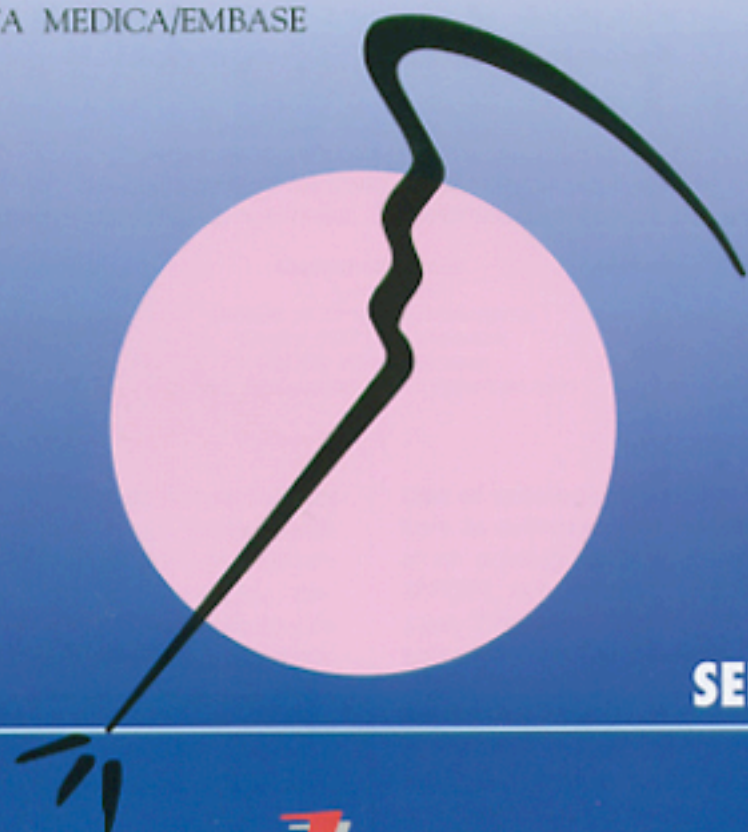




VOL. 10 • FASC. 1 • NÚM. 19 • ABRIL 2003

REVISTA INCLUIDA EN
EXCERPTA MEDICA/EMBASE



SEPARATA

c u a *d* e r n o s
ARTROSCOPIA

REVISTA DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ARTROSCOPIA (A.E.A.)

ACCION  MEDICA

Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica

MIKEL SANCHEZ¹, JUAN AZOFRA¹, B. AIZPURUA¹, R. ELORRIAGA¹,
EDUARDO ANITUA², ISABEL ANDIA³

¹Unidad de Cirugía Artroscópica, Clínica USP La Esperanza, Vitoria-Gasteiz

²Biotechnology Institute, BTI, Vitoria-Gasteiz

³Dpto. Investigación Neuroquímica. Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

Correspondencia:

Juan Azofra

Unidad de Cirugía Artroscópica,

Clínica USP La Esperanza,

01002 Vitoria-Gasteiz

e-mail:juan.azofra@cle.uspeurope.com

La utilización de plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF), tiene como objetivo mejorar la evolución quirúrgica reforzando y potenciando el proceso de reparación fisiológica, permitiendo una regeneración más rápida y de mayor calidad en los tejidos conjuntivos dañados.

Se describe el método de aplicación de PRGF en la cirugía artroscópica de las plastias del ligamento cruzado anterior. Se compara la evolución clínica en 50 plastias realizadas sin PRGF y 50 plastias aplicando PRGF.

Cuando se utiliza PRGF, asociado a la cirugía, las complicaciones postoperatorias y los signos inflamatorios son menores, se acelera la cicatrización de las heridas y la integración de la plastia. La utilización de PRGF no implica ningún riesgo, ni complicación para el paciente y los beneficios de su aplicación son considerables.

Palabras clave: artroscopia de rodilla, reconstrucción del ligamento cruzado anterior, factores de crecimiento

Use of autologous plasma rich in growth factors in arthroscopic surgery

The application of an autologous plasma rich in growth factors (PRGF), is beneficial in restoring connective tissues through the enhancement and acceleration of the healing process. This is achieved by creating conditions that allowed natural healing to proceed.

The procedure for the application of PRGF during the reconstruction of the anterior cruciate ligament (ACL) is described. Clinical outcome following ACL reconstruction, with and without PRGF, was evaluated.

Postoperative complications and inflammation are reduced; healing and remodeling rates of the autologous tendon graft are improved with the use of PRGF. It has not got risks and the benefits for the patient are enormous.

Key words: Knee arthroscopy, ACL reconstruction, growth factors

En la actualidad los avances en las diferentes especialidades de la medicina se deben al esfuerzo y a la participación de distintas

ramas de la ciencia: bioingeniería, informática, química, biología y medicina. De esta colaboración entre disciplinas han surgido

progresos espectaculares en los últimos años; obtener aplicaciones clínicas prácticas derivadas de estas investigaciones biológicas y moleculares es uno de los retos a los que nos enfrentamos en la actualidad¹

Entre los objetivos prioritarios de estas disciplinas está averiguar los mecanismos moleculares que controlan la señalización celular y conducen a la regeneración de los tejidos conjuntivos: cartilago, hueso y tejidos conjuntivos blandos.

Estos conocimientos aportan una nueva percepción de los procesos fisiológicos implicados en la reparación y regeneración de estos tejidos y permiten el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos.

Las proteínas son los responsables directos del estado y destino celulares en las distintas situaciones patológicas ó traumatológicas; dentro de este contexto biológico están los factores de crecimiento, que controlan la evolución de los procesos de regeneración y reparación de los distintos tejidos. Los factores de crecimiento tienen capacidad para regular funciones celulares importantes como son la proliferación, migración y diferenciación celular y síntesis de matriz extracelular; todos ellos procesos esenciales en la reparación y regeneración^{2, 3}

Estudios recientes in vivo e in vitro han mostrado aumentos significativos en parámetros indicadores de la actividad celular, así como mejoría de la regeneración mediante la aplicación de diversos factores de crecimiento^{4, 5, 6}

También, derivado de estos trabajos de investigación, se sabe que la expresión de los factores de crecimiento y de sus receptores se encuentra modulada después de una lesión y las células de los tejidos en proceso de regeneración son sensibles a la interacción con los factores de crecimiento^{7, 8}

A pesar de las evidencias experimentales en modelos animales y cultivos celulares, hasta ahora no existían evidencias clínicas del potencial terapéutico de los factores de crecimiento en el área de la traumatología^{9, 10}.

Nuestro trabajo está basado en la utilización de un plasma autólogo rico en factores de crecimiento (PRGF), obtenido de la sangre del propio paciente, mediante un procedimiento sencillo. Nuestra hipótesis se basa en que la presencia de PRGF en el lugar de la

lesión acelera la regeneración de los tejidos locales mediante un mecanismo que reproduce las etapas fisiológicas iniciales de la reparación tisular¹¹. Este proceso implica, inicialmente, la formación de un trombo que garantice la hemostasia. Atrapadas en este trombo se encuentran las plaquetas, cuya función fisiológica reconocida hasta ahora era impedir el sangrado, pero en la actualidad y como resultado de estudios recientes, se les asigna el papel de transportadoras de distintas proteínas¹². Una vez activadas las plaquetas liberan diversas proteínas entre las que se encuentran: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-beta1), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) y factor de crecimiento epidérmico (EGF)^{13,14}. Esta combinación de sustancias actúa sobre las células locales provocando respuestas específicas.

Las primeras aplicaciones clínicas del PRGF autólogo fueron en cirugía oral¹⁵. El beneficio clínico obtenido en esta especialidad se debe a la capacidad de estas proteínas para acelerar la reparación de los tejidos blandos así como la regeneración ósea en la preparación de áreas futuras para la colocación de implantes dentales¹⁶. Estos resultados clínicos en el área de la implantología oral, junto con los trabajos experimentales en cultivos celulares y modelos animales citados anteriormente sientan las bases para la utilización del PRGF en traumatología

El objetivo de este trabajo es describir nuevas estrategias de aplicación de PRGF en la cirugía artroscópica. Hemos elegido las plastias de LCA ya que disponemos de una casuística considerable (más de 75 pacientes con plastias de LCA en los que se ha aplicado PRGF) y más de un año y medio de evolución (comenzamos a aplicarlo a finales del 2001)

MATERIAL Y METODOS

Para valorar las ventajas de la utilización del PRGF se ha realizado un estudio retrospectivo, utilizando los datos extraídos de las historias clínicas de 100 plastias de LCA realizadas en la Unidad de Cirugía Artroscópica, Clínica USP La Esperanza, Vitoria-Gasteiz. Se han dividido en dos grupos:

grupo A: 50 últimas plastias realizadas sin PRGF y

grupo B: primeras 50 plastias realizadas con PRGF.

Descripción de los grupos

Grupo A:

Edad media: 26,7 + 8,4 años

41 plastias de pata de ganso tetrafasciculares, fijación transversa transcondílea

9 aloinjertos de tendón rotuliano congelado

Gestos adicionales sobre meniscos y/o lesiones condrales:

58% (29 rodillas): meniscectomías: 13 internas, 4 externas, 1 doble,

8 suturas meniscales,

3 desbridamientos sobre lesiones osteocondrales

Grupo B

Edad media: 29,6 + 9,5 años

39 plastias de pata de ganso tetrafasciculares, fijación transversa transcondílea

11 aloinjertos de tendón rotuliano congelado

Gestos adicionales sobre meniscos y/o lesiones condrales:

76% (38 rodillas): meniscectomías: 10 internas, 10 externas y 4 dobles

9 suturas meniscales

7 desbridamientos sobre lesiones osteocondrales

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Preparación del PRGF

Se realiza una extracción de 40 mL de sangre al paciente mediante punción venosa, unos minutos antes de comenzar la cirugía y de la administración de la anestesia.

La sangre se recoge en tubos que contienen citrato sódico 3,8% como anticoagulante.

El plasma se separa mediante centrifugación a 450 g (1800 rpm) durante ocho minutos (PRGF System III, BTI, Vitoria-Gasteiz) (**figura 1 A**).

El volumen de plasma por tubo de 4,5 mL, que se obtiene tras la centrifugación, será de unos 2 mL, cuando el hematocrito esté dentro de los parámetros clínicos habituales.

Como resultado de esta centrifugación se consigue un gradiente en la concentración de plaquetas, siendo la cantidad de plaquetas máxima en la fracción plasmática de 0,5 mL

situada inmediatamente por encima de la serie roja (**figura 1B**)

Utilizando este procedimiento, se obtienen dos derivados plasmáticos que se diferencian en el contenido de factores de crecimiento: la fracción situada inmediatamente por encima de la serie roja es muy rica en plaquetas y en factores de crecimiento; dicha fracción, además de contener mayor número de plaquetas, contiene las plaquetas más densas, con mayor contenido de factores de crecimiento. Para activar las plaquetas y coagular el fibrinógeno, se añaden 50 uL de cloruro cálcico por cada mL de plasma. Dependiendo de la aplicación concreta, esta preparación se utilizará directamente en estado líquido, para que la coagulación ocurra en el lugar de la lesión. Como alternativa, se dejará coagular en el tubo ó en el recipiente adecuado y se colocará inmediatamente a continuación (**figura 1C**).

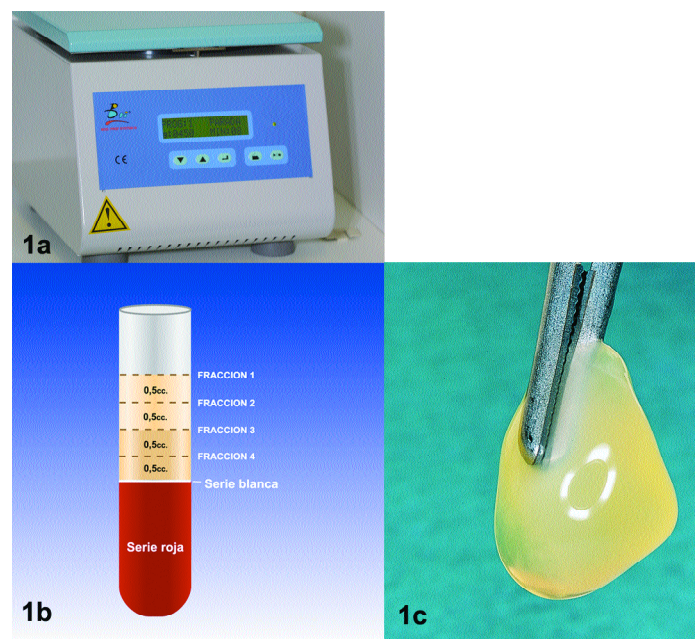


Figura 1:

A: Equipo para la obtención de plasma rico en factores de crecimiento (PRGF). B: Separación de las diferentes fracciones plasmáticas en un gradiente de densidad. C: coágulo recién formado, rico en factores de crecimiento.

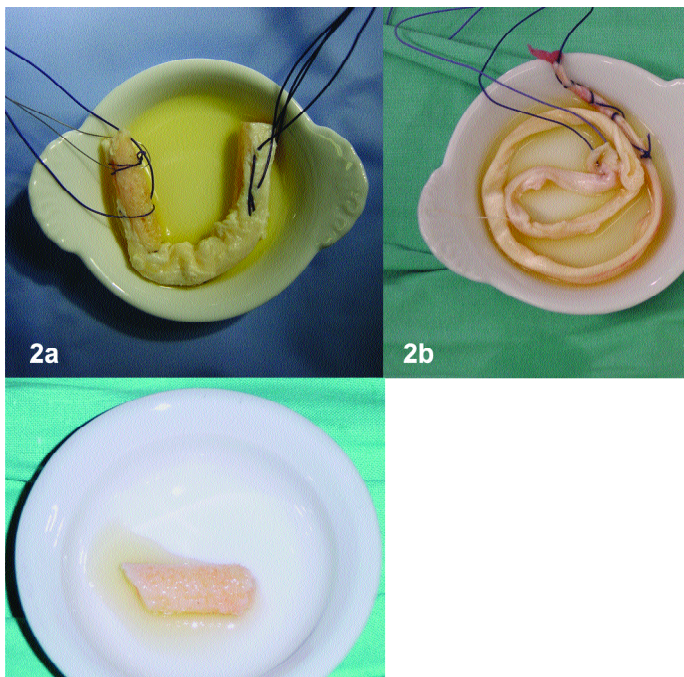


Figura 2. Injertos bañados por el PRGF en recipientes estériles. A) Aloinjerto de tendón rotuliano. B) Tendones semitendinoso y recto interno. C) Taco óseo de tibia.

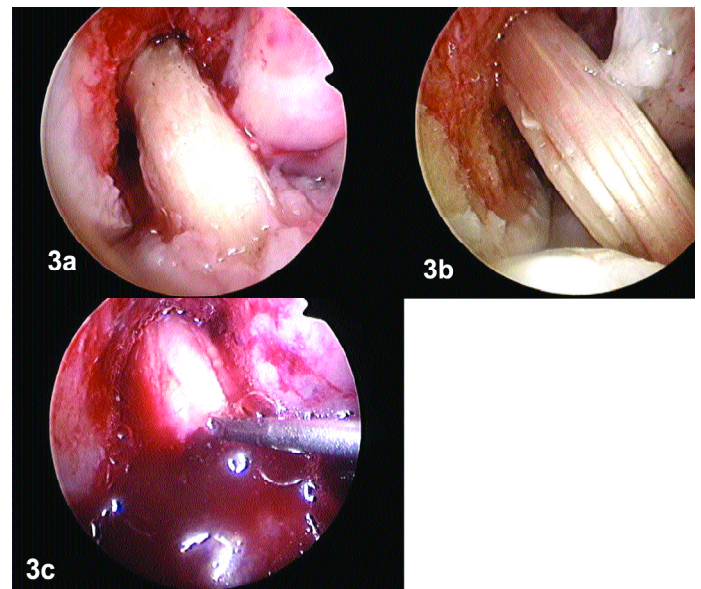


Figura 3. Imágenes artroscópicas en “vacío” de plastias impregnadas con PRGF. A) Aloinjerto. B) Pata de ganso. C) Infiltración de plastia con PRGF.

Aplicación del PRGF en cirugía artroscópica

La aplicación del PRGF apenas interfiere en los gestos habituales de las técnicas de las plastias con pata de ganso o H-T-H. Así los tendones (autólogos o aloinjertos) una vez obtenidos se colocan en un recipiente estéril con el PRGF “activado”, de forma que se van a empapar con fibrina y factores de crecimiento (**Figura 2 A y 2 B**) La fibrina va a servir de adherente inicial, además de favorecer la migración y el soporte de las células implicadas en la reparación, acelerando y favoreciendo la integración de la plastia.

En nuestra técnica con “pata de ganso” también empapamos el taco óseo obtenido del túnel tibial (**Figura 2 C**) para posteriormente reponerlo en el mismo túnel y aumentar la fijación de la plastia. Cuando finalmente se introduce la plastia intraarticular (Figuras 3 A y 3 B), se cierra la entrada del suero de irrigación para evitar arrastrar el PRGF y se aspira el suero de la articulación para evitar diluir. Una vez colocada la plastia, el PRGF

activado (pero aún en forma líquida) se infiltra con una aguja (**Figura 3 C**) el interior de la plastia, los túneles y la condiloplastia.

A nivel de las zonas donantes (inserción en metáfisis tibial interna para “pata de ganso” ó en su caso en la rótula, TTA y tendón rotuliano para los H-T-H) se coloca el PRGF activado en forma coagulada para favorecer la hemostasia y la reparación de la zona.

RESULTADOS

Los datos obtenidos de las historias clínicas correspondientes a las 50 últimas plastias realizadas sin PRGF y las 50 primeras plastias en las que se utilizó PRGF son los siguientes (Tabla 1).

RESULTADOS OBTENIDOS

Evolución clínica	Grupo A 50 pacientes (sin PRGF)	Grupo B 50 pacientes (con PRGF)
Presencia de grandes hematomas postoperatorios que cursan con dolor, gran equimosis, edema pretibial Y febrícula.	18% (9 pacientes)	6 % (3 pacientes)
Presencia de hematomas menores	30% (15 pacientes)	16 % (8 pacientes)
Artritis infecciosa (se resolvieron con sinovectomía, lavado artroscópico y tratamiento antibiótico, 6 semanas)	2% (1 paciente)	2 % (1 paciente)
Derrames postoperatorios que al menos requirieron de una artrocentesis evacuadora	26% (13 pacientes)	24 % (12 pacientes)
El síndrome del "Ciclope" ha obligado a realizar una artrolisis	6% (3pacientes)	2 % (1 paciente)
Manipulaciones forzadas	4% (2 pacientes)	0
Rodillas perfectamente estables	70% (35 pacientes)	82 % (41 pacientes)
Rodillas que presentan una maniobra de Lachman con un tope anterior, con test dinámico (pivot-shift) negativo ó insinuación del mismo	30% (15 pacientes)	18 % (9 pacientes)
Movilidad completa	62% (31 pacientes)	62 % (31 pacientes)
La limitación de la flexión por debajo de los 120°	4% (2 pacientes)	4 % (2 pacientes)
Falta de extensión, sin contar los casos de ciclopes "flexo" menor ó igual a 5°, tolerable	8% (4 pacientes)	18 % (9 pacientes)

En las exploraciones radiológicas, realizadas al mes de la intervención, se ha objetivado en el grupo B, que los túneles óseos de la tibia apenas son visualizados en comparación con las radiografías del grupo A (Figura 4 A y 4 B)

La imagen artroscópica de la plastia, en una reintervención realizada en el grupo B, (extracción de grapas) a los ocho meses de la intervención muestra un excelente aspecto (Figura 5 A) y una óptima integración de la plastia, así como la imagen de resonancia magnética (Figura 5 B)



Figura 5. A) Aspecto artroscópico de la plastia del ligamento cruzado anterior tetrafascicular de “pata de ganso”, tratado con PRGF, después de ocho meses. B) Aspecto con RM.

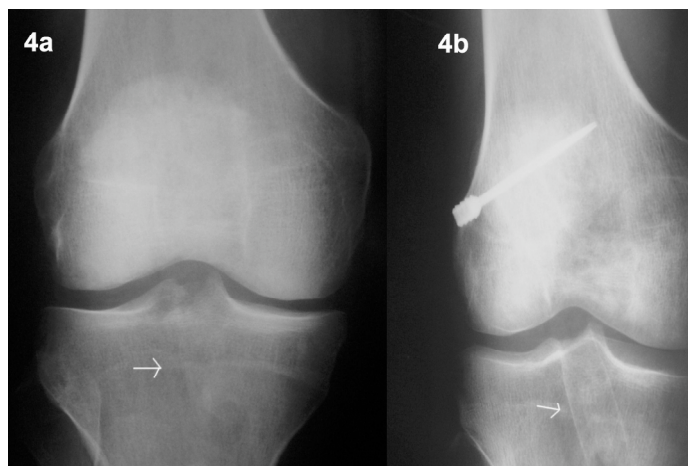


Figura 4. Radiografías postoperatorias, al mes de la intervención. Se observa la diferente integración de los túneles tibiales (flechas). A) Con PRGF; B) Sin PRGF.

DISCUSIÓN

Durante los últimos años, en el área de la traumatología, se ha puesto un énfasis especial en los aspectos mecánicos. En la actualidad se reconoce que el entorno mecánico tiene una gran influencia en la regeneración de los tejidos músculo-esqueléticos, pero no se puede ignorar el entorno biológico y los aspectos celulares. Las bases racionales para el tratamiento de lesiones traumáticas dependerá por tanto de la interacción de los elementos biológicos con el entorno mecánico y de la optimización de ambos^{17,18}. En este sentido, se han desarrollado en la actualidad múltiples líneas de investigación las cuales estudian cómo mejorar, por ejem

plo, la integración de las prótesis al hueso, la regeneración precoz de tejidos blandos o la formación acelerada del callo de fractura, procurando conseguir una recuperación funcional óptima, en un periodo de tiempo lo más corto posible. Dentro de este contexto, en los últimos tiempos, han aparecido múltiples trabajos dedicados al estudio y a la utilización clínica de las proteínas morfogenéticas, BMPs,^{19,20,21} y de los factores de crecimiento^{22,23}, el objeto de estos estudios es determinar, las combinaciones más adecuadas de estas proteínas y con mayor potencia, el tiempo de exposición más eficaz, las dosis terapéuticas más efectivas, así como definir los vehículos adecuados para su liberación. Mientras se avanza en este sentido, la utilización clínica de los factores de crecimiento plaquetarios es una alternativa eficaz. En los tejidos intraarticulares, es posible que las dificultades en la reparación pueden ser debidas a la falta de vascularización, tras la lesión; en este sentido, en la actualidad se realizan trabajos experimentales en animales, para valorar el papel del VEGF y de sus receptores en la remodelación de los injertos de tendón utilizados en la reconstrucción del ligamento cruzado anterior⁷. La preparación de PRGF que utilizamos contiene, entre otras proteínas, una concentración considerable del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, PDGF, al que se le atribuyen importantes efectos mitógenos. La aplicación de PRGF intraarticular va a provocar, por tanto, la proliferación de las células locales de los

tejidos conjuntivos densos, facilitando la reparación.

Los excelentes resultados obtenidos por el Dr E. Anitua en el campo de la implantología dental, nos animaron a incorporar la utilización de PRGF en nuestra especialidad. En octubre del 2001, iniciamos la aplicación de PRGF en diferentes patologías y situaciones como úlceras cutáneas, roturas tendinosas¹⁰ y musculares, fracturas, pseudoartrosis, lesiones condrales⁹ y plastias de LCA, consiguiendo grandes beneficios para nuestros pacientes.

Nuestros datos clínicos indican que la utilización de PRGF favorece la minimización de hematomas y de signos inflamatorios en el período postoperatorio; el proceso de recuperación es mejor tolerado, ya que disminuye el dolor, y además es más rápido. También parece que se acelera la integración de la plastia, hecho que podemos observar, al valorar la integración de los túneles en las radiografías simples (**figura 4 A**) y en las resonancias (**figura 5 B**)

El análisis de las observaciones clínicas indica que el grupo con PRGF presenta un mayor número de rodillas estables; los tests exploratorios (Lachman y Pivot-Shift) que se realizaron transcurridos seis meses de la intervención indican que el grupo tratado con PRGF presenta un mayor índice de estabilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Pollard Th. The Future of Biomedical Research: From the inventory of genes to understanding physiology and the molecular basis of disease. *JAMA*, 2002; 287(13): 1725-1727
2. Bennett NT, Schultz GS. Growth Factors and wound healing: biochemical properties of growth factors and their receptors. *Am J Surg*, 1993; 165(6): 728-7373.
3. Bennett NT, Schultz GS. Growth Factors and wound healing: Part II. Role in normal and chronic wound healing. *Am J Sug*, 1993; 166(1): 74-81
4. Abrahamsson SO. Similar effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and II on cellular activities in flexor tendons of young rabbits: experimental studies in vitro. *J Orthop Res*, 1997; 15: 256-262
5. Okazaki R., A. Sakai, Y. Uezono, A. Ootsuyama, N. Kunugita, T. Nakamura, and Y. Norimura. Sequential changes of transforming growth factor (TGF)-beta1 concentration in synovial fluid and mRNA expression of TGF-beta1 receptors in chondrocytes after immobilization of rabbit knees. *J. Bone Miner. Metab.* 2001; 19: 228-35.
6. van Der Berg, W. B., P. M. van Der Kraan, A. Scharstul, and H. M. van Beuningen. Growth factors and cartilage repair. *Clin. Orthop*, 2001;. 391: S244-S250.
7. Petersen W, Unterhauser F, Pufe Th, Zantop Th, Südkamp NP, Weiler A. The angiogenic peptide vascular endothelial growth factor (VEGF) is expressed during the remodelling of free tendon grafts in sheeps. Springer-Verlag 2003
8. Byzova TV, Goldman CK, Pampori N, Thomas KA, Bett A, Shattil SJ, Plow EF. A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF: activation of integrins. *Molecular Cell*, 2000; 6:851-860
- 9 Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Use of autologous plasma rich in growth factors in the treatment of a large, non-traumatic avulsion of articular cartilage: a case report. *Med Sci Sport Exer*, 2002
- 10 Sanchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Enhanced Achilles tendón healing with autologous plasma rich in growth factors. *Br J Sports Med*, 2003
11. Anitua E, Andía I. Un nuevo enfoque en la regeneración ósea. , 2000. Ed. Eduardo Anitua, Puesta al Día Publicaciones.
12. Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini DM. The platelet-activating factor signalling system and its regulator in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit.Care Med*, 2000; 30: S294-301
13. Redd GL, Fitzgerald ML, Polgár J. Molecular mechanisms of platelet exocytosis: insights into the "secrete" life of thrombocytes. *Blood*, 2000; 96(10): 3334-3342
14. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. *Platelets* 2001; 12:261-273
15. Anitua, E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 14: 529-35, 1999.
16. Anitua, E. The use of plasma-rich growth factors (PRGF) in oral surgery. *Pract. Proced. Aesthet. Dent.* 13: 487-93, 2001.
17. Bonn, D. The application of cell biology to broken bones. *The Lancet*, 1999; 353:650-3
18. Sandell, L, Silva, MJ. What's new in orthopaedic research. *J Bone Joint Surg Am* 83-A(7):1117-1124
19. Uludag H, Gao T, Porter Th, Friess W, Wozney J. Delivery systems for BMPs: factors contributing to protein retention at an application site. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83(A):128-135
20. Wikesjö U, Sorensen R, Wozney JM. Augmentation of alveolar bone and dental implant osseointegration: clinical implications of studies with rhBMP-2: a comprehensive review. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 136-145
21. Reddi AH. Bone Morphogenetic Proteins: from basic science to clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83(A):1-6
22. Howell HT, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997;68:1186-1193.
23. Folkman J, Browder J, Palmblad J. Angiogenesis Research: Guidelines for translation to clinical applications. *Thromb. Haemost.* 2001; 86:23-33

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

LIBROS

- | | | |
|---|--|--|
| Anitua E, Andía I. Un Nuevo Enfoque en la regeneración ósea.. Plasma rico en factores de crecimiento (P.R.G.F.). Editorial: | Puesta al Día Publicaciones, S.L. Noviembre 2000, admitido para su publicación Junio 2000. | to bone regeneration. Plasma Rich in Growth Factors (P.R.G.F.). Puesta al Día Publicaciones, S.L. Mayo 2001. |
| | Anitua E, Andía I. A New approach | |

ARTÍCULOS PUBLICADOS

- | | | |
|--|---|---|
| Anitua E. Plasma Rich in Growth Factors: Preliminary Results of Use in the Preparation of Future Sites for Implants. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants 1999; 14 (4): 529-535. | factores de crecimiento (P.R.G.F). Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 2001; 23: 1-5. | tivierung mit P.R.G.F. Dentale Implantologie & Parodontologie. 2002;1 Februar: 14-20. |
| Anitua E, Bozzi L. Gel Di Plasma Ricco Di Piastrine. Implantologia Orale 2001; 3: 9-24. | Anitua E, Andía I. Valoración de la regeneración ósea en un modelo animal: utilización de Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRGF). Gaceta Dental 2001; 123: 50-54. | Anitua E. Plasmatische Wachstumsfaktoren-eine therapeutische Revolution. BDIZ-Konkret. 2002; Februar. |
| Anitua E. La utilización de los factores de crecimiento plasmáticos en cirugía oral, maxilofacial y periodoncia (P.R.G.F). RCOE 2001; 6 (3): 305-315. | Anitua E, Andía I. BTI Implant System: el primer sistema de implantes con superficie bioactiva. Maxillaris 2001; 39: 2-7. | Sánchez M, Azofra J, Aizpurúa B, Elorriaga R, Anitua E, Andía I. Aplicación de plasma autólogo rico en factores de crecimiento en cirugía artroscópica. Cuadernos de Artroscopia, Vol. 10, fasc. 1, nº 19. Abril 2003, págs. 12-19. |
| Anitua E. The Use of Plasma-Rich Growth Factors (PRGF) in Oral Surgery. Practical Procedures & Aesthetic Dentistry 2001; 13 (6): 487-493. | Sánchez M, Azofra J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Novedosa utilización de un plasma rico en factores de crecimiento para la regeneración del tendón de Aquiles. Dos estudios de caso en deportistas profesionales. | Sánchez M, Azofra J, Santisteban J, Anitua E, Andía I, Padilla S, Mujika I. Plasma rich in growth factors to treat an articular cartilage avulsion: a case report. Med Sci Sport Exer 2003; Octubre. |
| Anitua E. Factores de Crecimiento Plasmático. Una revolución terapéutica. Ideas y Trabajos Odontoestomatológicos 2001; 2 (2): 90-94. | Anitua E. Wachstumshormone und autologe Fibrin-membranen in der oralen Chirurgie. Oralchirurgie Journal. 2001; 3:1 6-20. | Anitua E, Andía I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. The use of autologous platelets as an aid to healing and tissue regeneration. Thromb Haemostasis 2003, submitted. |
| Anitua E. Expansión de cresta con osteotomos: Estado actual. Utilización del plasma rico en | Anitua E, Andía Ortiz I. Ideale Implantatoberfläche für die Bioak- | |