvenation: a review. *J Cosmet Dermatol*. 2006;5(4):277-83.
13. Fagien S, Klein AW. A brief overview and history of temporary fillers: evolution, advantages, and limitations. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(6 Suppl):8S-16S.
14. Narins R, Brandt F, Leyden J, Lorenc P, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of restylane versus zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatologic surgery* 2003; 29(6):588-595.
15. Lindqvist C, Tvten S, Bondevik BJ, Fagrell D. A randomized, evaluator-blind multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Perlane vs Zyplast in the correction of Nasolabial Folds. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2005; 115(1):282-289.
16. Lupo MP, Smith SR, Thomas JA, Murphy DK, Beddingfield FC. Effectiveness of Juvederm Ultra Plus Dermal Filler in the Treatment of Severe Nasolabial Folds. *Plast. Reconstr. Surg* 2008;121:289.
17. Narins RS, Brandt FS, Lorenc ZP, Maas CS, Monheit GD, Smith SR, McIntyre S. A randomized, multicenter study of the safety and efficacy of Dermicol-P35 and non-animal-stabilized hyaluronic acid gel for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg*. 2007;33 Suppl 2:S213-21.
18. Moers-Carpi M, Tufet J, Opi J. Calcium Hydroxylapatite versus Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid for the Correction of Nasolabial Folds: A 12-Month, Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled, Split-Face Trial. *Dermatologic Surgery* 2008;34(2):210-215.
19. Di Pietro A. Facial wrinkles correction and skin rejuvenation (biostimulation) by auto-cross-linked hyaluronic acid. *J Plastic Dermatology* 2007;3:2.
20. Mehta RC, Fitzpatrick RE. Endogenous growth factors as Cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy* 2007;20:350-359.
21. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *Journal of Cosmetic & Laser Therapy* 2003;5(1):25-34.
22. Ehrlich M, Rao J, Pabby A, Goldman MP. Improvement in the appearance of wrinkles with topical transforming growth factor b1 and l-ascorbic acid. *Dermatol Surg* 2006;32:618-625.
23. Anitua E, Aguirre JJ, Algorta J, Ayerdi E, Cabezas AI, Orive G, Andía I. Effectiveness of Autologous Preparation Rich in Growth Factors for the Treatment of Chronic Cutaneous Ulcers. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2008;84(2):415-
24. Esposito E, Dreschler M, Mariani P, Sivieri E, Bozzini R, Montesi L, Menegatti E, Cortesi R. Nabnosystems for skin hydration: a comparative study. *Int J Cosmetic Sci* 2007;29:39-47
25. Girard P, Beraud A, Sirvent A. Study of three complementary techniques for measuring cutaneous hydration in vivo in human subjects: NMR spectroscopy, transient thermal transfer and corneometry-application to xerotic skin and cosmetics. *Skin Res Technol* 2000;6:205-213.

Eduardo Anitua.

Biotechnology Institute. Instituto Eduardo Anitua;
c/ Jose Maria Cajigal 19 10005 Vitoria (Spain)
Teléfono: +34 945160652 ; Fax: +34 945155095
E-mail: eduardoanitua@eduardoanitua.com