



ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

INFORME DE Avance[®] NerveGraft PARA REPARACIÓN DE NERVIOS PERIFÉRICOS

INFORME ELABORADO POR LA ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES,
EL COMITÉ TÉCNICO DE TEJIDOS, DEPENDIENTE DE LA COMISIÓN DE TRASPLANTES
DEL CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD,
LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA PLÁSTICA, REPARADORA Y ESTÉTICA (SECPRE),
LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA (SECOT) Y
LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROCIRUGÍA (SENEC)

Julio 2023



Contenido

1. Introducción	2
2. Justificación y objetivo	3
3. Metodología	4
4. Resultados.....	4
5. Conclusiones.....	8
6. Bibliografía	9



1. Introducción

El tratamiento quirúrgico para la reparación del nervio periférico es la coaptación primaria de extremo a extremo (neurorrafia) del nervio. La neurorrafia se puede aplicar solo en pequeñas fisuras o surcos, ya que la tensión a través de las líneas de sutura inhibe la regeneración nerviosa y rara vez es posible proporcionar una aproximación entre los bordes libre de tensión. De hecho, cuando se aplica un estiramiento nervioso mayor del 15% se compromete la perfusión del tejido y produce daño isquémico con la generación de cicatrices adicionales. Por otro lado, si la distancia del espacio del nervio seccionado es inferior a 5 mm es posible la regeneración espontánea de los axones.

Si no es posible una reparación directa y sin tensión o la sección segmentaria del nervio impide tal reparación, se puede puentear el defecto del nervio con un autoinjerto nervioso o injerto de tejido conectivo del mismo paciente, sobre todo en separaciones < 5 cm. El injerto autólogo plantea problemas de morbilidad asociada a la lesión del donante (frecuentemente el nervio sural), con alteraciones de la sensibilidad, desarrollo de neuromas, posible infección, dolor, tiempo de operación y disponibilidad limitada.

En los últimos años, se dispone de conductos nerviosos e injertos de nervio acelular porque permiten un manejo eficiente de las rupturas inesperadas entre los extremos de nervios seccionados, e independientemente del material utilizado o del tipo de nervio reparado, los resultados son generalmente similares al autoinjerto nervioso en separaciones menores de 3 cm de longitud.

- **Conductos nerviosos**

Los conductos nerviosos artificiales se han aplicado con éxito. El ideal debe tener propiedades como flexibilidad, biocompatibilidad, biodegradabilidad, alta porosidad, neuroinductividad, neuroconductividad, manejo fácil y ser suficientemente resistente para resistir el colapso. Se investiga para mejorar las cualidades de los biomateriales disponibles y conseguir un conducto de características ideales. Estas alternativas representan una elección atractiva en la reparación del conducto nervioso por su disponibilidad, biocompatibilidad y abundante oferta. Los resultados clínicos y experimentales de un gran número de estudios han demostrado que los conductos nerviosos disponibles clínicamente pueden inducir resultados de reconstrucción de nervios comparables o incluso superiores a los resultados de autoinjertos de nervios cuando el defecto de la lesión nerviosa es pequeño (espacios de 1 a 2 cm en los nervios de pequeño diámetro). El tamaño crítico del espacio nervioso defectuoso está entre 1,5 y 3 cm, para que un conducto del nervio tenga suficiente regeneración nerviosa y recuperación funcional. Aunque hay publicaciones que indican un alto nivel de efectividad para las reparaciones de espacios nerviosos aún más largos.

- **Injerto de nervio descelularizado**

Los esfuerzos para eliminar la inmunosupresión llevaron al desarrollo de aloinjertos nerviosos descelularizados. El injerto alogénico descelularizado y procesado procedente de



fallecido pretende ser una alternativa segura y efectiva a los conductos nerviosos y a los injertos autólogos en lesiones de nervio periférico, cuando la reparación con sutura directa sin tensión no es posible y la discontinuidad del defecto del nervio lesionado es demasiado larga.

AxoGen es una combinación patentada de métodos de descelularización a partir de un tejido nervioso humano cadavérico que es capaz de actuar como un armazón temporal para regenerar axones, pero con la ventaja de evitar la necesidad de inmunosupresión. Este método está disponible comercialmente y actualmente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y Europa para uso clínico (1).

El injerto alogénico descelularizado humano está disponible en el mercado principalmente como Avance® (AxoGen, Inc, Alachua, FL). Los aloinjertos disponibles abarcan longitudes en un rango de 15 a 70 mm y diámetros entre 1 y 5 mm. Se sutura igual que los autoinjertos de nervio, con suturas estándar epineurales microquirúrgicas. A diferencia de los conductos nerviosos que generalmente apoyan las fisuras del nervio de hasta 3 cm, la longitud máxima del espacio nervioso que soportan estos dispositivos no está establecida.

En comparación con los conductos nerviosos, cuentan con la desventaja de necesitar mantener el aloinjerto acelular congelado hasta su implantación y la necesidad de sutura de extremo a extremo (al igual que ocurre con el autoinjerto). La regeneración de los nervios periféricos después de la lesión depende de múltiples parámetros: el diámetro del nervio y la anchura del espacio nervioso, la duración del tiempo transcurrido entre la lesión y el tratamiento, la edad del paciente, y las comorbilidades que afectan los sistemas nervioso y circulatorio.

2. Justificación y objetivo

Este informe se realiza por la Organización Nacional de Trasplante (ONT) en el marco de lo acordado en la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CIT-SNS) de mayo de 2023.

El objetivo fundamental es aportar información sobre la utilización del injerto alogénico descelularizado y criopreservado de tejido nervioso periférico, con nombre comercial Avance® NerveGraft, comercializado por la empresa Axogen, en la reparación de lesiones de nervios periféricos, preparado en Estados Unidos (EE.UU) por la empresa Axogen. En la Unión Europea, AxoGen ha estado trabajando con Tissue Establishment en países individuales para obtener permiso para importar Avance Nerve Graft con la primera distribución en 2012 en Austria (Authorization Number: 680204-0003-010 and Import License EU TE Code AT680204. En el momento actual (desde 2021) se distribuye a España desde Innosurge Biologics (Dinamarca). Desde su importación a la UE a través de un banco de tejidos en Europa se distribuye en España por la empresa MadTrauma. ([Anexo 1](#)).



3. Metodología

La estrategia de evaluación se recoge toda la información proveniente de:

- Evaluación a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), solicitada por la ONT en 2016 para conocer si existía suficiente evidencia sobre la seguridad y la efectividad del injerto alogénico descelularizado y criopreservado de tejido nervioso periférico, con nombre comercial Avance® NerveGraft, comercializado por la empresa Axogen, en la reparación de lesiones de nervios periféricos (1).
- “Estudio comparativo prospectivo multicéntrico con enmascaramiento de sujeto y evaluador de manguitos nerviosos y Avance® Nerve Graft que evalúa los resultados de recuperación de la reparación de discontinuidades nerviosas” (solicitado por ONT a Axogen y aportado en 2022)
- Valoración por expertos del Comité Técnico de Tejidos (CTT) en 2023.
- Indicaciones por parte de expertos remitidos por Sociedades científicas españolas de: Neurocirugía, Cirugía plástica y Traumatología.

4. Resultados

A continuación se presenta un resumen de toda la información recogida.

- Informe de AETS

En mayo de 2016 la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) solicitó una evaluación a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), para conocer si existía suficiente evidencia sobre la seguridad y la efectividad del injerto alogénico descelularizado y criopreservado de tejido nervioso periférico, con nombre comercial Avance® NerveGraft, comercializado por la empresa Axogen, en la reparación de lesiones de nervios periféricos (1).

El informe, emitido en julio de 2017 ([Anexo 2](#)), concluía que pese a que los estudios eran limitados en cuanto a su indicación y uso, la disponibilidad de esta nueva alternativa podría facilitar el abordaje de lesiones de nervio periférico con resultados no inferiores a los obtenidos con conductos nerviosos e injertos autólogos, con una adecuada selección de casos en función de la localización de la lesión, el tipo de nervio y la separación de los extremos del nervio lesionado.

Todos los estudios revisados aportaban resultados favorables en las medidas de resultado utilizadas (recuperación de la sensibilidad, mejora de la función nerviosa, disminución de discapacidad generada por la lesión y reducción del dolor), comparables a las alternativas de tratamiento para lesiones similares en pacientes en la misma situación clínica, siendo los



autores favorables al uso del injerto alogénico procesado en distintas situaciones clínicas. Los escasos estudios comparativos mostraban resultados similares o no inferiores a las alternativas de tratamiento del grupo de comparación.

Los efectos adversos y complicaciones asociadas a la intervención comunicadas por los estudios eran muy reducidas o inexistentes, sin casos de respuesta inmune de rechazo al injerto o reacción inflamatoria asociada a componentes del injerto, o necesidad de inmunosupresión posterior a la intervención.

El informe concluía que la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la intervención en los términos de las variables de resultado medidas en los estudios, especialmente en la reparación de *lesiones de nervio digital de la mano*, podía ser *considerada suficiente para facilitar el acceso de los clínicos al uso de injerto alogénico procesado, como alternativa a los procedimientos disponibles para el manejo de la lesión de nervio periférico*. Este acceso sería limitado y modulado por la elaboración de guías clínicas y recomendaciones de uso adecuado, que precisen la indicación, desarrolladas por los propios profesionales clínicos implicados, las sociedades científicas o promovidas por las administraciones sanitarias. Consideraba además necesario desarrollar estudios comparativos prospectivos de alta calidad y ensayos clínicos aleatorizados controlados bien dimensionados, en situaciones clínicas en las que el injerto alogénico se considere de utilidad potencial frente a la alternativa de referencia en las situaciones clínicas precisas. No había dudas sobre la seguridad del tejido. No había dudas sobre la seguridad del tejido.

- “Estudio comparativo prospectivo multicéntrico con enmascaramiento de sujeto y evaluador de manguitos nerviosos y Avance® Nerve Graft que evalúa los resultados de recuperación de la reparación de discontinuidades nerviosas (RECON)” y dossier Nerve Graft (Anexo 3) aportado por Axogen

RECON es un estudio fase III, multicéntrico (23 centros, con 220 pacientes, prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego) en reconstrucciones nerviosas de la mano distales al arco palmar. Compara 2 grupos de pacientes según la longitud de espacio nervioso: grupo A (5-14 mm) y grupo B (15-25 mm). Se aleatorizan para Avance® Nerve Graft o Neuragen Nerve Guide (manguito nervioso de colágeno bovino). El objetivo principal del estudio es valorar la eficacia y la seguridad de Avance® Nerve Graft en la reconstrucción nerviosa con prueba de no inferioridad a 12 meses. Como objetivos secundarios descritos fueron: recuperación funcional, tiempo y grado de recuperación, así como calidad de vida. El estudio muestra la no inferioridad en estudio de sensibilidad utilizado (2PD) de Avance® Nerve Graft global ni por subgrupos según longitud, nº de reparaciones, edad (mayor o menor 40 años) o fumadores. Tampoco encuentran diferencias en los objetivos secundarios ni en resultados relacionados con la seguridad.



Valoración por expertos del Comité Técnico de Tejidos (CTT)

La información recibida de Axogen se trasladó para consulta a expertos quienes elaboraron un informe donde revisaban la bibliografía desarrollada en los últimos 8 años ([Anexo 3](#)). Algunos estudios publicados son pequeños y con limitaciones metodológicas. Teniendo en cuenta estas limitaciones, los estudios podrían agruparse del siguiente modo:

- ✓ Revisiones que comparan los diferentes métodos de reparación de nervio y que muestran algoritmos de tratamiento. (2)
- ✓ Estudios comparativos de Avance® Nerve Graft con conductos de distintos biomateriales (3) (4), observándose resultados similares.
- ✓ Registro RANGER, iniciado en 2008, constituye una base de datos activa, que incluye intervenciones de reparación realizadas en adultos con lesiones de nervio periférico motor, que recopila la experiencia clínica con el producto y que muestra resultados satisfactorios.

Dado que de esos estudios es difícil obtener conclusiones, se citan varias revisiones:

1. Kornfeld et al. (5) concluyen que “Los datos clínicos de los aloinjertos de nervios procesados indican una regeneración axonal sólida y fiable en defectos nerviosos no críticos. Además, los trasplantes de aloinjertos de nervios procesados no son superiores al trasplante de nervios autólogos en defectos no críticos. En este punto de la investigación, los aloinjertos de nervios procesados pueden verse como una alternativa en los casos en que el material de isoinjerto sea limitado en cantidad o para evitar la morbilidad del donante. Los datos sobre la reconstrucción de defectos nerviosos de gran longitud que se extienden 5,0 cm mediante aloinjertos procesados son escasos. Por lo tanto, todavía no se puede recomendar una reconstrucción de defectos críticos de los nervios periféricos mediante aloinjertos como alternativa al trasplante autólogo de nervios en entornos clínicos. Se necesitan más datos clínicos.”
2. Lans et al (6) comparan injerto autólogo, alogénico y conducto nervioso y concluyen que los injertos van mejor, sin encontrar diferencias entre autólogo y alogénico en distintos usos (motor o sensitivo) y longitud (largo o corto).
3. El tercer estudio de revisión (7) concluía que los nervios descelularizados utilizados para cerrar secciones nerviosas que van desde 5 a 100 mm tenían resultados satisfactorios asociados en discriminaciones de dos puntos estáticos y móviles, pero con gran variabilidad en casi todos los factores de los estudios revisados: tipo de nervio reparado, técnica quirúrgica, tipo de lesión, longitud del segmento y la evaluación de los resultados funcionales por lo que es difícil una recomendación.
4. Cohchrane (8) se considera la mejor revisión, ya que solo incluye estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados para reparación de nervios del miembro superior con seguimientos superiores a los 12 meses y que comparan una reparación directa



con el uso de nervio autólogo y el de tejido nervioso descelularizado. Son cinco los estudios que cumplen los criterios de inclusión, con 213 participantes y 257 lesiones nerviosas reconstruidas con envolturas o conductos (129 participantes) o reparación estándar (128 participantes). En esta revisión se concluye que “Según las pruebas disponibles, esta revisión no apoya el uso de los dispositivos de reparación de nervios actualmente disponibles sobre la reparación estándar. Existe una heterogeneidad significativa en los participantes, el patrón de lesiones, el momento de la reparación y las medidas de resultado y su momento entre los estudios de reparación de nervios mediante dispositivos de bioingeniería, lo que hace que las comparaciones no sean fiables. En general, los estudios fueron pequeños y con un riesgo de sesgo alto o incierto. Estos factores hacen que la certeza general de la evidencia para cualquier resultado sea baja o muy baja. Los datos revisados aquí brindan alguna evidencia de que más personas pueden experimentar eventos adversos con el uso de dispositivos de bioingeniería actualmente disponibles que con las técnicas de reparación estándar, y la necesidad de una cirugía de revisión también puede ser mayor. La evidencia de la recuperación sensorial es muy incierta y no hay datos sobre la fuerza muscular a los 24 meses. Se necesitan ensayos adicionales, que se adhieran a un estándar mínimo de informe de resultados (con un seguimiento de al menos 12 meses, que incluya una evaluación sensoriomotora integrada y resultados informados por el paciente) para proporcionar evidencia de certeza alta y facilitar un análisis más detallado de la efectividad de los medicamentos emergentes, dispositivos de reparación de bioingeniería cada vez más sofisticados.”

Las opiniones planteadas por los expertos consultados y refrendadas por el CTT son:

- ✓ No hay un consenso claro acerca de que el uso de Avance® NerveGraft sea claramente superior a otras técnicas actualmente disponibles.
 - ✓ En el momento actual y, a la vista de la revisión de la literatura, el uso de Avance® NerveGraft como primera opción no parece estar justificada.
 - ✓ No existe un consenso sobre las indicaciones para el uso de Avance® NerveGraft, pero el defecto no debería ser superior a los 3 cm.
 - ✓ En nuestro sistema público y debido al alto coste de estos productos su uso debería estar restringido a indicaciones muy concretas con el consenso de las sociedades científicas a la vista de los resultados disponibles en el momento actual.
 - ✓ Al ser un tejido importado a la UE, estas conclusiones solo tienen valor si se cumplen todos y cada uno de los requisitos que establece la legislación actual europea y nacional.
- [Recomendaciones Sociedades Científicas Españolas](#)

Para elaborar este punto desde la ONT se contactó con la Sociedad Española de Cirugía Plástica y Reparadora (SECPRE), Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología



(SECOT) y Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC) que nos pusieron en contacto con 3 expertos uno de cada sociedad, que han consensuado las propuestas que se muestran a continuación:

PRIMERA: El gold standard para el injerto nervioso es el autoinjerto si bien no existen estudios que hayan demostrado superioridad de regeneración nerviosa del aloinjerto ni del autoinjerto.

SEGUNDA: El aloinjerto se recomienda en pacientes no subsidiarios a la extracción de nervio sural propio (autoinjerto) debido a sus comorbilidades (patología neurológica de base, úlceras varicosas, isquemia de miembros inferiores, etc) o en aquellos que no tienen injerto autólogo disponible.

TERCERA: Si se da esta situación, de ausencia de disponibilidad de nervio autólogo, podría indicarse para reparaciones de:

1. Lesión de plexo braquial que requieran reconstrucción con injertos nerviosos.
2. Lesiones de nervio periférico:
 - a. Reconstrucción de nervios sensitivos
 - b. Reconstrucción de gap hasta 5cm
 - c. Reconstrucción de neuroma doloroso de amputación
 - d. Paciente rechaza riesgos / secuelas de autoinjerto
3. Reconstrucción n. motor: por ejemplo, en cirugías de neurinomas de acústico en las que se lesione el VII par (facial) y se identifiquen los cabos proximal y distal o para completar la anastomosis hipogloso facial.

5. Conclusiones

Se considera, tras valorar los informes de la AETS, CTT, bibliografía y recomendaciones de la sociedades científicas, que actualmente hay suficiente evidencia de que el uso de Avance® NerveGraft para la reparación de nervio periférico es un tratamiento no inferior a otros tratamientos utilizados. Su implantación debería realizarse en centros autorizados para dicha actividad acorde al Real Decreto-ley 9/2014 disponiendo de unidad quirúrgica especializada con al menos un especialista con experiencia demostrada en trasplante nervioso.



6. Bibliografía

1. Isaacs J, Browne T. Overcoming short gaps in peripheral nerve repair: conduits and human acellular nerve allograft. *Hand (NY)* 2014; Jun;9 (2):131-7.
2. III, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto Carlos. Injerto alogénico descelularizado y criopreservado de tejido nervioso periférico. 2017.
3. Huayllani MT, Boczar D, Forte AJ, Rinker B. Evidence-Based Approach to Nerve Gap Repair in the Upper Extremity: A Review of the Literature and Current Algorithm for Surgical Management. . doi: 10.1097/SAP.0. Ann Plast Surg. 2020 Jun;84(6S Suppl 5):S369-S374.
4. Means KR Jr, Rinker BD, Higgins JP, Payne SH Jr, Merrell GA, Wilgis EF. A Multicenter, Prospective, Randomized, Pilot Study of Outcomes for Digital Nerve Repair in the Hand Using Hollow Conduit Compared With Processed Allograft Nerve. *Hand (N Y)*. 2016 Jun;11(2):144-51.
5. eversedge FJ, Zoldos J, Nydick J, Kao DS, Thayer W, MacKay B, McKee D, Hoyen H, Safa B, Buncke GM. A Multicenter Matched Cohort Study of Processed Nerve Allograft and Conduit in Digital Nerve Reconstruction. *J Hand Surg Am*. 2020 Dec y 45(12):1148-1156.
6. Kornfeld T, Borger A, Radtke C. Reconstruction of Critical Nerve Defects Using Allogenic Nerve Tissue: A Review of Current Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 29 y 22(7):3515.
7. Lans J, Eberlin K, Evans PJ, Mercer D, Greenberg JA, Styron JF. A Systematic Review and Meta-Analysis of Nerve Gap Repair: Comparative Effectiveness of Allografts, Autografts, and Conduits. *Plast Reconstr Surg*. 2022 Dec 26. doi: 10.1097/PRS.000000000000100.
8. Deslivia MF, Lee HJ, Adikrishna A, Jeon IH. Decellularized Nerves for Upper Limb Nerve Reconstruction: A Systematic Review of Functional Outcomes. *J Reconstr Microsurg*. 2015 Nov y 31(9):660-7.
9. Thomson SE, Ng NY, Riehle MO, Kingham PJ, Dahlin LB, Wiberg M, Hart AM. Bioengineered nerve conduits and wraps for peripheral nerve repair of the upper limb. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Dec 7 y 12(12):CD012574.